N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Etude théorique de l'effet de substitution d'un groupement OH par un halogéne sur l'acide ascorbique

Présenté par : MLLE KADI Rokia

Soutenu publiquement, le 27 / 09 / 2017 devant le Jury composé de :

M^{me} M.BENKHEMOU	**MAA**	**Présidente**
M^{r} M.A.BENMENSOR	**MCB**	**Encadreur**
M^{me} D.HIKEM	**MCA**	**Examinatrice**
M^{me}A.AMAR	**MCB**	**Examinatrice**

Remerciement :

Au terme de ce modeste travail, je tiens à remercier en premier lieu le bon dieu qui m'a donné la force d'achever ce mémoire.

Je tiens à remercier mon encadreur Mr ***BENMENSOR*** *qui m'a guidé durant la préparation de ce mémoire, sans oublier de remercier tous mes enseignant(e)s le long de mon cursus universitaire, le personnel de la faculté et du département de chimie.*

*J'exprime mes plus vifs remerciements à M^me^* ***Malika BENKHEMOU****, maitres de conférences à la faculté des sciences, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Je remercie M^me^* ***Anissa AMAR****, maitre de conférences à la faculté des sciences, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie encore M^me^* ***Djamila HIKEM*** *née* ***OUKACHA****, maitre de conférences à la faculté des sciences, d'avoir accepté de faire partie du jury.*

J'exprime mes sincères remerciements à toute personne ayant contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents pour leurs soutien, leur amour, leurs sacrifices... Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments d'amour et de respect envers vous. Que Dieu vous procure bonne santé et très longue vie.

Mes très chers frères : Khalil, Nafaa, Hamza, Mouhamed.

Ma chère sœur : Nafissa.

Mes belles sœurs : Dounia et Lydia.

Mes oncles et mes tentes.

Mes cousins et cousines.

Mes très chers Nabil et Sawsan

Tous mes amis (es).

Liste des figures

Figure 1: Acide L-ascorbique.

Figure 2 : Procédé de Reichstein-Grussner de synthèse de l'acide L-ascorbique.

Figure 3 : les géométries optimisées des molécules étudiées.

Figure 4: spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés fluorés.

Figure 5: spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés chlorés.

Figure 6: spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés bromés.

Figure 7: le spectre IR du 1-fluoro-vit-C et les fonctions correspondantes.

Figure 8 : le spectre IR de la vitamine C et les fonctions correspondantes à chaque pic.

Figure 9: le spectre IR du 1-chloro-vit-C et des fonctions correspondantes.

Figure10 : le spectre IR du 1-bromo-vit-C et de ses fonctions correspondantes.

Liste des tableaux

Tableau 1 : ANC en vitamine C.

Tableau 2 : les meilleures sources naturelles de vitamine C.

Tableau 3 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés fluorés.

Tableau 4 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés chlorés.

Tableau 5 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés bromés.

Tableau 6 : Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés fluorés.

Tableau 7 : Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés chlorés.

Tableau 8 : Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés bromés.

SOMMAIRE

Introduction générale ……..... **1**

Chapitre I : **Etude bibliographique sur la vitamine C**

I-1.Historique ……. **2**

I-2.Manifestations cliniques du scorbut……..... **2**

I-2-1.Signes généraux……... **3**

I-2-2.Manifestations cutanées et anomalies des phanères…… **3**

I-2-3.Manifestations buccales……... **3**

I- 2-4.Manifestations ostéoarticulaires…….. **3**

I-2-5.Manifestations ophtalmologiques……..... **4**

I-2-6.Manifestations cardio-respiratoires…….. **4**

I-2-7.Manifestations psychiatriques……. **4**

I-2-8.Manifestations biologiques du scorbut…… **4**

I-3.Définition ……..... **4**

I-4.Structure moléculaire ……..... **4**

I-5.Métabolisme …….. **5**

I-5-1.L'absorption de la vitamine C……... **5**

I-5-2. Elimination de la vitamine C…… **6**

I-6.Causes de carence …….. **7**

I-7.Apports journaliers……..... **7**

I-8.Meilleures sources ……..... **8**

I-9.Instabilité……..…….….. **9**

I-10. Les Bienfaits de la vitamine C …….. **10**

I-11.Propriétés physico chimique…… **11**

I-12.Critères de pureté ……. **11**

.I-13. Synthèse de la molécule…….. **11**

I-13-1.Synthèse chimique ……..... **11**

I-13-2.Synthèse par bioproduction ……..... **12**

Chapitre II : Les méthodes de la chimie quantique

II-1. Introduction ……. **15**

II-2.Equations et principes fondateurs …… **16**

II-2-1. Equation de Schrödinger ……. **16**

II-2-2. Méthodes semi-empiriques……..... **17**

II-2-3. Méthode ab-initio …… **18**

II-2-3-1.Méthode Hartree-Fock…… **18**

II-2-3-2.Méthodes post HF……..... **19**

II-2-3-2-1.La corrélation électronique …… **19**

II-2-3-2-2 .Interaction de Configuration (CI)…… **19**

II-2-3-2-3.Møller-plesset (MPx)……..... **20**

II-2-3-3.Méthodes de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)…… **20**

II-2-3-3-1.Théorèmes de Hohenberg et Khon……. **20**

II-2-3-3-2.Equations de Khon Sham …….. **21**

II-2-3-3-3.Fonctionnelles d'échange et de corrélation ……..... **21**

Chapitre III : Résultats et discussion

III-1. Méthodes de calcul …….. **23**

III-2. Présentation des molécules étudiées et de leurs géométries optimis…… **23**

III-3. Optimisation géométrique de la vitamine C et ses dérivés halogénés au niveau B3LYP/6-31G*…….……..……..... **25**

III-4. Distribution de charges atomiques selon Mulliken …… **27**

III-5. Etude spectroscopique de la vitamine C et de ses dérivés halogénés…….....**29**

III-5-1-spectroscopie UV-visible…… **29**

III-5-2. Spectroscopie infra-rouge ……..... **30**

Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui associées parallèlement à l'étude au moyen de la modélisation moléculaire, qui est un ensemble de techniques, permettant non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions, cette nouvelle branche de la chimie implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique,...), cette discipline permet la détermination et la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule donnée, d'évaluer les propriétés physico-chimiques et les caractéristiques du système moléculaire étudiée , cette branche de la chimie nommée aussi chimie computationnelle ou chimie théorique permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules **[1]** qui n'ont jamais été étudiés expérimentalement, elle permet aussi d'étudier les interaction entre un composé chimique et un organisme vivant, ce qui permet de gagner du temps pour passer d'un test clinique d'un médicament à sa commercialisation.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de la vitamine C (acide ascorbique) et ses dérivés fluorés, chlorés et bromés, en utilisant le programme Gaussian09, ces dérivés halogénés sont construits à partir de la vitamine C en substituant l'une de ses fonctions OH par un halogène. On a étudié l'effet de la substitution de la fonction OH par un halogène sur les propriétés énergétiques, structurelles, spectroscopiques …etc. Ces calculs ont été effectués au moyen de deux méthodes, la première est semi-empirique (PM6), qui n'est qu'une étape préliminaire, qui conduit à des résultats qualitatifs, une fois cette étape préliminaire est franchie, on passe à une méthode plus sophistiquée, qui est la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G*.

Les composés chlorés (les organochlorés) sont largement utilisés dans le domaine agricole comme pesticide, ces composés sont très toxique et polluants, contrairement aux idées reçues, il existe des médicaments utilisés pour le traitement du cancer qui sont chlorés, donnant comme exemple le chlorambucil pour le traitement de la leucémie récidivante.

Après une introduction générale, ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres, dans le premier chapitre on a fait une recherche bibliographique sur la vitamine C, suivi d’un deuxième chapitre dans-lequel sont données des petits rappels sur les fondements théoriques des calculs de la chimie quantique, ensuite un troisième chapitre qui comporte les résultats et discussions des calculs quantiques que nous avons réalisés sur les systèmes étudiés. On termine par une conclusion générale et perspective.

I-1.Historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une très grave maladie, le scorbut, il est décrit pour la première fois dans le papyrus d'Ebers, en 1550 av J.-C. caractérisée par des douleurs osseuses, des hémorragies gingivales et une forte anémie; Cette maladie touchait beaucoup plus les marins, et de manière générale toute personne privée d'aliments frais pendant trop longtemps.

Au 18ème siècle, un médecin de la marine anglaise, James Lind démontre l'efficacité de quelques gouttes de jus d'orange ou de citron dans le traitement préventif et curatif du scorbut. Il suffisait que les marins en absorbent quotidiennement pour se protéger et ne plus souffrir de cette maladie. Ce n'est qu'en 1928 qu'un biochimiste hongrois, Albert Szent Györgyi, isole une substance cristalline du jus de citron qu'il dénomma « acide ascorbique » en référence à ses effets bénéfiques sur le scorbut.

Cette découverte lui valut un prix Nobel en physiologie ou médecine en 1938. Ce fut également l'année de la première synthèse d'une vitamine à des fins commerciales. L'acide ascorbique est appelé de manière plus courante « vitamine C ».

En 1960 , un chimiste américain, Linus Carl Pauling, double prix Nobel en chimie et en physique, à qui l'on doit l'essentiel de ce que l'on sait sur les vertus médicales de l'acide ascorbique, il a été atteint d'un grave cancer, et comme il est un grand promoteur de la vitamine C, il n'hésita pas à en consommer de très fortes doses (plus de 10g/jour) afin de prouver l'efficacité de cette molécule. Coïncidence ou pas, loin d'être emporté par la maladie en quelques mois comme le pronostiquaient ses médecins, il vécut jusqu'à l'âge de 90 ans **[2].**

De nos jours, le scorbut affecte en priorité les populations dénutries des régions isolées et pauvres des pays en voie de développement, ainsi une épidémie de scorbut a touché l'Afghanistan après la guerre civile en 2002 et plus de dix mille cas de scorbut ont été décrit dans les années 1990 parmi les réfugiés Ethiopiens **[3].**

Les états de carence en vitamine C asymptomatiques sont fréquents dans les pays tropicaux, elle est observée également dans le Sahel lorsque la saison sèche rend les légumes et les agrumes rares **[4].**

I-2.Manifestations cliniques du scorbut

La vitamine C est un cofacteur nécessaire à une production normale de collagène. Une carence se traduit nécessairement par une diminution de la sécrétion et de la

formation du collagène. Ainsi les principales manifestations cliniques du scorbut sont liées aux défauts de structures des fibres de collagène.

I-2-1.Signes généraux

Dans les cas de scorbut, on va fréquemment observer l'apparition de signes généraux non spécifiques. Ces signes tels que l'anorexie, la sensation de faiblesse générale ou encore l'asthénie apparaissent dès le début de la maladie.

I-2-2.Manifestations cutanées et anomalies des phanères

Ces signes sont les plus spécifiques du scorbut

- L'hyperkératose périfolliculaire : C'est une lésion qui va apparaître autour d'un follicule pileux, surtout sur les membres inférieurs et sur les fesses et qui est notamment responsable de la sensation de peau rêche et sèche.
- Les lésions cutanées hémorragiques : Ces manifestations sont essentiellement dues à la fragilité capillaire du fait du défaut de structure du collagène.
- Les œdèmes des membres inférieurs.
- Les anomalies des phanères : poils en « tire-bouchon » ou col de cygne, koilonychie (aspect concave de l'ongle, « en cuillère »), alopécie.
- Autres signes dermatologiques : Retard de cicatrisation, aggravation d'une acné pré existante, mélanodermie.

I-2-3.Manifestations buccales

La gencive est hypertrophique, œdémateuse et hémorragique essentiellement au niveau de la gencive marginale et inter-dentaire d'autant plus sévère que l'hygiène bucco-dentaire est perfectible. Les symptômes gingivaux vont être retrouvés uniquement si le patient est denté. Secondairement, une lyse du parodonte profond va entraîner une mobilité dentaire importante avec un risque de perte dentaire.

I-2-4.Manifestations ostéoarticulaires

- Les myalgies et les arthralgies : Elles sont présentes dans 80% des cas de scorbut, et seraient liées à des hémorragies musculaires.
- Les hémarthroses : Elles apparaissent au niveau des genoux, des chevilles ou des articulations coxo-fémorales secondairement.
- L'ostéoporose : Au cours du scorbut, elle semble plus fréquente.

I-2-5.Manifestations ophtalmologiques

Des hémorragies oculaires peuvent apparaître dans de rares cas de scorbut (seulement 3%) touchant les différentes parties de l'œil.

I-2-6.Manifestations cardio-respiratoires

Historiquement, ces manifestations ont été décrites plusieurs fois, cependant leur physiopathologie et leur origine est encore mal connue.

- Une dyspnée.
- Des douleurs thoraciques.
- Des troubles du rythme.

I-2-7.Manifestations psychiatriques

Des troubles dépressifs ainsi que des troubles anxieux ont été décrits au cours du scorbut. Dès que la supplémentation en vitamine C est instaurée, on assiste à un retour à l'état normal.

I-2-8.Manifestations biologiques du scorbut

De manière générale, on observe une anémie qui est hypochrome et normo ou macrocytaire. Parfois on retrouve une hypocholestérolémie, une hypo albuminémie (liée à la dénutrition) et une leucopénie **[5].**

I-3.Définition

Il s'agit d'une molécule hydrosoluble, sensible à la chaleur, à l'eau et à la lumière, composée de 6 atomes de Carbones, 8 atomes d'Hydrogènes et 6 atomes d'Oxygè nes (C6H8O6), sa nomenclature IUPAC est 5-(1,2-dihydroxyéthyl)-3,4dihydroxyfuran-2-one .

L'acide déshydrascorbique (C6H6O6), sa forme oxydée, est peu présente sous cette forme dans le plasma, car rapidement il sera réduit en acide ascorbique par le glutathion notamment **[6]**.

La vitamine C est un acide organique que l'on trouve naturellement sous forme L-ascorbique.il s'agit comme un anti oxydant en captant les électrons lors des réactions d'oxydoréduction et peut libérer un groupement hydroxyle lors des réactions d'hydroxylation

I-4.Structure moléculaire

C'est Haworth, en 1932, qui a établit pour la première fois la structure chimique de l'acide L-ascorbique. De formule brute $C_6H_8O_6$, elle possède une fonction hydroxyle responsable de ses principales propriétés **[7]**.

Elle peut être oxydée en acide déhydroascorbique ($C_6H_6O_6$) préférentiellement dans les milieux alcalins. Ces 2 molécules actives vont coexister physiologiquement dans les liquides de l'organisme à des proportions différentes. En effet, l'acide

déhydroascorbique ne représente que 5 à 20% de la vitamine C circulante dans le sang contre 80 à 95% pour l'acide L-ascorbique **[8]**.

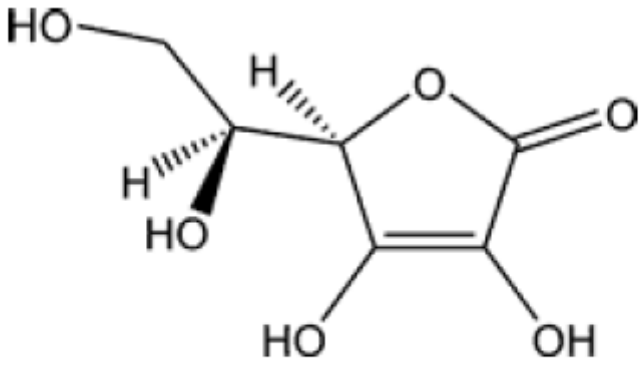


Fig.1 : Acide L-ascorbique

I-5.Métabolisme

Deux voies d'apport existent : d'une part, la vitamine C d'origine alimentaire est absorbée rapidement au niveau intestinal, puis distribuée largement. D'autre part, elle est facilement synthétisable à partir du glucuronate dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales.

L'excès de vitamine C n'est pas stocké mais il est excrété **[9]**.

I-5-1.L'absorption de la vitamine C

Suite à son ingestion, la vitamine C va être absorbée au niveau de la muqueuse buccale par diffusion simple, au niveau du pharynx via un mécanisme de transport actif, au niveau de la muqueuse stomacale et principalement au niveau de l'iléon (90% de l'apport en vitamine C y est absorbé).

L'absorption au niveau de l'iléon va se faire de plusieurs manières en fonctions de la quantité qui est ingérée **[10]**.

Par un mécanisme de transport actif (lorsque la consommation est normale), c'est-à-dire que le transport de la molécule consomme de l'ATP et nécessite un transporteur.

Dans le cas de l'acide L-ascorbique on va retrouver 2 protéines, l'une qui est responsable de l'absorption au niveau des cellules épithéliales intestinales et l'autre responsable du transport vers les autres organes. Dans le cas de l'acide déhydroascorbique, soit la forme oxydée de la vitamine C, ce sont les transporteurs

GLUT qui assurent le passage par diffusion facilitée au sein des membranes plasmiques. C'est un transport qui ne nécessite pas d'apport d'ATP.

- Par diffusion passive, c'est-à-dire que le transport ne consomme pas d'énergie et que la molécule en question traverse librement la membrane plasmique en fonction du gradient de concentration. C'est le cas lorsque les doses ingérées sont importantes soit plus de 1g/jour **[11]**.

L'absorption de l'acide déhydroascorbique est plus importante au sein de notre organisme, cependant, c'est l'acide L-ascorbique qui prédomine dans les tissus ainsi que dans le sang.

Cela s'explique car les cellules vont réduire rapidement la forme oxydée pour obtenir de l'acide L-ascorbique. C'est le cas notamment des globules rouges qui possèdent un transporteur GLUT 1 capable de capter la forme oxydée pour la réduire ensuite. Ce système de recyclage est propre aux espèces incapables de synthétiser l'acide L-ascorbique et permet d'expliquer pourquoi nos besoins en vitamine C sont moindres comparées aux espèces qui peuvent la produire.

Une fois que la Vitamine C a diffusé au sein de l'ensemble tissulaire, elle ne peut être stockée. C'est pourquoi il est nécessaire d'en consommer régulièrement car au bout de 2 à 3 semaines les réserves chutent.

I-5-2. Elimination de la vitamine C

Son élimination se fait en majeur partie par voie urinaire, sous sa forme originelle et sous forme de métabolites secondaires (en majorité l'acide oxalique 55%). Dès que la dose ingérée atteint les 100mg/jour, elle est excrétée via les urines. A l'état physiologique le pourcentage d'excrétion urinaire augmente en fonction de la dose ingérée. La vitamine C est aussi éliminée par voie fécale et sudoripare.

L'absorption digestive et l'excrétion urinaire, toutes deux doses dépendantes, vont être responsables de la limitation du taux plasmatique de la vitamine C dans l'organisme **[12]**.

I-6.Causes de carence

- **Carence primaire**

Il est rare de rencontrer une insuffisance d'apport car la synthèse endogène réduit la nécessité d'une supplémentations. Ajouter de la vitamine C ne relève pas de la nutrition mais plutôt de la pharmacologie, pour augmenter la résistance au stress et aux

infections. De plus, cette molécule est très sensible à l'oxydation et sa conservation est difficile ; elle est stabilisée dans des compléments concentrés [15].

- **Carence secondaire**

Un stress, une infection diminuent la concentration de vitamine C dans les surrénales, puis dans le sang, le foie, l'intestin et les muscles, d'où une baisse de résistance. Il existe donc un cercle vicieux entre stress, infection et malnutrition en vitamine C. La synthèse d'acide ascorbique est plus importante si la quantité de vitamine E dans la ration augmente ; une carence sévère en vitamine E peut donc provoquer une carence en vitamine C **[13]**.

I-7.Apports journaliers

La Vitamine C n'est pas produite par le corps humain, elle nécessite donc un apport exogène. Dans certaines situations pathologiques (comme le stress, l'inflammation, l'infection) les besoins en vitamine C peuvent être accrus. Certains modes de vie comme la consommation excessive d'alcool ou le tabagisme peuvent entraîner le même phénomène.

Chez les adultes, les principales sources d'apport en vitamine C sont les fruits (agrumes) puis les légumes à égalité avec les boissons fraîches sans alcool (essentiellement les jus de fruits). Son apport se fait donc par l'alimentation. La cuisson des aliments diminue leur teneur en vitamine C.

Les apports nécessaires conseillés varient en fonction de l'âge, L'ANSES a défini un ANC pour la vitamine C, c'est à dire l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5% des individus), population en bonne santé comme il est indiqué sans ce Tableau **[14]**.

Tableau 1: ANC en vitamine C

Age	Apports conseillés (mg /jour)
Nourrissons	50
Enfants 1-3 ans	60
Enfants 4-6 ans	75
Enfants 7-9 ans	90
Enfants 10-12 ans	100
Adolescents 13-19ans	110
Adultes 20-60ans	110
Personnes âgées	120
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	130

D'après l'ANSES il est recommandé de consommer environ 500g de fruits et légumes par jour afin d'assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C.

I-8.Meilleures sources alimentaires

En règle générale, la vitamine C est abondante dans les végétaux à chlorophylle et caroténoïdes (légumes, salades et fruits FRAIS).

Fruits frais **:** groseilles, fraises, citron, oranges, kiwis, acérola.

Légumes frais **:** chou-fleur, brocoli, poivron, pomme de terre et le persil.

C'est le Camú-Camú, fruit à baie d'Amazonie, qui a la plus forte teneur régulière en vitamine C naturelle au monde, loin devant l'acérola. (Voir tableau 2).

Tableau 2 : Les meilleures sources naturelles de vitamine C

Aliment	Teneur en mg/100g
Camú-Camú	2800
Lycium	2500
Acérola	1500
Cynorrhodon	1200
Argousier	750
Cassis	200
Persil	170
Kiwi	80
Citron	65
Orange	60
Pomme de terre	15
Cerise	10

I-9.Instabilité

Il faut savoir que la vitamine C est particulièrement instable.

La vitamine C est la plus fragile de toutes les vitamines : elle est sensible à l'eau, à la chaleur à l'air et à la lumière. Par exemple à température ambiante, la moitié de la teneur en vitamine C d'un aliment peut être perdue en 24 heures. Les modes de cuisson et de stockage doivent donc être adaptés de manière à limiter les pertes.

- Lors de la cuisson: Les pertes sont notables car la vitamine C étant hydrosoluble fuit dans l'eau de cuisson. C'est pourquoi il est préférable de cuire les légumes à la vapeur, et d'utiliser l'eau de cuisson pour les soupes.
- Phénomène d'oxydation: L'acide ascorbique, très sensible à la lumière et à la chaleur, s'oxyde facilement. Cependant un milieu acide a un effet protecteur, c'est pourquoi il est, toutes choses égales, mieux conservé dans les citrus : citron, orange, pamplemousse et dans les fruits acides **[15]**.

I-10. Les Bienfaits de la vitamine C

- Prévient les maladies cardiovasculaires en bloquant la formation de cholestérol à 95 %
- Elle est indispensable dans les mécanismes de défense immunitaire pour lutter contre toutes sortes d'infections bactériennes et virales.
- En intraveineuses guérit la polio, l'hépatite B et C, la rougeole, la varicelle, l'herpès, la maladie de Lyme, la mononucléose...
- Annihile la plupart des poisons (exemple de l'amanite phalloïde comme l'a démontré, au risque de sa vie, le Dr Bastien),
- Neutralise un nombre important de toxines (à la bonne dose par voie intraveineuse elle guérit une toxi-infection en quelques minutes),
- Détruit de nombreux polluants et pesticides carcinogènes,
- Elimine les métaux lourds de l'organisme (mercure, cadmium, plomb…),
- Protège contre les infections urinaires et aussi contre le cancer de la vessie.
- A très haute doses en intraveineuse diminue le taux de survie de 50% des cellules cancéreuses sans affecter les cellules normales.
- Joue un rôle thérapeutique important pour des personnes atteintes du SIDA.
- Régule le métabolisme calcique en évitant tout problème de décalcification ou d'ostéoporose.
- Neutralise les radicaux libres donc ralentit le vieillissement.
- Joue un rôle important dans la protection et l'entretien en bon état des vaisseaux capillaires.
- Permet la synthèse des hormones surrénales qui jouent un rôle essentiel en cas de stress.
- Est un antianémique en favorisant la formation d'hémoglobine et l'absorption intestinale du fer.
- Est un antihistaminique naturel efficace contre les allergies.
- Est un puissant stimulant cérébral (mémoire et intellect).
- Maintient le tonus et permet de mieux affronter la fatigue.
- Contrairement aux idées reçues, elle facilite le sommeil.
- Facilite le transit intestinal **[16]**.

I-11.Propriétés physico chimique

Classification : Anti oxygène E300.

Dénominations chimiques : Acide ascorbique ; Acide L (+)-ascorbique.

Formule brut : C6 H8 O6.

Masse moléculaire : 176,13 g/mol.

Dénominations et présentations : Acide ascorbique, poudre de granulométrie variable, divers teneurs et présentations commerciales selon les fournisseurs.

Aspect: poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther.

Stabilité : relativement stable à l'air sec, très oxydable en solution aqueuse et en mélanges, surtout en présence d'alcalin, de cuivre et de fer.

PH *:* 2,4 à 2,8 dans une solution aqueuse 2%.

Intervalle de fusion: 189°C-193°C avec une légère décomposition.

Pouvoir rotatoire spécifique: [ ] 2D0 = +20,5°à+21,5° α (Concentration = 10 % dans l'eau, 589 nm, 20°C).

I-12.Critères de pureté

Teneur : pas moins de 99 % de C6 H8 O6 sur la substance exempte de matière volatiles.

Matières volatiles: pas plus de 0,4 %, déterminées par dessiccation pendant 24 heures à température ambiante dans un dessiccateur à acide sulfurique ou anhydride sulfurique.

Cendres sulfatées: pas plus de 0,1 % de substance exempte de matières volatiles, déterminées par calcination à 800°C.

Arsenic : pas plus de 3 mg/kg.

Plomb: pas plus de 10 mg/kg.

Zinc et Cuivre: pas plus de 50 mg/kg, dont 25 mg de zinc.

.I-13. Synthèse de la molécule

I-13-1.Synthèse chimique :

Le passage du laboratoire de recherche à l'usine de fabrication a été une étape décisive mise en place par T. Reichstein, en 1933, qui propose à la firme F. Hoffman-la Roche de produire industriellement la vitamine C à partir du glucose selon un procédé original

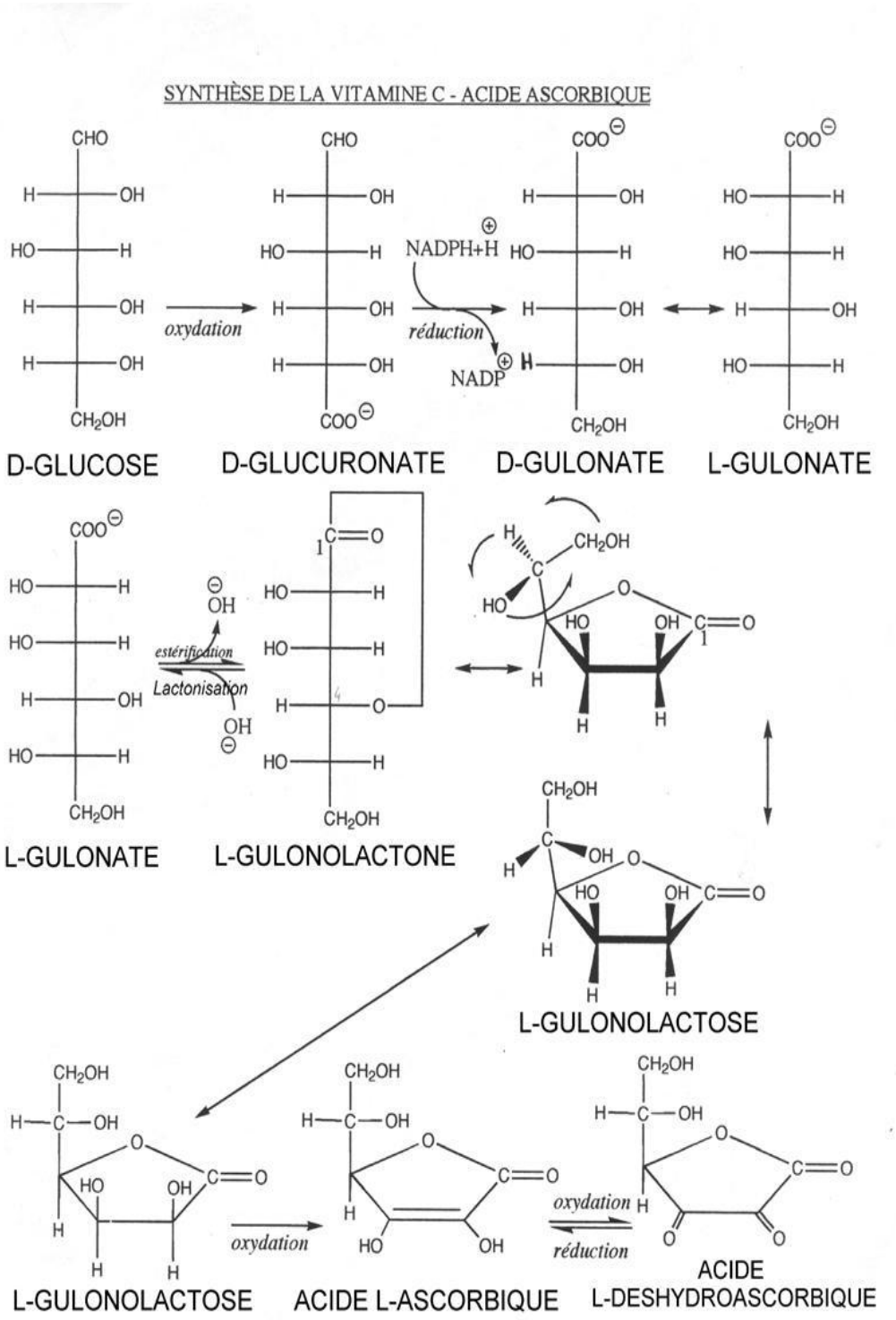


Figure 2 : procédé de Reichstein-Grussner de synthèse de l'acide L-ascorbique **[17]**.

II-1. Introduction :

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques, qui en utilisant les méthodes de calcul numériques, permet d'explorer la surface d'énergie potentielle des systèmes moléculaires et de déterminer leurs propriétés physico-chimiques.

De nos jours, le chimiste qu'il soit théoricien ou expérimentateur, considère les techniques de modélisation moléculaire comme étant un outil incontournable pour réaliser ses travaux de recherche. Ainsi, les méthodes de modélisation moléculaire sont très utilisées pour prévoir la structure, la réactivité de molécules et d'autres propriétés des systèmes moléculaires.

Les méthodes de la modélisation moléculaires sont principalement divisées en deux grandes familles: les méthodes basées sur les lois de la mécanique quantique (QM), et celles basées sur les lois de la mécanique moléculaire (MM)

- **La mécanique quantique (QM) :**

La mécanique quantique a été développée au début du siècle dernier. A l'inverse de la mécanique classique, elle est principalement conçue pour décrire des systèmes microscopiques bien qu'elle reste valable même à l'échelle macroscopique. Elle est appelée quantique, car les observables physiques (énergie, moment cinétique, moment de spin…) au niveau microscopique sont quantifiées.

- **La mécanique moléculaire (MM) :**

La mécanique moléculaire (MM) permet de déterminer la structure moléculaire et son énergie potentielle en utilisant les lois de la mécanique classique. Pour cela, les atomes sont remplacés par des sphères de différentes masses reliées par des ressorts qui sont les liaisons. Les raideurs des ressorts sont en fonction de la nature des atomes et du type des liaisons. D'autres types de ressorts sont utilisés pour représenter les déformations des angles de valence et dièdres.

La MM est une méthode empirique. Elle tire les valeurs des raideurs des ressorts et des barrières de potentiel à partir des données expérimentales et des résultats de calculs de mécanique quantique. L'ensemble de tous ces paramètres empiriques est appelé « champ de force ». L'énergie stérique, fonction de ces paramètres, est la somme de toutes les interactions qui sont présentes dans le système réel :

$$E_{SE} = \sum^{liaisons} E_{str}(l) + \sum^{angles} E_{bend}(\theta) + \sum^{dièdres} E_{tor}(\omega) + \sum E_{vdW} + \sum E_{élect} + \sum E_{term_croisés}$$

Plusieurs méthodes de la MM ont été proposées. Elles diffèrent par les champs de forces qu'elles utilisent, des formules retenues pour le calcul des différents types

d'énergie ainsi que de l'ensemble des molécules utilisées pour déterminer ses paramètres. Aussi, les champs de force MM2 et MM3 sont mieux adaptés pour l'étude de petites molécules organiques, AMBER, ECEPP et CHARMM pour les protéines et OPLS/AA pour l'étude des phases condensées.

Dans cette équation: Le terme $E_{str}(l)$ est l'énergie d'élongation (stretching), le terme $E_{bend}(\theta)$ représente l'énergie de flexion (bending), l'énergie de torsion (torsion), E_{vdW} est l'énergie de van der Waals et $E_{élec}$ correspond à l'énergie d'interaction électrostatique de Coulomb entre les atomes non liés. Dans le terme $E_{term_croisés}$ sont rassemblées toutes les énergies d'interaction entre deux types de déformations : élongation-flexion, élongation-torsion et flexion-flexion.

Étant donné que les méthodes de la mécanique moléculaire négligent complètement les électrons, elles sont inutilisables pour le traitement des systèmes chimiques où il faut prendre compte de la structure électronique tels rupture ou formation de liaison. Toutes fois, le plus grand avantage de ces méthodes est la rapidité des calculs. Selon la puissance du matériel informatique utilisé, on peut traiter des systèmes de plusieurs milliers d'atomes.

II-2.Equations et principes fondateurs :

II-2-1. Equation de Schrödinger :

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système microscopique peut être tirée à partir de la fonction d'onde du système. La fonction d'onde Ψ d'un système est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger dépendante du temps suivante :

$H\Psi = E\Psi$

E est l'énergie du système et H est son opérateur hamiltonien. Les valeurs propres de H sont les valeurs de l'énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les vecteurs propres associées. Pour un système à *N* noyaux et *2n* électrons, on a :

$$H = -\sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2m_e}\nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n}\sum_{A=1}^{N} \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n}\sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^{N} \frac{1}{2m_A}\nabla_A^2 + \sum_{A=1}^{N}\sum_{B>A}^{N} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Avec :$\nabla^2 = \Delta$.

Dans cette expression, les opérateurs sont respectivement : les énergies cinétiques des électrons, les énergies d'interaction électrons-noyaux, les énergies

d'interaction électron-électron, les énergies cinétiques des noyaux et les énergies d'interaction noyau-noyau.

Cette équation ne peut pas être résolue de manière rigoureuse sauf pour des systèmes aussi petits que la molécule d'hydrogène. Aussi, pour la résoudre on fait appel à de nombreuses approximations **[18]**.

- Approximation non relativiste : consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

-Approximation de Born-Oppenheimer (B-O) :

Pour résoudre l'équation de Schrödinger, Born et Oppenheimer ont proposé en 1927 de séparer lors de l'étude les deux types de mouvements : celui des électrons (particules légères et rapides) et celui des noyaux (particules lourdes et lentes). Cette différence de particules fait que les électrons réagissent quasi instantanément à toute modification des positions des noyaux.

Dans l'approximation de Born et Oppenheimer, la fonction d'onde totale du système est le produit de deux parties : peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions : $\Psi (r, R)=\Psi R (r) .\Phi(R)$ (où $\Phi(R)$ est la fonction d'onde nucléaire, $\Psi R(r)$; la fonction d'onde électronique pour les positions R des noyaux). Cela revient donc à résoudre deux équations de Schrödinger, l'une nucléaire et l'autre électronique **[19].**

II-2-2. Méthodes semi-empiriques :

Elles sont utilisées pour modéliser les systèmes moléculaires de grande dimension et/ou modéliser un système de manière qualitative. Elles sont basées sur deux approximations, la première consiste à ne considérer que la couche de valence (les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système). La seconde annule les intégrales de répulsion électroniques multicentres. Utilisant des paramètres ajustés aux résultats expérimentaux, elles peuvent conduire parfois à d'importantes erreurs dans l'évaluation des énergies totales. Les principales méthodes semi-empiriques sont les suivantes:

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap : Elles négligent complètement les intégrales des répulsions entre atomes non chimiquement liés.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap : les approximations introduites sont presque les mêmes que celles de CNDO, sauf par l'estimation des intégrales biélectroniques.

MINDO: Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap: les intégrales biélectroniques à deux centres sont estimées selon l'approximation d'Ono. Elles constituent une bonne alternative pour le calcul exact des énergies de formation, des potentiels d'ionisation et des distances interatomiques dans la plupart des molécules de dimension moyenne **[20]**.

II-2-3. Méthode ab-initio :

Les paramètres ajustés aux résultats expérimentaux ne sont pas utilisés. Les calculs sont généralement plus complexes nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) en utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité qui utilise la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul.[a] Les méthodes Ab initio sont caractérisées par l'introduction d'une base arbitraire pour étendre les orbitales moléculaires et alors le calcul explicite toutes les intégrales exigées qui impliquent cette base **[21]**.

II-2-3-1.Méthode Hartree-Fock

L'approximation orbitale décrit la fonction d'onde à n électrons comme un produit de n fonctions dites spinorbitals, associées à chaque électron. L'équation de Schrödinger à n électrons peut être séparée en n équations monoélectronique. Cependant la fonction d'onde à n électrons décrite de cette manière ne satisfait pas au principe de Pauli (les électrons sont des fermions), car elle n'est pas asymétrique sous une permutation de deux électrons. Ce problème est corrigé lors de la description de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater construit à partir des n spin-orbitales (les n spin-orbitales Ψ proviennent des n/2 orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β) **[22]**.

La résolution de l'équation de Hartree-Fock se fait en réécrivant la partie spatiale des Orbitales Moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire d'Orbitales Atomiques (OM=CLOA) donnant lieu aux équations de Hartree-Fock-Roothaan (HFR):

$$F\ C_k = e_k\ S\ C_k$$

Où F est la matrice de Fock, C_k est un vecteur colonne et S est la matrice de recouvrement.

La résolution des équations de HFR s'effectue d'une manière itérative dite méthode du champ auto-cohérent (SCF : Self Consistent Field).

II-2-3-2. Méthodes post HF :

II-2-3-2-1. La corrélation électronique **:**

Il est important de noter que la théorie Hartree-Fock ne tient pas compte de tous les effets de corrélation entre les mouvements des électrons au sein d'un système moléculaire. Grâce au principe d'antisymétrie de la fonction d'onde, les électrons de même spin ont une probabilité nulle d'occuper la même position case quantique. Dans ce cas, le déterminant de Slater devient égal à zéro. Par contre rien n'interdit à deux électrons de spins différent d'occuper la même position au même moment ! Ce qui résulte en une surestimation de l'énergie avec le traitement HF. Cette surestimation est désignée par énergie de corrélation :

$E_{corr} = E_{HF} - E_{NR} > 0$

Plusieurs calculs montrent que la corrélation électronique est très faible devant l'énergie d'HF. Quoiqu'elle ne représente que 1% de l'énergie exacte non relativiste, elle reste tout de même du même ordre de grandeur que l'énergie de la liaison chimique. Tenir compte de l'énergie de la corrélation électronique est plus qu'indispensable lors de l'étude de la réactivité en chimie d'une manière générale et des réactions radicalaires en particulier. Pour tenir compte de l'énergie de la corrélation électronique on fait appel aux méthodes Post-HF.

II-2-3-2-2 . Interaction de Configuration (CI) :

C'est une méthode mono-référence basée sur l'approche variationnelle. La fonction d'onde totale est une combinaison linéaire de plusieurs déterminants représentant chacun une configuration possible de la distribution électronique. Son principe : en premier lieu, on établit selon l'approche HF le déterminant de Slater de la fonction d'onde fondamentale. Ensuite, dans ce déterminant plusieurs orbitales réelles sont remplacées par autant d'orbitales virtuelles. Enfin, La fonction d'onde totale, qui est la combinaison linéaire de tous ces déterminants, est obtenue par la minimisation de l'énergie totale du système.

II-2-3-2-3.Møller-plesset (MPx) **:**

Ce sont des méthodes basées sur le principe de perturbation. L'hamiltonien du système est la somme de deux contributions : H_0 qui est la somme des opérateurs de Fock mono-électroniques et H' qui est une petite perturbation appliquée sur H_0. Dans les méthodes *MPx* (MP2, MP3,…), les électrons sont excités (perturbés) aux niveaux énergétiques

virtuels. La fonction d'onde obtenue suite à cette excitation est calculée. La fonction d'onde totale serait la combinaison linéaire de toutes les configurations considérées.

II-2-3-3.Méthodes de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie. La DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964, qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système **[23]**.

II-2-3-3-1.Théorèmes de Hohenberg et Khon :

Le formalisme de la DFT est une conséquence directe des deux théorèmes de Hohenberg et Kohn (1964) :

- premier théorème L'énergie totale d'un système à l'état fondamental est une fonctionnelle unique de la densité électronique.

$$E = E\ \rho\ r\ = F_{HK}\ \rho\ r\ + V_{ext}\ r\ .\rho\ r\ .dr$$

Où $F_{HK}[\rho(r)]$est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn et V_{ext} est le potentiel externe.

- Deuxième théorème« Principe variationnel »L'énergie totale d'un système d'électrons soumit à un potentiel externe V_{ext} évaluée pour une densité électronique donnée $\rho(r)$ ne peut être que supérieure à sa valeur déterminée avec la densité exacte de l'état fondamentale$\rho_0(r)$:

$$\forall\rho \neq \rho_0 : E\ \rho_0\ > E[\rho]$$

Ainsi, la résolution de l'équation de Schrödinger pour un système à M électrons dans le formalisme de la DFT consiste, selon ces deux théorèmes, à rechercher la densité électronique $\rho_0$pour laquelle l'énergie du système soit la plus basse :

$\frac{\partial E}{\partial \rho} = 0$ avec $\rho(r)\,.\,dr = M$

II-2-3-3-2. Equations de Khon Sham :

La difficulté des calculs DFT vient du fait que l'énergie d'échange-corrélation est inconnue. L'obtention d'une bonne fonctionnelle approchée d'échange-corrélation fait l'objet de nombreuses recherches.

On résout le système d'équations de Khon-Sham à l'aide de la procédure itérative du champ auto cohérent ou SCF. Les orbitales issues de cette résolution permettent de calculer la densité totale :

$$P(r) = \sum_{i=1}^{N} \phi_i^{ks}(r)^2$$

Notons que les orbitales dites de Khon-Sham $\phi^{ks}_i(r)$ ne sont pas de réelles orbitales. C'est-à-dire qu'aux orbitales Khon-Sham et leurs énergies associées ne correspondent pas des observables physiques. Aussi, la fonction d'onde Khon-Sham est une fonction mono-déterminant et ne peut pas permettre une bonne représentation des certaines situations (telles que la dissociation de molécules diatomiques). Dans de tels cas, la fonction d'onde totale doit s'écrire sous forme de combinaison de plusieurs déterminants. Toutefois, elles sont toujours très proches des orbitales Hartree-Fock et elles sont utilisées souvent au même titre. Il nous reste alors à approximer de façon raisonnable la fonctionnelle $E_{XC}[\rho]$.

II-2-3-3-3.Fonctionnelles d'échange et de corrélation :

Le terme d'échange-corrélation est souvent exprimé comme une somme de deux contributions d'échange et de corrélation :

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]$$

La fonctionnelle d'échange, due au principe de Pauli, décrit les interactions entre des électrons de même spin et la fonctionnelle de corrélation $E_c[\rho(\vec{r})]$ manage instantanément le mouvement des électrons. Selon comment le gaz d'électrons dans le système fictif est considéré, plusieurs catégories de fonctionnelles d'échange-corrélation sont proposées.

L'approximation de la densité locale (LDA ou LSDA) suppose que le gaz d'électrons est uniforme à travers le système. La fonctionnelle d'échange-corrélation uniquement de la densité électronique. Cette approximation donne des résultats acceptables dépend dans le cas des métaux mais est souvent inadaptée pour le traitement d'autres types de systèmes : tels que les molécules organiques, les complexes, …

L'approximation "de gradient généralisé" (GGA) est venue corriger les résultats obtenus avec la LDA. La fonctionnelle d'échange-corrélation dépend dans ce cas de la

densité électronique et de son gradient, donc du caractère non uniforme du gaz d'électrons. Cette catégorie de fonctionnelles a considérablement amélioré la précision des calculs de plusieurs propriétés, telles que : l'énergie totale, les barrières énergétiques, les longueurs de liaisons, … par rapport à ceux obtenus avec LDA.

L'approximation méta-GGA suppose que le gaz d'électrons est non-uniforme et tient compte, en partie, de son caractère non-local par l'introduction dans la fonctionnelle d'échange-corrélation de la densité d'énergie cinétique orbitalaire ou du Laplacien de la densité de spin orbitalaire. Les fonctionnelles méta-GGA apportent aussi à leur tour des améliorations par rapport aux résultats obtenus avec la GGA.

Les fonctionnelles hybrides sont actuellement les plus utilisées par les chimistes. Dans cette catégorie, la fonctionnelle d'échange est une combinaison de la fonctionnelle d'échange de HF qui est non-local et une fonctionnelle d'échange DFT et on a :

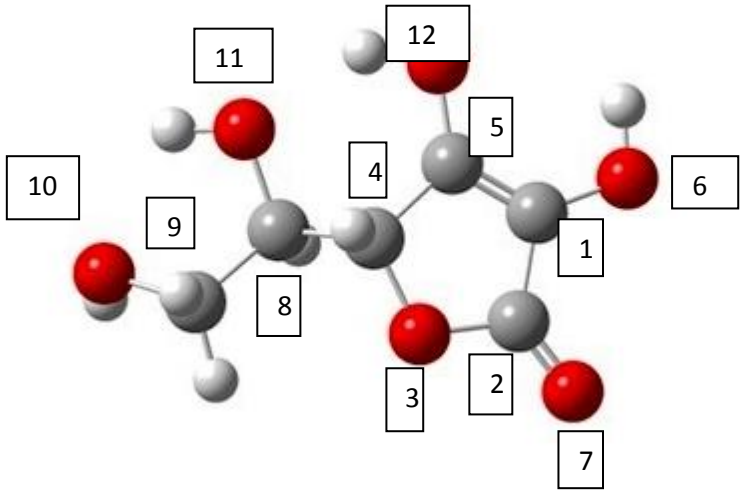
E_{xc} (hybride)=c_1 E(HF) +c_2E_x(DFT) +E_c(DFT) Où c_1 et c_2 sont des coefficients **[24]**.

III-1. Méthodes de calcul :

Pour effectuer un calcul de simulation en chimie théorique, on commence d'abord par la recherche de la géométrie la plus stable, celle correspondante à l'énergie minimale d'un système moléculaire donné, c'est ce qu'on appelle optimisation géométrique, ensuite toutes les étapes qui viennent après sont basées sur cette géométrie, des propriétés moléculaires de cette structure peuvent ensuite être calculées, comme les charges nettes, enthalpies de formation standard, énergie d'ionisation, affinités électronique..., dans notre travail, nos calculs ont été réalisés d'abord au moyen de la méthode semi empirique PM6 comme étant une étape préliminaire, ensuite au niveau DFT, en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G (d). La méthode de calcul DFT a pris une ampleur considérable ces deux dernières décennies, grâce aux bons résultats qu'elle donne. Tous nos calculs ont été effectués avec une optimisation complète de la géométrie, à partir d'une géométrie standard, en utilisant le programme GAUSSIAN 09, suivi d'un calcul de fréquence, afin de confirmer qu'il s'agit d'un minimum sur la surface d'énergie potentielle, le résultat de calcul de fréquence nous fournit le spectre IR, comparable à l'expérience. La simulation des spectres d'absorption UV-vis, s'effectue sur la géométrie optimisée, en utilisant la méthode TD-DFT, le résultat de calcul nous permet d'avoir le tracé des spectres d'absorption, ainsi que toutes les informations relatives (longueurs d'onde, force d'oscillateur, transitions électroniques)

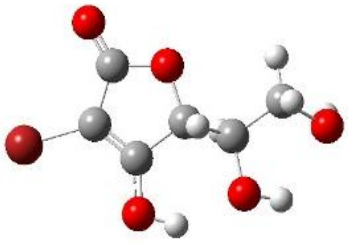
III-2. Présentation des molécules étudiées et de leurs géométries optimisées:

Notre étude, est une étude comparative, de l'effet de la substitution d'un groupement *OH* dans la molécule de la vitamine C par un groupement halogène (*Cl, Fet Br*), la molécule de l'acide ascorbique (vitamine C) possède 4 fonctions *OH*, après substitution un par un des quatre groupements *OH* par un groupement halogène, on obtient quatre dérivés halogénés dans le cas du fluor, du chlore et du Brome, dans la figure 5, sont présentée les structures géométrique optimisées des systèmes étudiés. Pour obtenir les dérivés halogénés, on substitue l'une des quatre fonctions OH de la vitamine C, le groupement OH (6) est substitué par un halogène (F, Cl ou Br), pour obtenir le dérivé appelé 1-halogéno(Chloro, Bromo, Fluoro), si le groupement OH (12) est substitué par un halogène on obtient le dérivé appelé 2-halogéno, la même chose pour les deux groupements OH restants, le 11 conduit aux dérivés 3 halogéno et le 10 donne les dérivés 4 halogénés, comme il est montré sur la figure5.

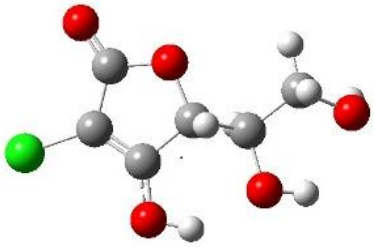


Vitamine C

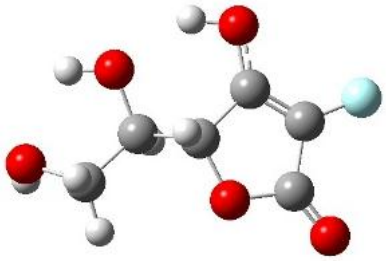
1-Bromo-vitC



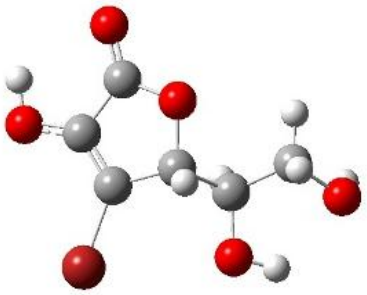
1-Chloro-vitC



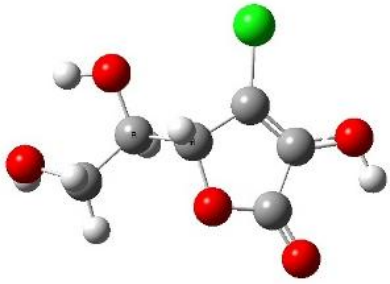
1-Fluoro-vitC



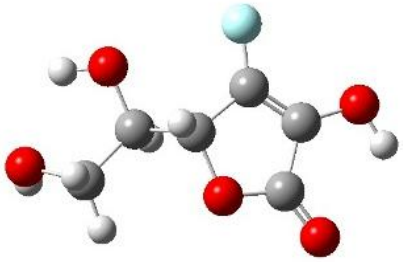
2-Bromo-vitC



2-Chloro-vitC



2-Fluoro-vitC



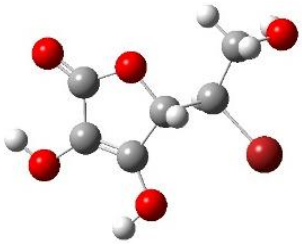
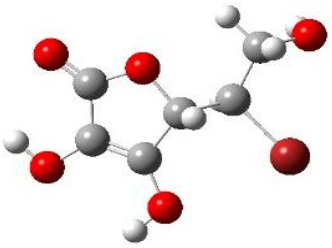
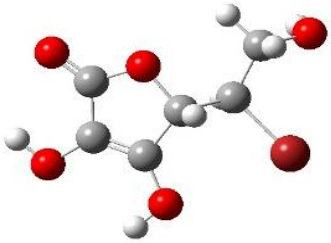
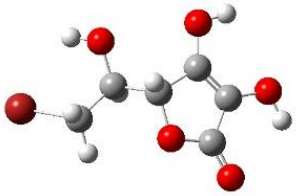
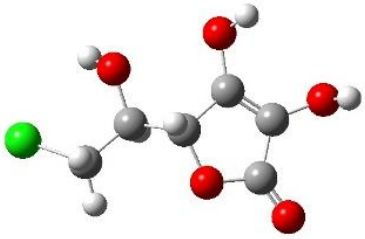
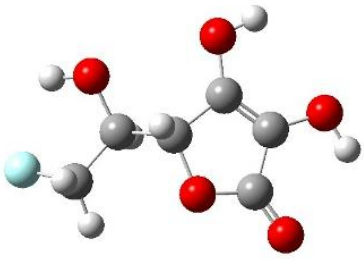
3-Bromo-vitC 	3-Chloro-vitC 
3-Fluoro-vitC 	4-Bromo-vitC 
4-Chloro-vitC 	4-Fluoro-vitC 

Fig.3 : les géométries optimisées des molécules étudiées

III-3. Optimisation géométrique de la vitamine C et ses dérivés halogénés au niveau B3LYP/6-31G*:

Dans les tableaux ci dessous, on a reporté les valeurs des énergies obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d).

Tableau 3 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés fluorés :

Composé	Energie en Hartree
VitC	-684.7505265
1-fluoro	-708.7621281
2-fluoro	-708.7569016
3-fluoro	-708.7638269
4-fluoro	-708.7672239

Tableau 4 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés chlorés :

Composé	Energie en Hartree
VitC	-684.7505265
1-chloro	-1069.1334103
2-chloro	-1069.1246336
3-chloro	-1069.1268863
4-chloro	-1069.1355519

Tableau 5 : les énergies de la vitamine C et ses dérivés bromés :

Composé	Energie en Hartree
VitC	-684.7505265
1-bromo	-3180.6431524
2-bromo	-3180.6347009
3-bromo	-3180.6377988
4-bromo	-3180.6459947

En analysant les résultats des trois tableaux ci dessus, nous remarquons que:

- le dérivé le plus stable est le 4-halogéno-vit-C pour les trois séries de dérivés halogénés.

- l'ordre décroissant de stabilité de la série de dérivés fluorés est le suivant: 4-fluoro-vit-C, 3-fluoro-vit-C, 1-fluoro-vit-C et le 2-fluoro-vit-C.

- l'ordre décroissant de stabilité de la série de dérivés chlorés et bromés est le suivant:

4-halogéno-vit-C, 1-halogéno-vit-C, 3-halogéno-vit-C et le 2-halogéno-vit-C, cet ordre est différent à celui de dérivés fluorés.

III-4. Distribution de charges atomiques selon Mulliken :

Les charges atomiques de la vitamine C et de ces dérivés ont été tirées des fichiers de résultats de calculs des optimisations de la géométrie des différents composés étudiés, et sont regroupées dans les tableaux ci dessous.

Tableau 6. Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés fluorés :

N° d'Atome / Molécule étudié	Vit-C	1-fluoro	2-fluoro	3-fluoro	4-fluoro
1	0.074	0.226	0.169	0.196	0.192
2	0.553	0.571	0.602	0.599	0.600
3	-0.370	-0.498	-0.460	-0.492	-0.493
4	0.254	0.0226	0.221	0.208	0.248
5	0.096	0.308	0.355	0.293	0.302
6	-0.418	-0.457	-0.447	-0.449	-0.233
7	-0.074	-0.265	-0.223	-0.231	-0.211
8	0.262	0.261	0.248	0.346	0.334
9	0.173	0.265	-0.251	0.232	0.334
10	-0.219	-0.213	-0.215	-0.209	-0.298
11	-0.209	-0.244	-0.230	-0.284	-0.207
12	-0.121	-0.181	-0.241	-0.208	-0.205

Tableau 7. Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés chlorés:

N° d'Atome / Molécule étudié	Vit-C	1-chloro	2- chloro	3- chloro	4- chloro
1	0.074	-0.187	0.214	0.192	0.253
2	0.553	0.611	0.605	0.600	0.599
3	-0.370	-0.495	-0.495	-0.491	-0.497
4	0.254	0.238	0.259	0.255	0.253
5	0.096	0.340	-0.083	0.303	0.296
6	-0.418	0.041	-0.449	-0.447	-0.492
7	-0.074	-0.450	-0.222	-0.230	-0.234
8	0.262	0.260	0.249	-0.600	0.281
9	0.173	0.266	0.252	0.290	0.410
10	-0.219	-0.212	-0.216	-0.201	-0.925
11	-0.209	-0.244	-0.229	-0.011	-0.204
12	-0.121	-0.169	0.116	-0.199	-0.170

Tableau 8. Les charges atomiques de la vitamine C et de ses dérivés bromés :

N° d'Atome / Molécule étudié	Vit-C	1-bromo	2-bromo	3-bromo	4-bromo
1	0.074	-0.007	0.159	0.189	0.192
2	0.553	0.593	0.603	-0.495	0.600
3	-0.370	-0.499	-0.500	0.601	-0.494
4	0.254	0.233	0.283	0.189	0.249
5	0.096	0.316	0.159	0.305	0.301
6	-0.418	-0.453	-0.455	-0.449	-0.450
7	-0.074	-0.076	-0.227	-0.231	-0.232
8	0.262	0.259	0.246	0.038	0.257
9	0.173	0.264	0.253	0.275	0.111
10	-0.219	-0.213	-0.216	-0.203	-0.126
11	-0.209	-0.245	-0.031	-0.068	-0.203
12	-0.121	-0.173	-0.030	-0.201	-0.232

En analysant les résultats du tableau 6, on remarque que la substitution d'un groupement OH par un fluor conduit à:

- une augmentation de la charge des atomes numéro 1, 5, 7 et 9 à l'exception de l'atome numéro 9 dans le cas de 2-fluoro-vit-C, ou on remarque une inversion de la charge de cet atome passant de 0.173 pour la vit-C à -0.251pour le 2-fluor-vit-C

L'analyse des résultats du tableau 7, on remarque que la substitution d'un groupement OH par un chlore conduit à:

- une augmentation des charges des atomes numéro 1, 5 et 7 par rapport à la vit-C, à l'exception de l'atome 1 dans le cas du 1-chloro et de l'atome 5 dans le cas du 2-chloro-vit-C, où on a trouvé un inversement de charge par rapport à ce qu'elle était avant la substitution

- un inversement de charge par rapport à la vit-C des atomes 6, 12 et 8 respectivement dans le cas du 1-chloro-vit-C, 2-chloro-vit-C et du 3-chloro-vit-C**.**

L'analyse des résultats du tableau 8, on remarque que la substitution d'un groupement OH par un brome conduit à:

-une augmentation de charge des atomes 1, 5 et 7 dans le cas de tous les dérivés bromés à l'exception du 1-bromo-vit-C où on a constaté que l'atome 7 n'a pas subit de changement de charge et un inversement de charge sur l'atome 1

-un inversement de charge des atomes 2 et 3 dans le cas du dérivé 3-bromo-vit-C

-une diminution de charge des atomes numéro 11 et 12 pour le 2-bromo-vit-C et de l'atome 11 pour le 3-bromo-vit-C.

III-5. Etude spectroscopique de la vitamine C et de ses dérivés halogénés:

III-5-1-spectroscopie UV-visible:

pour obtenir la simulation des spectres d'absorption UV-visible, nous avons lancé des calculs de type TD-DFT aux géométrie optimisées en utilisant le programme G09, ces spectres sont calculés au niveau B3LYP/6-31G(d), après convergence de ces calculs, nous avons utilisé le logiciel Gauss-View 5.0 pour tirer les données relatives de ces spectres, ensuite, nous avons utilisé le logiciel Origin 8.0 pour tracer les spectres et de les superposer sur le même diagramme, ce qui nous a permis de voir directement l'effet de la substitution d'un groupement OH par un halogène

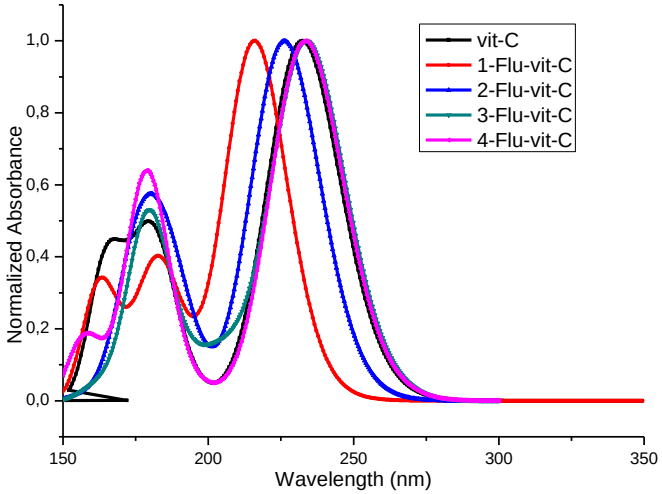


Figure 4: spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés fluorés

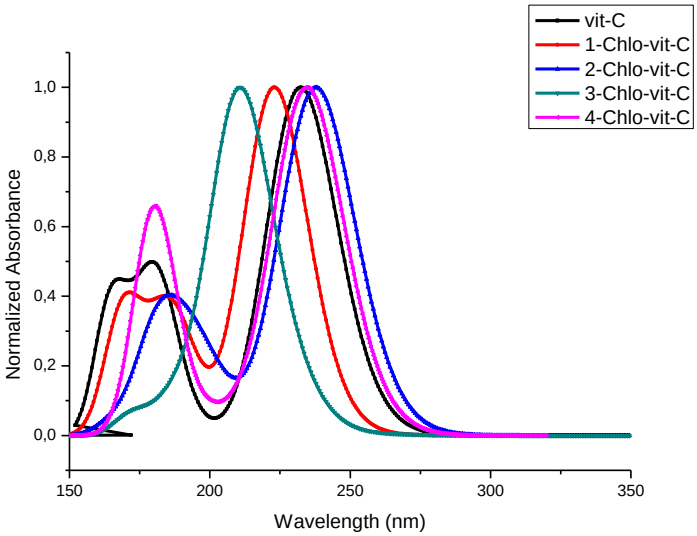


Figure5 : Spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés chlorés

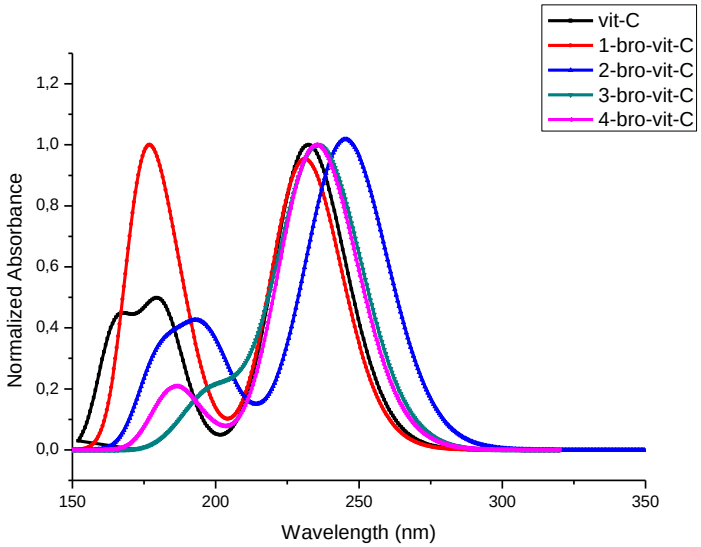


Figure 6 : Spectre UV-vis de la vitamine C et de ses dérivés bromés

On observe sur la figure **4**: une bande d'absorption maximale à 237nm pour la vitamine C, en substituant un groupement OH par un fluor conduit à la diminution de la longueur d'onde vers 216 nm pour le 1-fluoro, 226 nm pour le 2-fluoro, 234 nm pour le 3-fluoro et 233nm pour le 4-fluoro.

Sur la figure **5 :** on observe une bande d'absorption maximale à 237nm pour la vitamine C, en substituant un groupement OH par un chlore on observe une diminution de la longueur d'onde pour atteindre 223nm dans le cas du 1-chloro, 210 nm pour le 3-chloro et 235nm pour le 4-chloro, et une augmentation de longueur d'onde à 240nm dans le cas de 2-chloro.

Selon la figure **6 :** on observe une bande d'absorption maximale à 237 nm qui correspond à la vitamine C, en substituant un groupement OH par un brome on observe une diminution de la longueur d'onde d'absorption maximale pour atteindre 231nm dans le cas du 1-bromo-vit-C, et une augmentation de cette longueur d'onde pour atteindre 246nm pour le 2-bromo, 240nm pour le 3-bromo et 239nm pour le 4-bromo.

III-5-2. Spectroscopie infra-rouge :

Dans cette partie, nous avons donné des spectres infra-rouge de quelques systèmes étudiés, après avoir optimisé les systèmes moléculaires, chaque calcul d'optimisation est suivi d'un calcul de fréquence, le résultat obtenu nous a permis de tracer les spectres IR au moyen du logiciel Gauss-View 5.0, nous avons donné par la suite la correspondance des pics sur ces spectre IR

Dans ces figures on observe les mêmes domaines d'absorption pour la fonction OH et les liaisons (C=C, C=O, O-H, C-H)

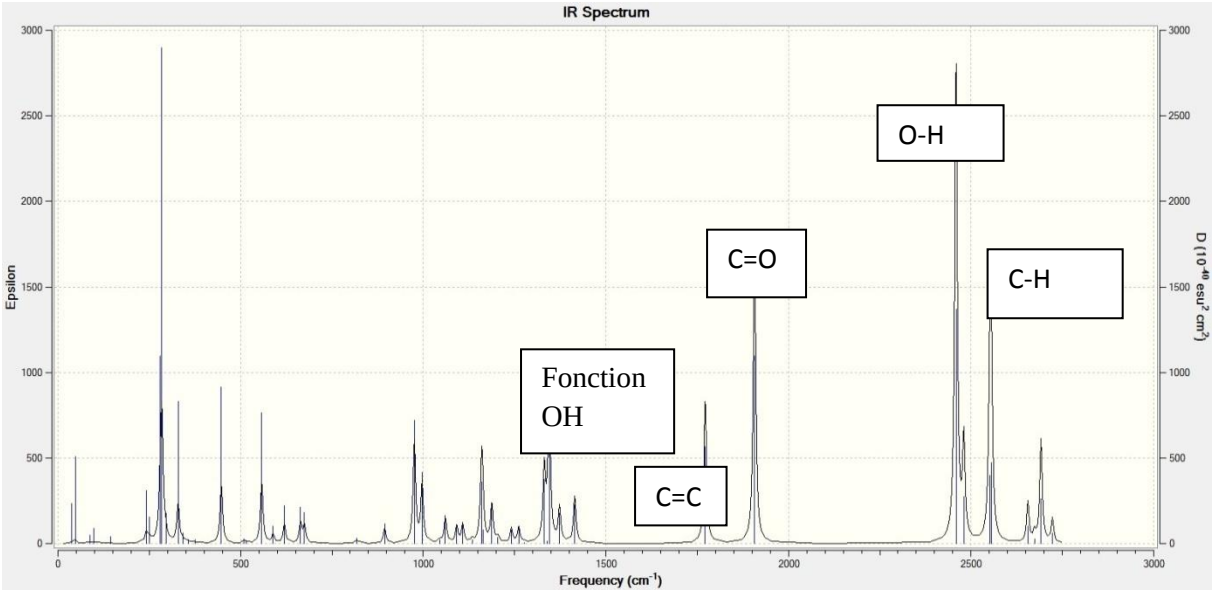


Figure 7 : le spectre IR de la vitamine C et les fonctions correspondantes à chaque pic.

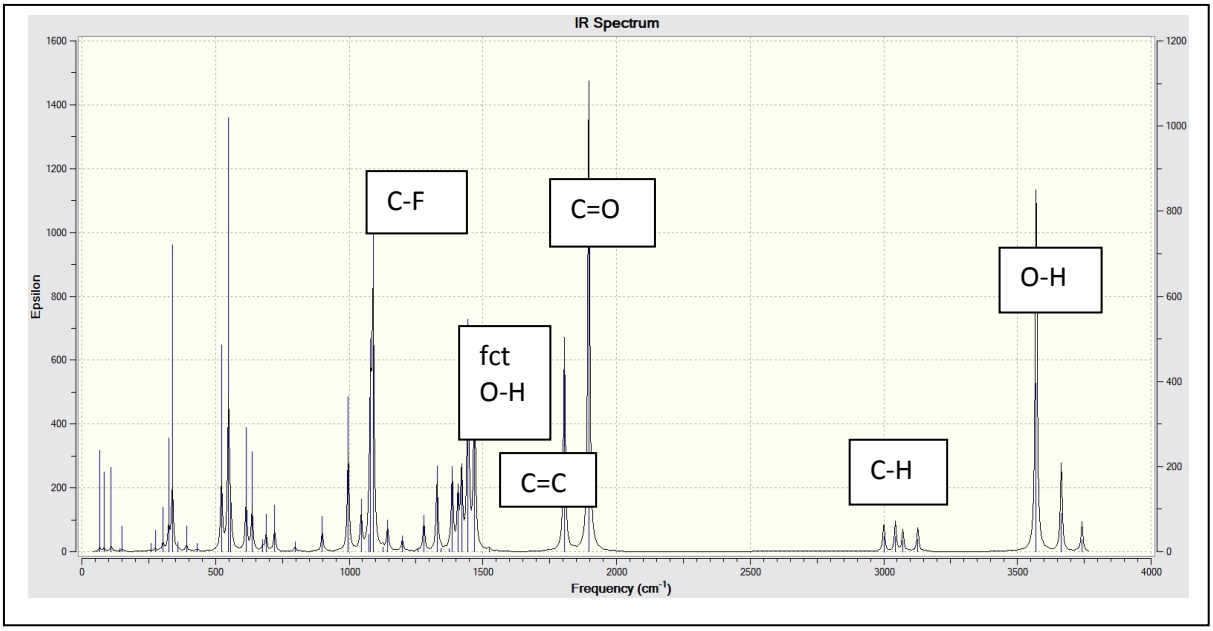


Figure 8: le spectre IR du 1-fluoro-vit-C et les fonctions correspondantes à chaque pic

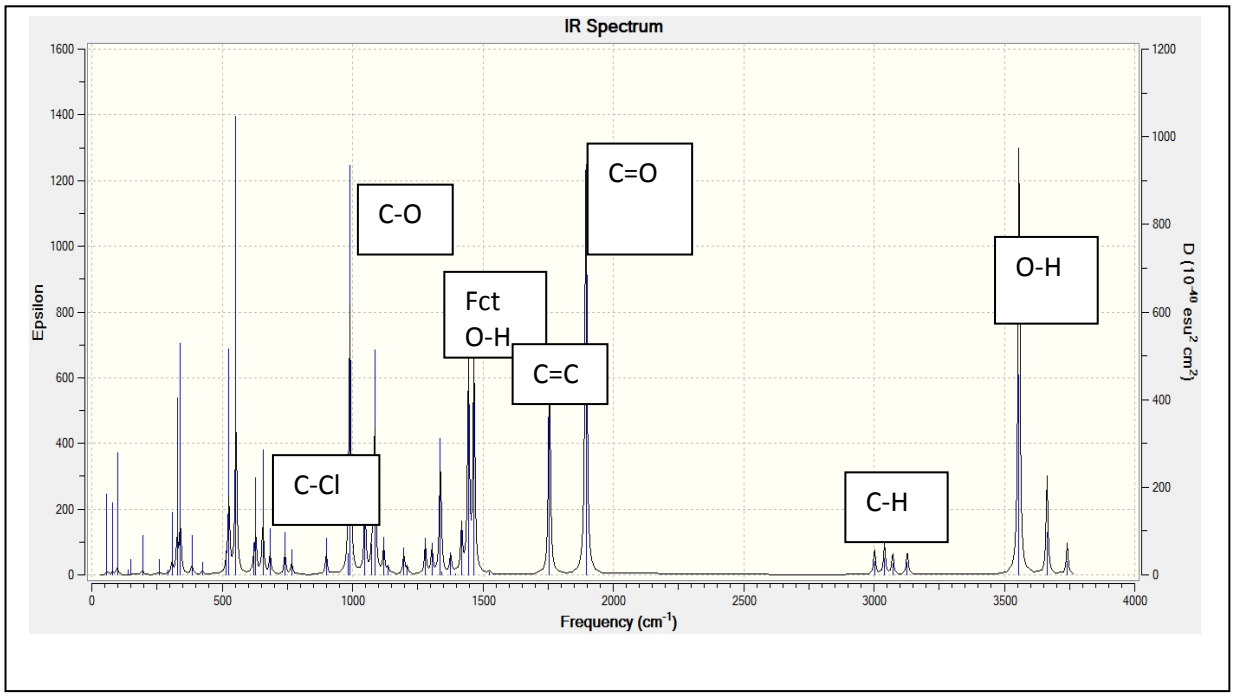


Figure 9: le spectre IR du 1-chloro-vit-C et les fonctions correspondantes à chaque pic

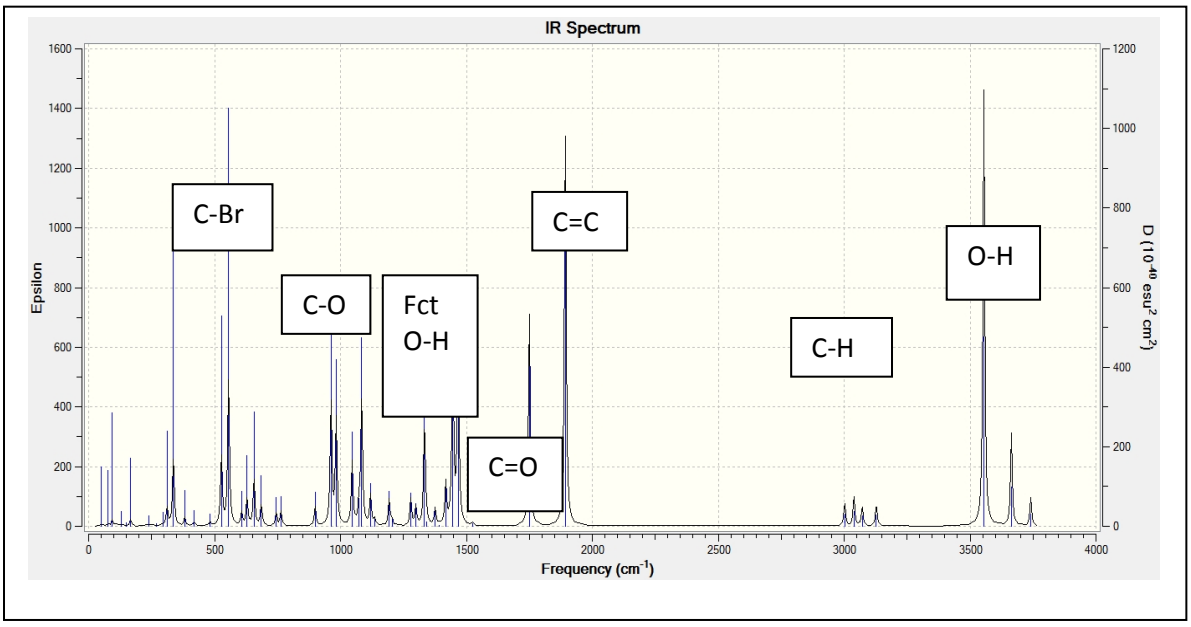


Figure10 : le spectre IR du 1-bromo-vit-C et de ses fonctions correspondantes à chaque pic

Dans ces figures présentées ci-dessus, on observe les mêmes domaines d'absorption pour la fonction OH et les liaisons (C=C, C=O, O-H, C-H) pour la vitamine C ainsi pour ses dérivés halogénés, on note dans le cas des dérivés halogénés, l'apparition du pic correspondant à la liaison C-X (C-F : 1400-1000, C-Cl : 800-650, C-Br : 650-500).

Dans ce mémoire, nous avons mené une étude théorique de l'effet de la substitution d'un groupement OH par un halogène (F, Cl, Br) dans la molécule de la vitamine C (acide ascorbique), et ce sur le plan structurel, énergétique et spectroscopique, à laide de l'outil informatique (micro-ordinateur et logiciels G09, Gauss View5.0 et Origin 8.0). Tous les calculs ont été effectues au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitale atomique 6-31g(d), on a utilisé la méthode semi-empirique (PM6) comme une étude préliminaire, les calculs ont été réalisés au moyen de programme gaussian09.

Nous nous somme intéressés à l'étude de l'effet de la substitution sur la molécule de la vitamine C d'un groupement OH par un halogène (F, Cl ou Br), une optimisation complète de la géométrie de tous les systèmes moléculaires est effectuée, nous avons procédé à la détermination des énergies de chaque composés, nous avons remarqués que : même si ces halogènes appartiennent à la même famille, ils ne se comportent pas de la même façon sur le plan énergétique, structurel et spectroscopique

Energétiquement, le dérivé le plus stable est le 4-halogéno-vit-C pour les trois séries de dérivés halogénés, mais l'ordre décroissant de stabilité de la série de dérivés fluorés est le suivant: 4-fluoro-vit-C, 3-fluoro-vit-C, 1-fluoro-vit-C et le 2-fluoro-vit-C, cet ordre diffère de celui dans le cas du Cl et Br (4-halogéno-vit-C, 1-halogéno-vit-C, 3-halogéno-vit-C et le 2-halogéno-vit-C).

La substitution d'un groupement OH par un fluor entraine une augmentation de la charge des atomes numéro 1, 5, 7 et 9 à l'exception de l'atome numéro 9 dans le cas de 2-fluoro-vit-C, sur lequel, apparait une inversion de la charge de cet atome passant de 0.173 pour la vit-C à -0.251pour le 2-fluor-vit-C

La substitution d'un groupement OH par un chlore conduit à l'augmentation de charge des atomes numéro 1, 5 et 7 par rapport à la vit-C, à l'exception de l'atome 1 dans le cas du 1-chloro et de l'atome 5 dans le cas du 2-chloro-vit-C, où un inversement de charge par rapport à ce qu'elle était avant la substitution a été observée. Un inversement de charge par rapport à la vit-C des atomes 6, 12 et 8 respectivement dans le cas du 1-chloro-vit-C, 2-chloro-vit-C et du 3-chloro-vit-C

La substitution d'un groupement OH par un brome conduit à l'augmentation de charge des atomes 1, 5 et 7 dans le cas de tous les dérivés bromés à l'exception du 1-bromo-vit-C où on a été constaté que l'atome 7 n'a pas subit de changement. Un inversement de charge des atomes 2 et 3 pour le dérivé 3-bromo-vit-C. Une diminution de charge des atomes numéro 11 et 12 pour le 2-bromo-vit-C et de l'atome 11 pour le 3-bromo-vit-C.

Une bande d'absorption maximale à 237nm pour la vitamine C, la substitution d'un groupement OH par un fluor conduit à la diminution de la longueur d'onde vers 216 nm pour le 1-fluoro, 226 nm pour le 2-fluoro, 234 nm pour le 3-fluoro et 233nm pour le 4-fluoro, donc cette substitution a un effet ipso chrome.

en substituant un groupement OH par un chlore conduit à la diminution de la longueur d'onde pour atteindre 223nm dans le cas du 1-chloro, 210 nm pour le 3-chloro et 235nm pour le 4-chloro, et une augmentation de longueur d'onde à 240nm dans le cas de 2-chloro.

Dans le cas du brome on observe une diminution de la longueur d'onde d'absorption maximale pour atteindre 231nm dans le cas du 1-bromo-vit-C, et une augmentation de cette longueur d'onde pour atteindre 246nm pour le 2-bromo, 240nm pour le 3-bromo et 239nm pour le 4-bromo.

Des spectres infra-rouge de la vitamine C et de quelques dérivés halogénés, nous a permis de constater l'apparition des pics correspondant à la liaison *C-X*.

[1] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, **2004**, pp.37-41.

[2] Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. Eur J Intern Med. 2011 Apr; 22(2):147–52.

[3] Desenclos JC, Berry A M, Padt R, Farah B, Segala C, Nabil AM. Epidemiological patterns of scurvy among Ethiopian refugees. Bull World Health Organ.
1989; 67(3):309–16.

[4] Dillon JC. Prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in tropical areas. Médecine Trop Rev Corps Santé Colon. 2000;60(1):83–91.

[5] Bernard, Marc. "Les Nouveaux Visages Du Scorbut En 2010 : Etude Rétrospective Du Statut En Vitamine C de Patients Hospitalisés Dans Les Services de Post-Urgences Médicales de L'hôpital Purpan Durant L'année 2010." Thèse Toulouse 3, 2011.

[6] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch Intern Med. 2004 Nov 22;164(21):2335–42.

[7] Sekli-Belaidi, Fadhila. "Fonctionnalisation de Surfaces D'électrodes Par Un Film de poly (3,4 -éthylènedioxythiophène) PEDOT Pour L'élaboration de Microcapteur Spécifique Des Acides Ascorbique et Urique : Application à L'étude Des Propriétés Antioxydantes Du Sérum Sanguin." Thèse 2011.

[8] Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. Eur J Intern Med. 2011 Apr; 22(2):147–52.

[9] LECHOWSKI J., NAGORNA-STASIAK B. Vitamin C in domestic birds.
Medycyna Weterynaryjna, 1995, 51: 4, 216-218.

[10]A:file:///C:/Users/Julie/AppData/Roaming/Zotero/Zotero/Profiles/qjsefjtx.default/zotero/storage/3B5H3SV6/le-metabolisme.htmlSciencesandprogress.

B : "Le Métabolisme de La Vitamine C." Science Progress, June 25, 2013

[11] Regina, H., De Lunab, Colley Judson, Katleen Smith, Stephen G., et al. "Scurvy: An Often Forgotten Cause of Bleeding." American Journal of Hematology, 2003.

[12] Halligan, Timothy J., Nathan G. Russell, William J. Dunn, Steven J. Caldroney, and Timothy B. Skelton. "Identification and Treatment of Scurvy: A Case Report." 2005.

[13] Delattre, Jacques, Jean-Louis Beaudeux, and Dominique Bonnefont-Rousselot. Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques. Tec & Doc Lavoisier, 2007.

[14] WEN J., LIN J.H., WANG H.M. Effect of dietary vitamin E and ascorbic acid on the growth and immune function of chicks. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 1996, **27** : 6, 481-488.

[15] Afssa « Apports nutritionnels conseillés en vitamine C pour la population française » [En ligne] ; [consulté en 2014], Disponible sur le web : www.afssa.fr/Documents/ANCFt-TableauVitC.pdf.

[16]A: Int J Vitam Nutr Res. 1996; 66(1):19-30. Vitamin C and human health--a review of recent data relevant to human requirements.Weber P, Bendich A, Schalch W.

B: Kennedy, J.F., Rivera, Z.S., Lloy, L.L., Warner, F.P., Jumel, K.L., 1992. Ascorbic acid stability in aseptically processed orange juice in TetraBrik cartons and the effect of oxygen. Food Chemistry, 45 (5), 327-331.

C: ACarr, A., Frei, B., 1999 Jun. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions. The FASEB Journal; 13: 1007-24.

D: Guy Roulier, janvier 2005. Extrait du livre de Guy Roulier à paraître Aux Editions Dangles "Fabuleuses plantes d'Amazonie".

E : Jacques, F. Paul, Sulsky, Sandra, I., Perrone, Gayle, E., Jenner, Jennifer, Schaefer, Ernst, J., 1995. "Effet de la supplémentation en vitamine C sur le cholestérol de lipoprotéines, apolipo protéines, et de triglycérides concentrations". Annals of Epidemiology 5 (1): 52-9. Doi : 10.1016/1047-2797 (94) 00041-Q. PMID 7728285.

[17] AFSSA. Agence française de sécurité sanitaire des aliments Apports nutritionnels conseillés en vitamine C pour la population française [Consulté le 16 avril 2009] www.afssa.fr.

[18] A: Schrödinger, E. Ann. Phys. 79 (**1926**) 361.

B: Schrödinger, E. Ann. Phys.79 (**1926**) 489.

[19] Born, D.; Oppenheimer, J.R. Ann. Phys. Rev.84 (**1927**) 457.

[20] A: Wyckoff. R. W. G, Crystal Structures, vol. 1, Inter Science Publishers, INC. New York (1960) 19.

B: Ho Kim. N, Woo Kim. H. Materials Letters, 58 (2004) 938.

C: Srikant. V, D, Clarke. R. J. App. Phys., 83 (1998) 5447.

D: Rebien. M, Henrion. W, Bär. M, Fischer. Ch.-H. App. Phys. Lett, 80 (2002) 3518.

[21] A: Parr. R. G. and Yang. W. « Density Functional Theory », Oxford University Press, (1989).

B: Bartolotti. L. J. and Flurchick. K., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 187.

C:Amant. St., Rev. Comput. Chem. 7, (1996), 217.

D:Ziegler. T. Chem. Rev., 91, (1991), 651.

E:Baerends. E. J. et Gritsenko. O. V., J. Phys. Chem., 101, (1997), 5383

[22] N. Vulliermet, Thèse de doctorat, Université de Genève (Suisse), 2000.

[23] Hohenberg. P. and Kohn. W., Phys. Rev., 136, (1964), B846.

[24] Chabbal, S. Formalisme et implémentationdes gradients analytiques pour les méthodes mixtes sr-DFT/Ir-WFT et leur application à quelques cas critiques de la DFT. Thèse de doctorat : physico-chimie théorique. Toulouse, **2010**, pp. 30-32.

Résumé :

La vitamine C est un acide organique que l'on trouve naturellement sous forme L-ascorbique, c'est une molécule hydrosoluble, sensible à la chaleur, à l'eau et à la lumière.

La vitamine C participe à des centaines de processus dans l'organisme. Une de ces principales fonctions est d'aider le corps à fabriquer le collagène, une protéine essentielle à la formation du tissu conjonctif de la peau, des ligaments et des os. Elle contribue aussi au maintien de la fonction immunitaire, elle active la cicatrisation des plaies, participe à la formation des globules rouges et augmente l'absorption du fer contenu dans les végétaux.

La vitamine C prend depuis plusieurs années une part importante dans différents domaines tel que l'industrie agroalimentaire ou bien pharmaceutique.

Dans ce travail on propose d'étudier théoriquement la molécule d'acide ascorbique dite aussi vitamine C, à l'aide des moyens informatique, en utilisant le programme Gaussian09. On a étudié les propriétés énergétiques, structurelles, et spectroscopiques…etc. Tous les calculs ont été effectués au moyen de deux méthodes. La première méthode est une méthode semi-empirique (PM6), qui n'est qu'une étape préliminaire, une fois on est sûr, on passe a une autre méthode plus sophistiquée, qui est la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G *.