



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ «ABDES LAGHROUR» DE KHENCHELA  
FACULTÉ DES SCIENCES ET DE LA  
TECHNOLOGIE



*Département Sciences de la matière*

N° de série :.....

## **Mémoire de fin d'études**

*Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)*

*Spécialité: Chimie.*

*Option : Chimie Analytique.*

*Etude théorique des composés phénoliques et  
l'effet de la substitution dans  
l'acide Vanilique.*

*Réalisé par : - BELHOUCHE Mohammed*

*-Dirigé par : Dr. ALLOUCHE Fatima*

*- BERKAN Charif*

*Membres de jury :*

**Dr. HEZIL Nawel**

Université de Khenchela

Président

**Dr. BENYZA Nabil**

Université de Khenchela

Examinateur

*Présenté le :14/07/2021.*

*Année universitaire :2020-20212*

# Remerciement

Ce sujet a été proposé par Mlle **F. ALLOUCHE**, enseignante au département des Sciences de la matière, Université de Khenchela, on lui exprime nos plus vifs remerciements ainsi que notre profonde gratitude pour avoir orienté, dirigé ce travail et également pour tous ses conseils dans l'élaboration et la conception de ce mémoire.

Nous remercions s'adressent également à Monsieur **N. Benyaza**, enseignant à l'université de Khenchela qui me fait l'honneur d'être le président de ce jury.

Nous remercions de même Mademoiselle **N. Hezil**, Maître de conférences à l'université de Khenchela, pour avoir accepté d'être un membre de jury.

Nous tenons à remercier particulièrement nos amis pour leur aide.

Enfin, nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin.

# SOMMAIRE

Introduction Générale.....	01
Référence .....	05

## *PARTIE A*

### *CHAPITRE I : Les composés phénoliques*

I-Généralités .....	07
II- Définition des composés phénoliques .....	08
III- Biosynthèse .....	09
IV- Classes des polyphénols .....	10
IV-1-Les non flavonoïdes.....	12
IV-1-1- Les polyphénols simples.....	12
IV-1-2- Les acides phénoliques .....	12
IV-1-2- 1- Acides phénols dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1).....	13
IV-1-2- 2- Acides hydroxybenzoïques.....	15
IV-1-2- 2-1- Acide vanilique.....	15
IV-1-2- 3- Acides hydroxycinnamiques.....	16
IV-2- Flavonoïdes.....	17
IV-3 –Tanins.....	19
V- Propriétés physico-chimique, extraction et caractérisation .....	21
VI- Propriétés pharmacologiques et emplois .....	21
VI-1- propriétés pharmacologiques des composés phénoliques.....	22
VII. Composés phénoliques et santé .....	23
VIII- Propriétés biologiques des polyphénols .....	24
VI- Activités biologiques des polyphénols.....	24
IX- Application des polyphénols .....	27
Références.....	28

## *Chapitre II : Les méthodes de calculs Quantique*

I- Introduction .....	33
II- Equation de Schrödinger .....	33
III- Les méthodes quantiques .....	34
III.1. Les méthodes ab-initio .....	34
III.2.Approximation relativiste .....	34
III.3.Approximation de Born –Oppenheimer .....	34
III.4 : Approximation orbitale .....	36
IV-La théorie de Hartree-fock (HF) et les méthodes post-HF .....	37
IV.1.Les équation HF .....	37
V- Bases de fonctions atomiques utilisées .....	38
VI-Théorie de la Fonctionnelle Densité (DFT) .....	39
VII- Différent fonctionnelles .....	41
VII-1-Les principales méthodes de la DFT : .....	41
VIII- Succès et limites de la DFT .....	42
XI- Les bases modernes de la DFT .....	42
X- La relation entre la chimie et l'informatique .....	43
Référence .....	44

## *PARTIE B*

### *Chapitre I : Etude théorique de l'effet de la substitution dans l'acide vanilique*

I- Généralité sur l'acide vanilique .....	46
II- Méthodologie des calculs .....	47
III- Logiciel Gaussian.....	48
IV- Présentation des molécules étudiées et de leurs géométries optimisées.....	48
V- Distribution de charges atomiques selon Mulliken : .....	54
VI- Energie des OM .....	55
VI.1.Orbitales frontières.....	56
A- Orbitales frontières du vanilique.....	56
B- Orbitales frontières du Protocatéchine : .....	57

VII-	spectroscopie UV-visible .	57
VIII-	Effet antioxydant.	58
IX-	Potentiel électrostatique.	59
	Références.	61
	Conclusion Générale.	63



# *Introduction Générale*

## *Introduction générale*

Les polyphénols ou composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal. Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures variées qu'il est difficile de définir simplement. A l'heure actuelle, plus de 8000 molécules ont été isolés et identifiés. Selon leurs caractéristiques structurales, ils se répartissent en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) . Ces espèces sont des monomères, des polymères ou des complexes dont la masse moléculaire peut atteindre 9000.

Ils sont divisés en plusieurs catégories : anthocyanes, coumarines, lignanes, flavonoïdes, tannins, quinones, acides phénols, xanthones et autres phloroglucinols où les flavonoïdes représentent le groupe le plus commun et largement distribué. Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits et légumes, les boissons (vin rouge, thé, café, jus de fruits), les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs. Les fruits et légumes contribuent environ pour moitié à notre apport en polyphénols, les boissons telles que jus de fruits et surtout café, thé ou vin apportant le reste [1].

Les recherches des dix à quinze dernières années ont démontré que les composés phénoliques ne sont nullement des produits inertes du métabolisme. Les polyphénols sont très largement représentés dans le règne végétal et donc dans notre alimentation. Nous les consommons sous forme de fruits ou de légumes par exemple. Leur structure comporte un ou plusieurs groupes phénoliques (e.g. un groupement OH greffé sur un noyau aromatique). Leur étude a été croissante ces dernières décennies en raison de leurs bienfaits sur la santé, notamment grâce à leur pouvoir antioxydant mais aussi dans la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies comme les cancers, les maladies cardiovasculaires ou dégénératives. Ils sont également utilisés en agroalimentaire, en cosmétique ou dans l'industrie pharmaceutique comme additifs. Les polyphénols jouent un rôle important, ils sont capables d'interagir avec les métaux de transition, notamment avec le fer et le cuivre [2].

Les propriétés chimiques et physiques sont étroitement liées au comportement des électrons qui le constituent. La théorie de la structure électronique est utile à la fois pour comprendre et interpréter les résultats expérimentaux, et pour servir comme moyen de prédiction.

Pour une compréhension fondamentale de la structure électronique et par conséquent des propriétés des matériaux, les théoriciens ont développé des méthodes de calcul plus rigoureuses et plus sophistiquées dites ab-initio, basés sur la théorie quantique fondamentale, utilisent seulement les constantes atomiques comme paramètres d'entrées pour la résolution de l'équation de Schrödinger. La DFT est une théorie de l'état fondamental électronique. Elle ne permet donc pas de traiter des phénomènes faisant intervenir les états excités. En utilisant des calculs DFT et en donnant de bons résultats sur des systèmes chimiques de grande taille, avec la prise en compte des effets de corrélation électronique. De nombreuses propriétés (structure moléculaires, fréquences de vibration,...) Ces méthodes sont devenues aujourd'hui un outil de base pour l'étude des propriétés structurales, électroniques, mécaniques et optiques des molécules et des matériaux. Plusieurs travaux ont été effectués ces dernières années.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de l'acide vanilique en utilisant le programme Gaussian09, et l'acide protopcatéchique est construit à partir de l'acide vanilique en substituant le groupe méthyle par une fonction OH. On a étudié l'effet de la substitution sur les propriétés énergétiques, structurales, spectroscopiques ...etc. Ces calculs ont été effectués au moyen de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-311++ (d, p).

Le travail que nous présentons dans ce mémoire est divisé en deux parties :

- **La première partie** concerne une *synthèse bibliographique*, composée de deux chapitres contenant respectivement :
  - Dans **Le premier chapitre**, une recherche bibliographique sur les composés polyphénols. au début, une étude sur leurs propriétés et importance puis leurs classifications, ensuite on représente un bref aperçu sur l'acide vanilique but de notre travail.
  - Dans **Le deuxième chapitre** nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : la modélisation moléculaire (mécanique quantique, qui est basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). qui constituent la base du programme utilisés.

- **La seconde partie**, dans laquelle nous analysons les résultats des calculs théorique, elle est composée d'un seul chapitre contenant :
  - **Le premier chapitre** nous avons étudié théoriquement les propriétés géométriques et énergétiques et spectroscopiques de notre acide et une étude comparative avec l'acide protocatéchique.
  - A la fin de ce mémoire une **conclusion générale** qui résume ce travail.

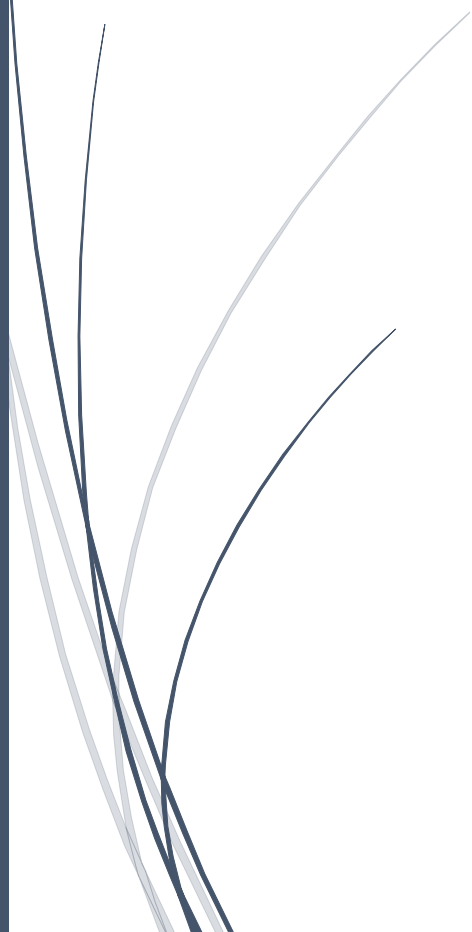
## **Références**

---

- [1] N. Benhamou ; Thèse de doctorat ; université de Tlemcen ; 2012.
- [2] T. Desmier ; Thèse de doctorat ; Université de Limoges ; 2016.

*Partie A*

# *Chapitre I : Les composés Phénoliques*



## Chapitre I : Les composés phénoliques

### I. Généralités :

Les polyphénols ou composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal. Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures variées qu'il est difficile de définir simplement [1]. A l'heure actuelle, plus de 8000 molécules ont été isolés et identifiés [2]. Selon leurs caractéristiques structurales, ils se répartissent en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) [3]. Ces espèces sont des monomères, des polymères ou des complexes dont la masse moléculaire peut atteindre 9000 [4]. Ils sont divisés en plusieurs catégories : anthocyanes, coumarines, lignanes, flavonoïdes, tannins, quinones, acides phénols, xanthones et autres phloroglucinols où les flavonoïdes représentent le groupe le plus commun et largement distribué (Figure 1). La grande diversité structurale des composés phénoliques rend difficile une présentation globale des méthodes qui permettent leur extraction et leur isolement, des processus mis en jeu au cours de leur biosynthèse, de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques [5].

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits et légumes, les boissons (vin rouge, thé, café, jus de fruits), les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs. Les fruits et légumes contribuent environ pour moitié à notre apport en polyphénols, les boissons telles que jus de fruits et surtout café, thé ou vin apportant le reste [6]

Les recherches des dix à quinze dernières années ont démontré que les composés phénoliques ne sont nullement des produits inertes du métabolisme. Ils subissent dans les tissus végétaux d'importantes variations quantitatives et qualitatives et interviennent dans de processus vitaux les plus divers. Le mode de leur action et sa signification physiologique ne sont pas encore toujours claires. Un rôle important est attribué aux phénols dans la résistance des plantes aux maladies, comme c'est le cas de la résistance du cotonnier à la maladie de flétrissement, la verticilliose.

Le phénomène d'accumulation des substances phénoliques dans les tissus végétaux infectés ou dans les zones proximales est également observé à la suite de

blessures causées par des facteurs mécaniques [7] et dans le cas de carence en certains éléments minéraux comme l'azote et le soufre [8].

Des travaux plus anciens [9] ont montré que les phénols seraient associés à de nombreux processus physiologiques : croissance cellulaire, différenciation organogène, dormance des bourgeons, floraison, tubérisation. Les polyphénols sont aussi connus pour leurs effets protecteurs contre le rayonnement UV, l'effet attracteur sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs et pour ces propriétés antifongique et antibactérienne [10.] Ils interviennent dans la qualité alimentaire des fruits en déterminant la saveur, nous citons : les flavanones sont responsables de l'amertume des *Cistus* et peuvent donner naissance par transformation chimique à des dihydrochalcones à saveur sucrée [11] les anthocyanes, composés de couleur rouge à violet, participent à la coloration des fruits mûrs et les tannins sont à l'origine de la sensation d'astringence des fruits non mûrs. A partir des années quatre-vingt, c'est la découverte du rôle des radicaux libres dans les processus pathologiques qui a relancé l'intérêt des polyphénols en particulier les flavonoïdes dont les propriétés antioxydantes sont très marquées. [12]

## II- Définition des composés phénoliques :

Dans la littérature il existe deux propositions pour définir les polyphénols. La première les définit comme étant une structure moléculaire qui porte plusieurs groupements phénoliques tandis que la deuxième indique la présence d'un groupement phénol polyhydroxylé (Figure 1). Ces polyphénols sont des métabolites secondaires synthétisés par les végétaux pour se défendre contre les agressions environnementales [13]. Il s'agit des dérivés non azotés connus par une grande variété structurale dont environ 8000 composés ont été identifiés [14].

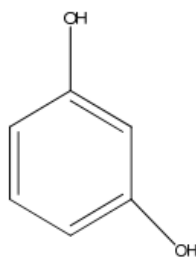


Figure 1. Structure d'unité de base des polyphénols. [15]

Tous simplement les composé phénoliques c'est un très vaste groupe de substances dont l'élément structural commun c'est la présence d'au moins : un **Noyau Aromatique** lié à un groupement **Hydroxyle** (libre ou engagé).

Les composés phénoliques sont issus de deux voies biogénétiques différentes :

☞ Voie de l'acide shikimique : acide cinnamique, acide benzénique, coumarines, lignanes...

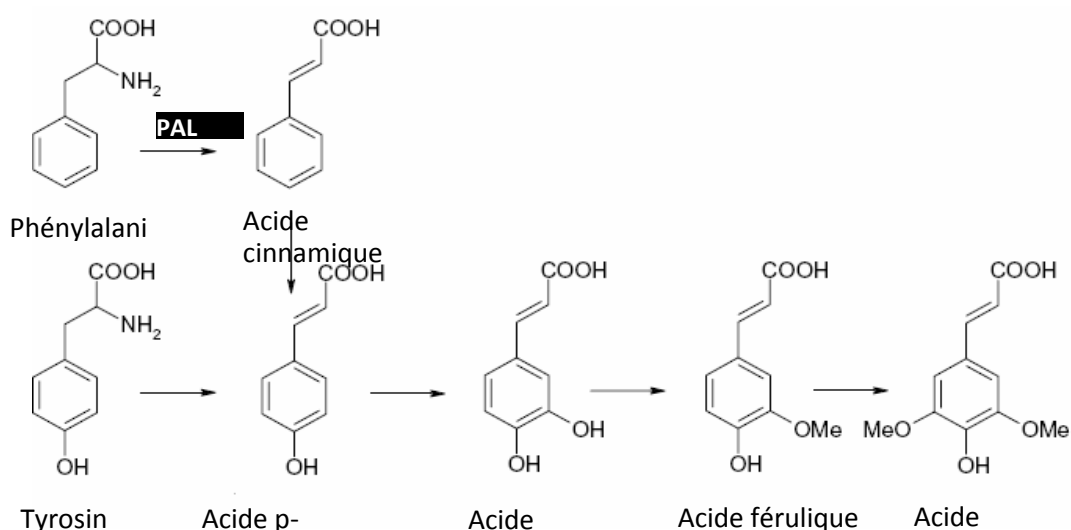
☞ Voie de l'acide acétique (polyacétate) : chromones, quinones...

Il y a des composés d'origines mixtes telle que : les flavonoïdes, les tanins.

Les composés phénoliques sont des dérivés aromatiques hydroxylés non azotés dont les cycles aromatiques sont issus du métabolisme de l'acide shikimique et/ou de celui d'un polyacétate [16].

### III- Biosynthèse :

L'origine biosynthétique des composés phénoliques des végétaux est proche, tous dérivant de l'acide shikimique (**Figure 2**). Cette voie shikimate conduit à la formation des oses aux acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis par désamination de ces derniers, aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés : acide benzoïques, acétophénonnes, lignanes et lignines, coumarines [17] .


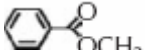
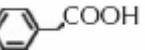
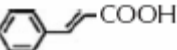
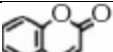
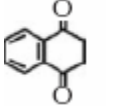
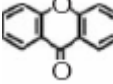
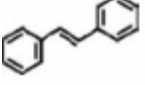
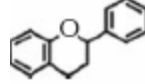


**Figure 2** : Biosynthèse des composés phénoliques le plus largement distribués par la voie de shikimate [18.] PAL : phénylalanine ammonia-lyase ; C4H : cinnmate 4-hydroxylase.

#### IV- Classes des polyphénols :

Les polyphénols forment un très vaste ensemble de substances chimiques, ils peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones (**Tableau 1**). Ces molécules sont généralement trouvés conjugués aux sucres et les acides organiques.

**Tableau 1** : Structure des squelettes des polyphénols [19] .[12]

Nbr de C	Squelette	Classification	Exemple	Structure de base
7	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	Acides Acides phénoliques et composés dérivés	Acide gallique	
8	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub>	Acétophénones	Gallacetophénone	
8	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub>	Acide phénylacétique	Acide $\rho$ - hydroxyphényl- Acétique	
9	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>	Acide shydroxycinamiques,	Acide $\rho$ - coumarique	
9	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>	Coumarines	Esculitine	
10	C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	Naphthoquinones	Juglone	
13	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	Xanthones	Mangiférine	
14	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	Stilbènes	Resveratrol	
15	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>	Flavonoïdes	Naringénine	

Les composés phénoliques peuvent être regroupés en de nombreuses classes (tableau 02) qui se différencient d'abord par la complexité du squelette de base (allant d'un simple C<sub>6</sub> à des formes très polymérisées). Ensuite par le degré de modification de ces squelettes (degré d'oxydation, d'hydroxylation et de méthylation, etc.). Enfin par les liaisons possibles de ces molécules de base avec d'autres molécules (glucides, lipides, protéines, etc.) [20]. Les formes phénoliques les plus simples présentent des structures chimiques allant de simple phénol en C [6] aux flavonoïdes en C<sub>15</sub> et à des molécules proches.

**Tableau 02** : Les principales composés phénoliques [21]

Squelette carboné	Classe	Exemple	origine
C <sub>6</sub>	Phénolssimples	Catéchol	
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	Acides hydroxybenzoïques	<i>p</i> -Hydroxybenzoïque	Epices, fraise
C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>	Acides hydroxycinnamiques Coumarines	Acides caféïque, férulique Scopolétine, esculétine	Citrus Citrus
C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	Naphtoquinones	Juglone	Noix
C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	Stilbènes	Resvérol	Vigne
C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>	Flavonoïdes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavonols</li> <li>• Anthocyanes</li> <li>• Flavanols</li> <li>• Flavanones</li> </ul> Isoflavonoïdes	Kaempférol, quercétine Cyanidine, pélagonidine Catéchine, épicatechine Naringénine Déidzéine	Fruits, légumes, fleurs Fleure, fruits rouges Pomme, raisin Citrus Soja, pois
(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Lingnanes	Pinorésinol	Pin
(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	Lignines		Bois, noyaux des fruits
(C <sub>15</sub> ) <sub>n</sub>	Tannins		Raisin rouge, Kaki

Selon Corona (2011) les polyphénols peuvent être répartis en deux classes majeures :

- ✓ Les non flavonoïdes.
- ✓ les flavonoïdes

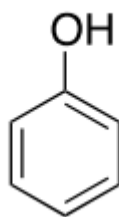
#### IV-1 Les non flavonoïdes

Cette classe contient plusieurs composés chimiques, parmi lesquels : les acides phénoliques, les stilbenes hydroxylés, les coumarines, les lignanes, les lignines et les xanthones.

##### IV-1-1- Les polyphénols simples

Le groupe des phénols simples se caractérise par une structure simple, à savoir un cycle aromatique portant au moins une fonction hydroxyle –OH. Les phénols simples les plus complexes peuvent comporter plusieurs fonctions –OH, libres ou non ainsi que quelques chaînes alkyles.

Le représentant le plus « simple » de ce groupe est le phénol. Longtemps utilisé comme antiseptique puissant, son utilisation a été arrêtée en raison de sa toxicité. Il était également utilisé pour conserver les aliments (viandes, poissons, charcuterie...) dans la technique du fumage. [ 22 ]



**Figure 3.** Structure chimique du phénol

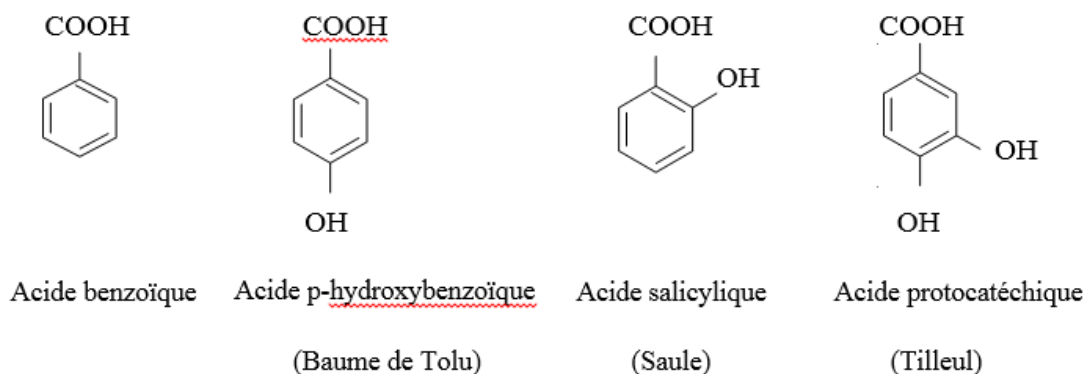
##### IV-1-2- Les acides phénoliques :

Les acides phénoliques sont rares dans la nature. Ces composés sont formés de deux catégories : la première catégorie contient les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque qui par monohydroxylation et/ou polyhydroxylation forme des acides phénoliques et des acides polyphénoliques respectivement l'acide gallique et l'acide

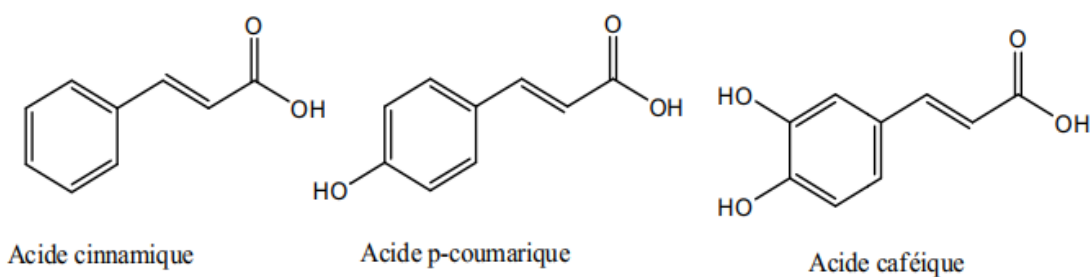
protocatéchique. Ce sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque (C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>) ou de l'acide cinnamique (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>)

#### IV-1-2- 1- Acides phénols dérivés de l'acide benzoïque (C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>) :

Très présent dans le règne végétal soit sous forme libre ou sous forme combinée à l'état d'ester ou d'hétéroside. Ex :



La deuxième catégorie regroupe les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique. De même avec l'acide cinnamique, l'hydroxylation conduit à l'acide p-coumarique et à l'acide caféique (Figures 4) [ 23 ]



**Figure 4.** Hydroxylation d'acide cinnamique

Ce sont des dérivés de benzoïque et acide cinnamique et se sont présents chez toutes les céréales.

Tableau 03 : Les acides phénoliques reportés chez les céréales.

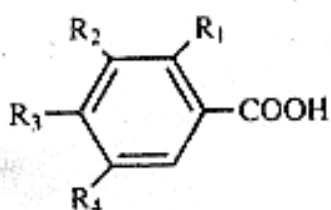
Acides phénoliques	Grains	Auteurs
<b><u>Acides hydroxybenzoïques</u></b>		
Gallique	mils,riz,sorgho	Hahn <i>etal</i> 1983;Zhou <i>etal.</i> ,2004;Suba <i>etal.</i> ,2002.
Protocatéchique	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Mattila <i>et al.</i> , 2005, Mazza, et Gao,2005;McDonough etRooney,2000. Hahn <i>etal.</i> ,1983.
-p-Hydroxybenzoïque	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Hahn <i>et al.</i> ,1983;Mattila <i>et al.</i> , 2005;Kim <i>et al.</i> ,2006; Mazza et Gao, 2005;Kimet <i>al.</i> ,2006.
-salicylique	orge,sorgho,blé	Waniska <i>etal.</i> ,1989;MazzaetGao,2005, Kimet <i>al.</i> ,2006.
-vanillique	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Kim <i>et al.</i> , 2006;Mattila <i>et al.</i> , 2005;Zhou <i>et al.</i> ,2004
-syringique	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Kim <i>etal.</i> ,2006;Mattila <i>etal.</i> ,2005,Mazzaet Gao,2005;McDonoughetRooney,2000;Mattila <i>etal.</i> ,2005.
<b><u>Acideshydroxycinnamiques</u></b>		
Férule	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Andreasen <i>etal.</i> ,2000;Hahn <i>etal.</i> ,1983;Kimet <i>al.</i> ,2006;Zhou <i>etal.</i> ,2004
Caféique	orge,maïs,mils,avoine,seigle,blé,riz,sorgho	Kimet <i>al.</i> ,2006;Suba <i>eta.</i> ,2002;Zhou <i>etal.</i> ,2004.
-o-coumarique	Orge	MazzaetGao,2005.
-m-coumarique	Orge	MazzaetGao,2005.
-p-coumarique	orge,maïs,seigle,avoineblé, mils,sorgho	Andreasen <i>et al.</i> , 2000;Kim <i>et al.</i> , 2006;Kimet <i>al.</i> ,2006;MazzaetGao,2005;Mattila <i>etal.</i> ,2005;Zhou <i>etal.</i> ,2004.MazzaetGao,2005;Mattila <i>etal.</i> ,2005;Zhou <i>etal.</i> ,2004
-cinnamique	orge,maïs,mils,avoine,seigle,riz,sorgho	;McDonoughetRooney, 2000. Mattila <i>et al.</i> , 2005;Zhou <i>et al.</i> , 2004;Andreasen <i>et al.</i> , 2000;Waniska <i>et al.</i> ,1989.
-sinapique		

#### IV-1-2- 2- Acides hydroxybenzoïques

Ils sont dérivés de l'acide benzoïque et ont une formule de base de type C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>. Ils sont particulièrement représentés chez les gymnospermes et les angiospermes.

Les acides hydroxybenzoïques (p-hydroxybenzoïques, protocatéchique, *vanillique*, gallique, syringique, salicyclique, gentisique, etc.)

Les acides hydroxybenzoïques existent fréquemment sous forme d'esters ou de glucosides.



$R_1=R_2=R_3=R_4=H$	acide benzoïque (nonphénolique)
$R_1=R_2=R_4=H, R_3=OH$	acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque
$R_1=R_4=H, R_2=R_3=OH$	acide protocatéchique
$R_1=R_4=H, R_2=OCH_3, R_3=OH$	acide vanillique
$R_1=H, R_2=R_3=R_4=OH$	acide gallique
$R_1=H, R_2=R_4=OCH_3, R_3=OH$	acide syringique
$R_1=OH, R_2=R_3=R_4=H$	acide salicyclique
$R_1=R_4=OH, R_2=R_3=H$	acide gentisique

#### Acides hydroxybenzoïques

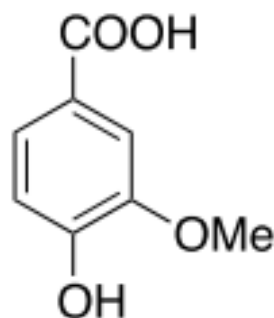
Les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque comme l'acide vanillique.

#### IV-1-2- 2-1- Acide vanillique :

L'acide *vanillique* objectif de notre travail, ou acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque, est retrouvé à l'état naturel dans les fraises et le vin rouge. On le retrouve également dans la

racine d'Angélique de Chine (*Angelica sinensis*), qui est une herbe utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise en traitement de troubles gynécologiques et de la ménopause.

L'acide vanillique possède des propriétés anti-microbiennes tout comme la vaniline, qui est sa forme oxydée.

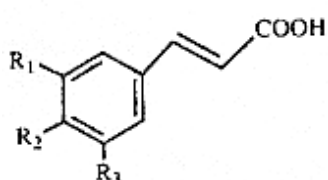


**Figure 5.** Structure chimique de l'acide vanillique [ 24]

#### IV-1-2- 3- Acides hydroxycinnamiques

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base ( $C_6 C_3$ ) dérive de celle de l'acide cinnamique grâce à des substitutions au niveau du cycle aromatique [25].

Les molécules de base de la série hydroxy cinnamiques l'acide *p*-coumarique (et ses isomères, les acides *o*-et *m*-coumariques), l'acide caféique, l'acide férulique et son dérivé 5-hydroxyle et enfin l'acide sinapique [26]



$R_1=R_2=R_3=H$  acide cinnamique (non phénolique)

$R_1=R_3=H, R_2=OH$  acide *p*-coumarique

$R_1=R_2=OH, R_3=H$  acide caféique

$R_1=OCH_3, R_2=OH, R_3=H$  acide férulique

$R_1=R_3=OCH_3, R_2=OH$  acide sinapique

**Acides hydroxy cinnamiques «phénylpropanoïdes» [5]**

## IV-2- Flavonoïdes

Les flavonoïdes (du latin *flavus*, jaune) est le groupe le plus répandu des composés Phénoliques dans le règne végétal, plus de 5000 composés ont été décrits. Ils ont un squelette de base de quinze atomes de carbones qui sont arrangés à une configuration C6-C3-C6, constitués de 2 cycles aromatiques A et B reliés par une chaîne en C3 qui forme un hétérocycle oxygéné C [27]

Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires, étant impliqués dans les processus de défense contre les UV, la pigmentation, la stimulation des nodules de fixation de l'azote et la résistance aux maladies [28]

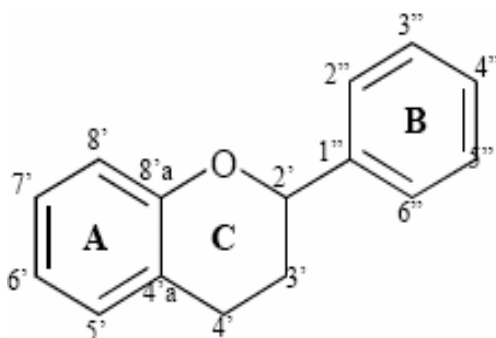
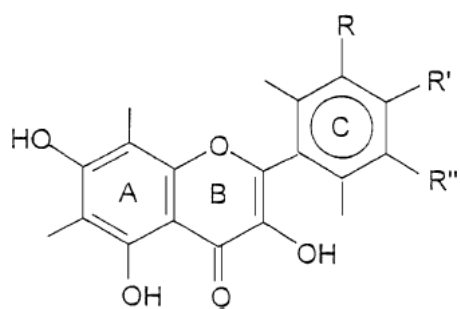
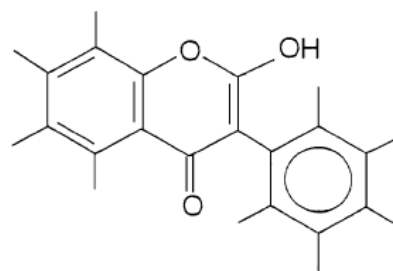


Figure 6. Structure de base des flavonoïdes [29] [6]

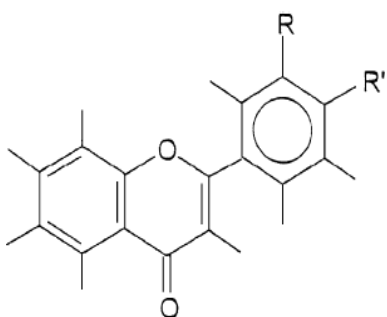
En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines ; flavonoles ; isoflavonoles ; flavones ; isoflavones ; flavanes ; isoflavanes ; flavanols ; isoflavanols ; flavanones ; isoflavanones ; auronnes [ 30] (Figure7).



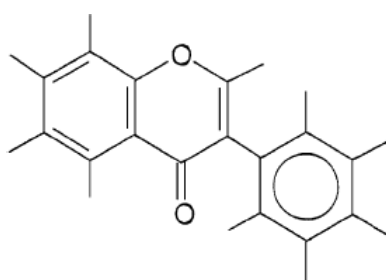
flavonoles



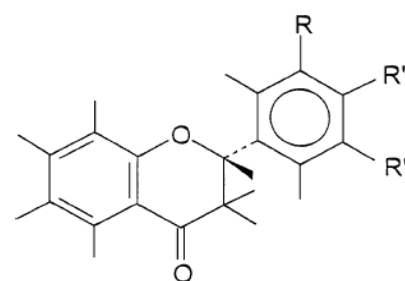
isoflavones



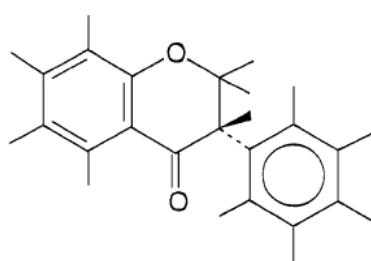
isoflavone



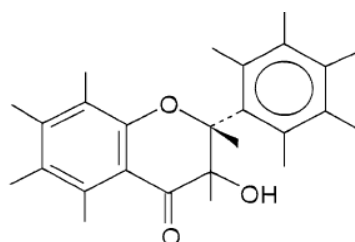
isoflavones



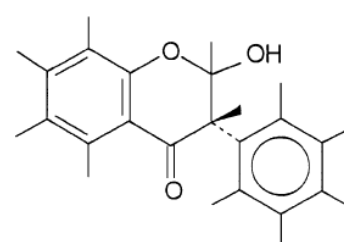
flavanones



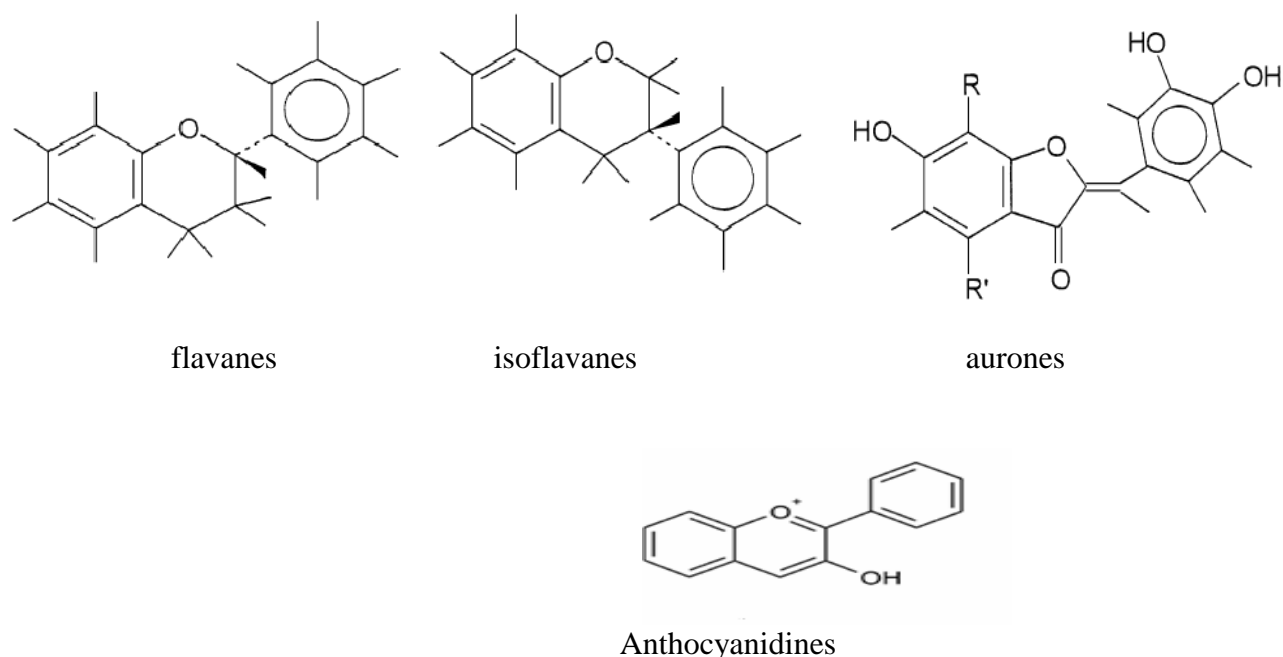
isoflavanones



flavanols



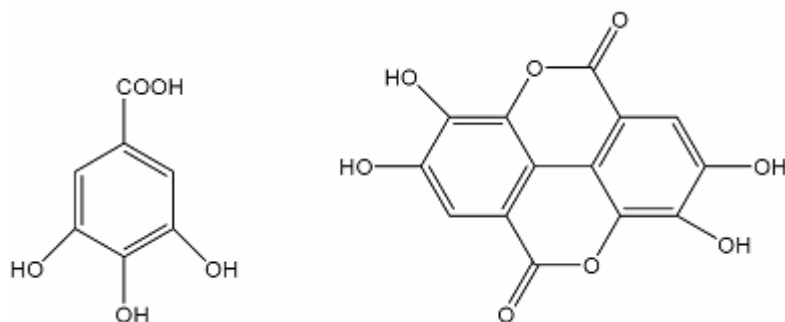
isoflavanols



**Figure 7** : Structures des squelettes de base des flavonoïdes [31] [4]

### IV-3 -Tanins

Cette classe désigne le nom général descriptif du groupe des substances phénoliques polymériques, ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 qui présente, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines [32.] Les tannins sont caractérisés par une saveur astringente et sont trouvés dans toutes les parties de la plante : l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits et les racines. Les tannins sont subdivisés en deux classes différentes, largement distribuées chez les végétaux supérieurs, qui sont les tannins hydrolysables et les tannins condensés [33]. [29]



**Figure 8** : Structure chimique des acides gallique(A) et ellagique(B)

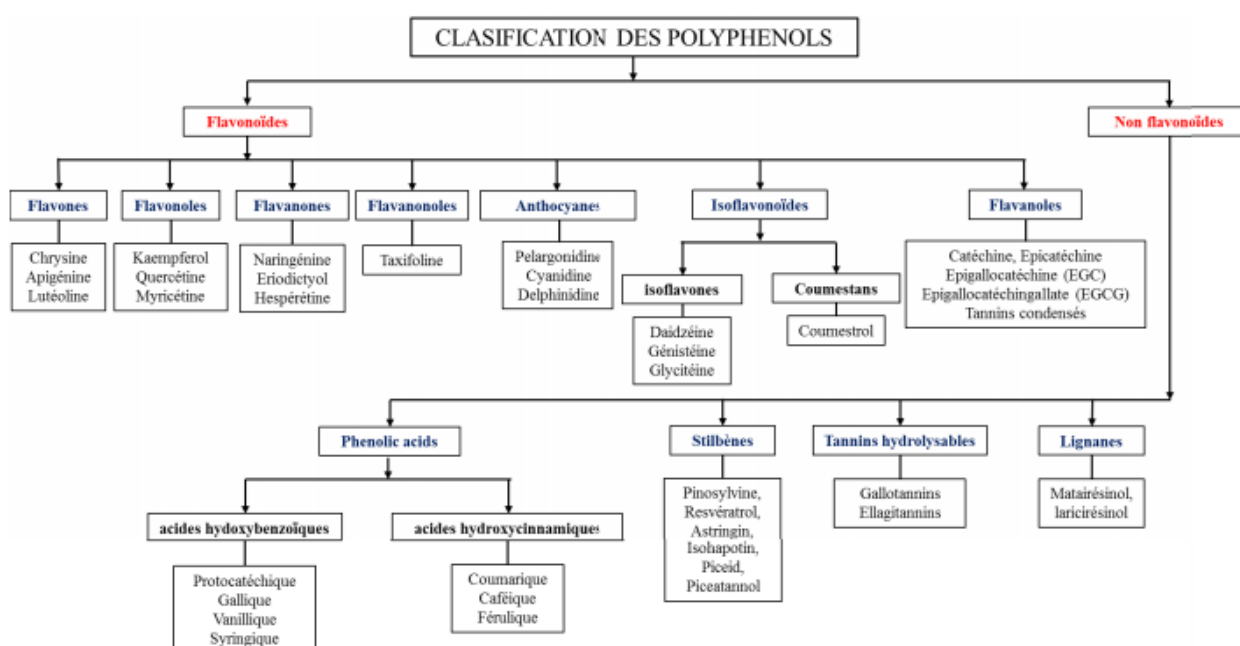
**Tableau 04 :** Structure chimique des tanins condensés.

Flavan-3-ols	Classes des homo-polymères	R1	R2	R3	Nombre de fonctions OH
Catéchol (C)	Procyanidols	OH	H	H	5
Epicatéchol (EC)	Procyanidols	H	OH	H	5
Gallocatécol (GC)	Prodelphinidols	OH	H	OH	6
Epigallocatéchol (EGC)	Prodelphinidols	H	OH	OH	6
Fiséтинидинол	Profiséтинидинолs	H	H	H	4
Robinétинидинол	Prorobinétинидинолs	H	H	OH	5

Les tanins vont présenter des propriétés biologiques variées. La principale est l'effet astringent, c'est-à-dire la capacité à précipiter les glycoprotéines. Notons des propriétés anti diarrhéiques, veinotoniques, antiseptiques, antioxydantes ou encore cicatrisantes. Comme vu précédemment, ils vont pouvoir chélater les métaux mais également inhiber des systèmes enzymatiques. De plus, les catéchols vont avoir une activité cardioprotectrice, anti-inflammatoire mais également anti-thrombotique [7].

En peut alors récapitulé le classement des polyphénols dans l'organigramme suivant:

[10]



## V- Propriétés physico-chimique, extraction et caractérisation :

La solubilité :

- Les phénols libres sont solubles dans les solvants organiques polaires (alcool, cétone, éther), les solutions d'hydroxyde de Na et de carbonate de Na.
- Les hétérosides sont solubles dans l'eau.

Les phénols sont des composés instables :

- Oxydation surtout en milieu alcalin
- Isomérisation sous l'action des UV

L'extraction :

- Ils sont extraits par l'alcool ou les solutions hydro-alcooliques à pH légèrement acide

La caractérisation :

- Elle se fait par les réactifs généraux des phénols (FeCl<sub>3</sub>, vanilline sulfurique...)
- Par technique chromatographique (CCM- CPG- HPLC)

## VI- Propriétés pharmacologiques et emplois :

Les composés phénoliques simples présentent un intérêt thérapeutique très limité, ex :

- Propriétés antiseptiques urinaires (arbutoside)
- Propriétés anti-inflammatoires (acide salicylique)
- Propriétés antibactériennes et antifongiques

En général, les drogues sont employées soit en nature ou sous forme galénique simple (poudre, extrait, teinture) [3]

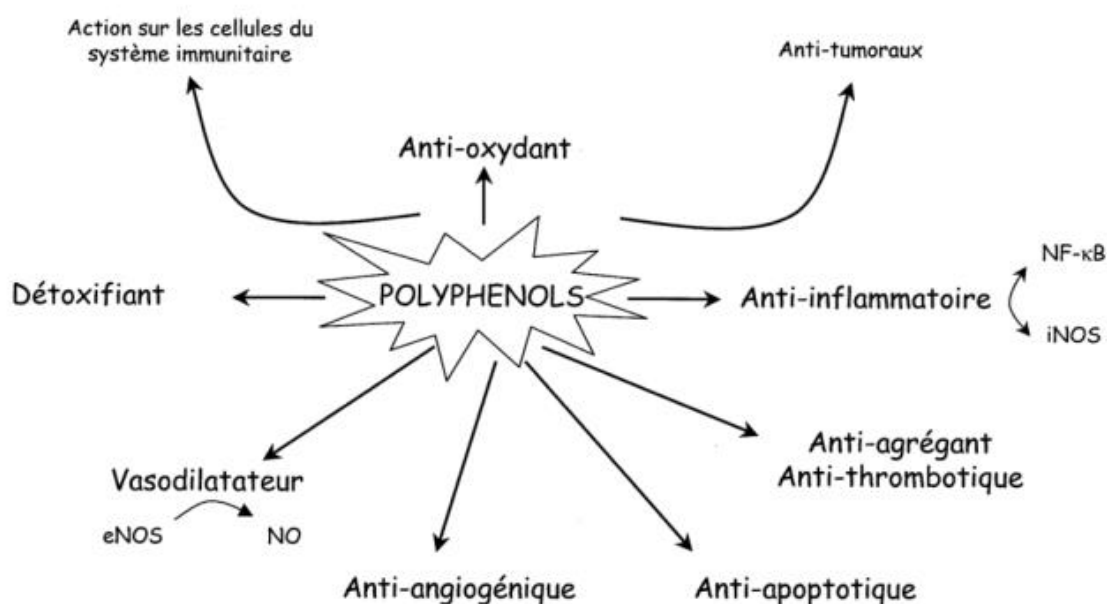
## VI- 1- propriétés pharmacologiques des composés phénoliques

Les composés phénoliques sont connus pour leurs propriétés antioxydantes et antibactériennes. Les composés phénoliques avec des structures très variées possèdent diverses propriétés pharmacologiques :

- **Phénols simples** : antipyrétiques, antiseptiques, anti-inflammatoires, inhibiteurs d'enzyme.
- **Acides phénoliques** : antibactériens, antifongiques, antioxydants.
- **Coumarines** : veinotoniques et vasculoprotecteurs, anti-œdémateuses et anti-inflammatoires. Les pyranocoumarines sont connues pour leurs propriétés vasodilatatrices coronariennes (action favorable sur les troubles de la sénescence cérébrale). Certaines furano coumarines photo sensibilisantes sont utilisées dans le traitement du psoriasis ;
- **Flavonoïdes** : antioxydants, anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs, anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antiallergiques, veinotoniques. Ils diminuent la fragilité et la perméabilité capillaire. Les isoflavones, comme la daidzéine du soja possède des propriétés phytoestrogènes, Certains dérivés d'isoflavones sont des bactériostatiques. On retrouve de nombreuses phytoalexines des légumineuses (phaséoline du haricot, glyceolline du soja) ;
- **Anthocyanes** : diminuent la fragilité et la perméabilité des capillaires. Ils sont veinotoniques, anti-œdémateux, antioxydant et antibactériens.
- **Tanins** : antioxydants, sont utilisés à usage externe dans les inflammations et les ulcérations des muqueuses, dans les hémorragies, les œdèmes et les plaies. Ils ont des activités cicatrisantes et hémostatiques, antibactériennes, antivirales et antifongiques. Par voie interne les tanins exercent un effet anti-diarrhéique ;
- **Quinones** : antibactériennes, antifongiques. Les anthraquinones sont douées de propriétés laxatives. Les phylloquinones dont la vitamine K jouent un rôle indispensable dans la coagulation sanguine et dans le métabolisme osseux. Beaucoup de naphthoquinones sont antibactériennes et fongicides. [34]

## VII- Composés phénoliques et santé

Les polyphénols ont été décrits comme étant de puissants protecteurs du système cardiovasculaire. Ils ont la capacité de moduler les processus hémostatiques, vasomoteurs, apoptotiques, prolifératifs et le remodelage vasculaire et l'angiogenèse. Ainsi, Ils possèdent également des propriétés antioxydantes, anti-agrégantes plaquettaires, anti-inflammatoires, anti-allergènes, antitumorales et antithrombotiques [35]. Ces antioxydants peuvent jouer un important rôle nutritionnel de prévention contre de nombreuses maladies liées à l'anxiété et au stress oxydant tels que le diabète, l'hyper-tension et le cancer [36]. En outre, la capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (Figure 9) [37]



**Figure9.** Effets biologiques des polyphénols [38]- [39]

Les polyphénols sont capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par notre organisme [40]. Ils peuvent inhibés les oxydations de façon indirecte, en désactivant l'oxygène singlet, ou en chélatant les métaux de transitions (Fe +2, Cu +2) qui accélèrent fortement l'oxydation des lipides. Certains sont des inhibiteurs d'enzymes d'oxydation, en particulier de la lipoxygénase ou cyclo-oxygénase. Leur caractère antioxydant contribue à la prévention des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires et les cancers. Ils peuvent aussi interagir de manière spécifique avec des récepteurs cellulaires tels que les récepteurs œstrogènes pour les isoflavones du soja, et induire aussi des effets plus spécifiques sur

l'organisme (par exemple inhibition par les isoflavones des bouffées de chaleur pour la femme ménopausée).

Les polyphénols sont surtout des protecteurs vasculaires améliorant la résistance et la perméabilité des vaisseaux aussi bien artériels que veineux, ils protègent les LDL vis-à-vis de l'oxydation [5].

### VIII- Propriétés biologiques des polyphénols :

Les recherches récentes sur les composés phénoliques en générale et les flavonoïdes en particulier sont très poussées en raison de leurs divers propriétés physiologiques comme les activités antiallergique, anti-atherogénique, anti-inflammatoire, hépatoprotective, antimicrobienne, antivirale, antibactérienne, anticarcinogénique, anti-thrombotique, cardioprotective et vasodilatatoire [41].

Ces actions sont attribuées à leur effet antioxydant qui est due à leurs propriétés redox en jouant un rôle important dans la destruction oxydative par la neutralisation des radicaux libres, piégeage de l'oxygène, ou décomposition des peroxydes [42]. Les effets bénéfiques **des polyphénols** intéressent particulièrement deux domaines : la phytothérapie et l'hygiène alimentaire [43]. D'après les études multiples attestant de l'impact positif de la consommation de polyphénols sur la santé et la prévention des maladies, les industriels commercialisent maintenant des aliments enrichis en polyphénols ou des suppléments alimentaires. De plus, leur activité antioxydante assure une meilleure conservation des denrées alimentaires en empêchant la peroxydation lipidique. Dans l'industrie cosmétique, les composés phénoliques trouvent leur application pratique en luttant contre la production des radicaux libres néfastes dans la santé et la beauté de la peau. En phytothérapie, même si certaines indications sont communes à plusieurs classes (les propriétés vasculoprotectrices, sont par exemple aussi bien attribuées aux flavonoïdes qu'aux anthocyanes, tanins et autres coumarines), chaque classe chimique semble être utilisée pour des bénéfices spécifiques [44] - [4]

#### VIII-1- Activités biologiques des polyphénols

Les **acides phénols et ces dérivés** sont considérés comme responsables de l'activité cholérétique de l'artichaut et les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires des dérivés salicylés [45]. Les composés possédant les activités antioxydantes et antiradicalaires sont l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide chlorogénique [46]. Pour l'acide caféique, il se

montre très efficace contre les virus, bactéries et champignons [47]. Alors, l'acide gallique a pour pouvoir de réduire la viabilité des cellules cancéreuse du poumon chez les souris *in vitro* et que la combinaison de cet acide avec les médicaments anticancéreux tels la cisplatine peut être un traitement efficace pour ce type de cancer.

Il peut aussi prévenir les dommages oxydatifs d'ADN cellulaire à une faible concentration et exerce une forte activité antiproliférative tels que la quercétine sur les cellules humaines cancéreuses du colon et les cellules épithéliales du foie chez les rats normaux [48] - [6]

Les polyphénols sont connus pour leurs activités biologiques qui sont en relation directe avec la santé de l'être humain. Ainsi, [49] confirme que les polyphénols sont connus par leurs activités anti-oxydantes. En effet, en conditions physiologiques, le dioxygène produit au niveau des mitochondries des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est toxique pour l'intégralité de la cellule. Dans ce cas l'activité anti-oxydante des polyphénols peut se faire par piégeage direct des ERO aussi bien en phase aqueuse qu'en phase organique. Ces polyphénols peuvent agir aussi par deux autres mécanismes d'actions : un premier consiste à l'inhibition des enzymes pro-oxydantes et la chélation des ions métalliques et un deuxième consiste à la protection des systèmes biologiques de défenses anti-oxydantes.

L'étude de Halliwell a montré que l'activité anti-oxydante des polyphénols est déterminée par leurs **structures**, en particulier la position des groupements hydroxyles sur les noyaux aromatiques et la capacité des composés aromatiques à supporter une délocalisation électronique. Par la suite Fuchs (1998) a montré que les polyphénols sont connus dans la protection contre le stress photo-oxydant cutané induit par les rayons solaires, raisons pour lesquelles les polyphénols sont présents comme ingrédients dans plusieurs préparations cosmétiques utilisées dans le traitement du vieillissement cellulaire et la protection de la peau [50]

Des études plus récentes ont montré que les polyphénols présentent une activité antibactérienne importante [51.] Ces composés agissent par deux mécanismes d'actions : un premier consiste à l'inhibition de la synthèse d'acide nucléique dans les bactéries [52] et un deuxième provoquant l'endommagement des membranes cellulaires des bactéries [53].

Les polyphénols et en particulier les flavonoïdes comme les xanthones, la quercétine, la gossypétine, la myricétine et l'epicatechin-3-gallate ont été révélés comme des inhibiteurs efficaces de l'acétylcholinestérase (AChE) qui est l'enzyme cible dans le traitement de la

maladie d'Alzheimer [54]. Ces produits naturels agissent en inhibant l'AchE ce qui va corriger le déficit de l'acétylcholine et améliore son niveau dans le cerveau.

Ainsi, l'augmentation du niveau de l'acétylcholine est le premier précurseur du traitement de la maladie d'Alzheimer [55.]

Ont montré que les polyphénols sont aussi utilisés pour diminuer du taux de cholestérol dans le sang. Les flavonoïdes ont été utilisés dans le traitement des affections hépatiques. Ainsi, un mélange constitué de composés de type flavolignane et flavanone appelé silymarine, testée sur un modèle expérimental animal, a montré qu'elle exerce un effet positif sur les hépatocytes intacts et sur les cellules hépatiques endommagées irréversiblement [56].

Autre étude réalisé par Martin *et al.* (1994) montre que les flavonoïdes présentent un effet antiallergique. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des cellules impliquées dans les réponses immunitaires : les mastocytes et les basophiles. Les polyphénols présentent d'autres activités anti-inflammatoire [ 57] et antivirale et en particulier anti-HIV [ 58]

Les flavonoïdes et en particulier la naringine, la quercétine e tl'hypolaetine-8-glucose isolé des espèces du genre *Sideritis*, présente une activité antiulcéreuse importante, ils sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogènes [59]. D'autres études ont montré que les flavonoïdes présentent des effets protecteurs vasculaires. Ils agissent sur les vaisseaux sanguins sous forme d'activité vitaminique [60]. Cette activité intervient dans le maintien d'une perméabilité vasculaire normale [61]. Les flavonoïdes présentent une activité antidiabétique, ils agissent par inhibition de l'aldose réductase du cristallin [62], exemple lamyricétine qui présente des effets hypoglycémians et hypotriglycéridémians chez les animaux diabétiques [63].

Plus récemment, [64] indiquent que les polyphénols isolés des extraits des végétaux peuvent être utilisés dans la chimiothérapie. D'autres études ont montré qu'une alimentation riche en polyphénols et en particulier en flavonoïdes diminue le risque de cancer [65.] Ainsi, ces flavonoïdes peuvent agir en affectant la promotion des tumeurs au début de la cancérogenèse par une augmentation des processus de désintoxication exemple les flavonoïdes d'agrumes qui sont connus comme des inhibiteurs d'ornithine décarboxylase promoteur du cancer de la peau [66].

## VII- Application des polyphénols :

Les propriétés biologiques des polyphénols rendent ces molécules très intéressantes en vue d'une valorisation en tant qu'ingrédient et additif pour différents produits. Ils trouvent des applications diverses et variées dans différents domaines. De nombreux polyphénols sont utilisés comme principe actif dans des médicaments : acide salicylique extrait du saule et ingrédient basique de l'aspirine, la rutoside (rutine), le glycoside de flavonoïde quercétine (quercétine -3-rutinoside) isolé de plusieurs plantes (eucalyptus, sarrasin, sophora) utilisé dans le traitement destinés aux troubles veineux et capillaires, ou encore l'extrait de Ginkgo dont le principe actif EGb 761 est riche en composés polyphénoliques et notamment en glycosides de flavonoles (24 % de l'extrait). On retrouve également sur le marché médical, l'extrait hydro-alcoolique d'écorces et de feuilles du peuplier et d'écorce de frêne, commercialisé sous le nom Phytodolor , qui sert à traiter l'arthrite et le rhumatisme.

Les polyphénols sont également utilisés dans le domaine agroalimentaire comme additif. Cette application est possible en raison de leur pouvoir colorant et leur activité antioxydante. Ils sont utilisés comme conservateurs et ils permettent également une meilleure stabilisation des denrées alimentaires et des pigments de jus

Toujours dans le domaine agroalimentaire, les polyphénols sont utilisés comme complément alimentaire. On retrouve les polyphénols également dans le domaine cosmétique où ils sont utilisés pour leur pouvoir anti vieillissement de la peau. Enfin, les polyphénols du bois et particulièrement les tannins sont à la base de la fabrication de teintures et la formulation de nombreuses colles et adhésifs naturels. De plus, les tannins ont la particularité de lier et précipiter les protéines et ils sont utilisés dans le domaine du tannage du cuir [10].

## Références

- [1] Bruneton, J. (1993). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.
- [2] Mompon, B., Lemaire, B., Mengal, P., Surbled, M. (1998). Extraction des polyphénols : du laboratoire à la production industrielle. Ed. INRA, Paris (les Colloques, N° 87).
- [3] Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1: 3-6.
- [4] Harbone, J.B. (1993). Introduction to Ecological Biochemistry, 4th Ed; Academic Press: London.
- [5] Bruneton, J. (1993). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.
- [6] Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev*, 52: 673-839
- [7] Brzozowska, J., Hanower, P., Tanguy, J. (1973). Polyphenols des feuilles de cotonniers et influence sur leur composition d'un choc hydrique ou nutritionnel. *Phytochemistry*, 12: 2353-2357.
- [8] Loche, J. (1966). Contribution à l'étude des polyphénols de la plante de tabac (Seita, ed). Ann de la direction des études et de l'équipement, France, 3 : 15.
- [9] Nitsch, J.P., Nitsch, C. (1961). Synergistes naturels des auxinex et des giberellines. *Bull. Soc. Fr*, 26: 2237-2240.
- [10] Heimeur, N., Idrissi Hassani, L.M., Amine Serghini, M. (2004). Les polyphénols de *Pyrus mamorensis* (Rosaceae). *Reviews in Biology and Biotechnology*, 3 (1): 37-42
- [11] Dubois, G.E., Grosbay, G.A., Saffron, P. (1977). Nonnutritive Sweeteners: Taste structure relationships with for some new simple dihydrochalcones. *Science*, 195: 397-399.
- [12] N. Benhammou; Thèse de doctorat; université aboubakr belkaïd-tlemcen ;( 2012).
- [13] Buchanan, B., Gruissem, W., Jones, R., 2000. American Society of Plant Physiologists, chapitre 24, pp 1250-1318.
- [14] Lobstein, A., 2010. Substances naturelles et pharmacognosie, les alcaloïdes, pp 3-25.
- [15] W.Ghnimi ; Thèse de doctorat ; Université de Lorraine (France) et Université de Carthage (Tunisie) ; (2015).
- [16] W. Sahraoui ; cours de chimie ; Laboratoire de pharmacognosie.
- [17] Bruneton, J. (1993). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.
- [18] Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2006). Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Edt Blackwell Publishing Ltd.
- [19] Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2006). Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Edt Blackwell Publishing Ltd.
- [20] Herbert, R.B. 1989. The Biosynthesis of secondary metabolites. 2ème édition Chapman and Halle p 2, 11-115.
- [21] L. Bellebcir ; Thèse de Magister ; Université Constantine ; (2008).
- [22] T. Desmier ; Thèse de doctorat ; Université de Limoges ; (2016).
- [23] Haslam, E., 1994. Natural polyphenols (vegetable tannins) : Gallic Acid metabolism. *Nat. Prod.*, 11, pp41-66.
- [24] T. Desmier ; Thèse de doctorat ; Université de Limoges ; (2016).
- [25] Richter, R. 1993. Métabolisme des végétales physiologies et biochimie. PPUR. Lausanne Pp 319-322.
- [26] Macheix, J.J., Fleriet, A et Christian, A .2005. Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de metabolites secondaire d'importance économique. PPTUR Lausanne.

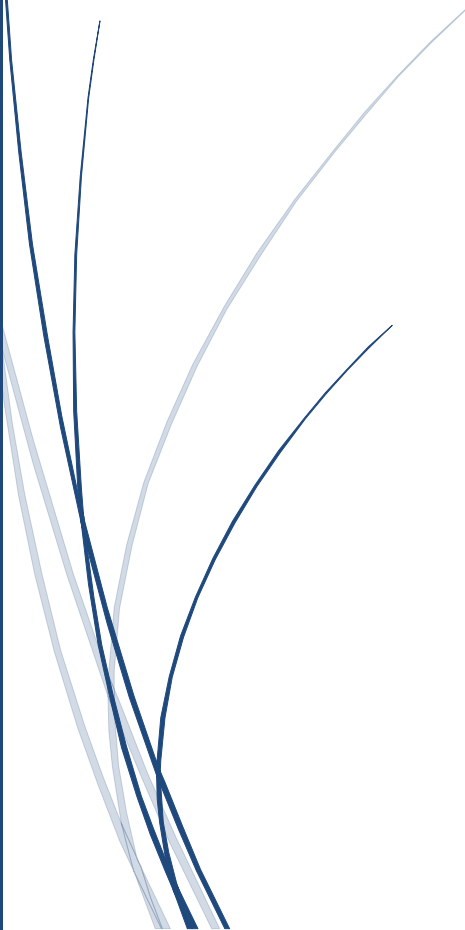
- [27] Guignard J. (1996). Biochimie végétale. Ed. Lavoisier, Paris. P 175-192.
- [28] Chira K., Suh J. H., Saucier C. et Teissèdre P. L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6 : 75-82.
- [29] F. Allel ; Mémoire de Master ; Université de Guelma ; (2020).
- [30] Havsteen, B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therapeut*, 96: 67– 202
- [31] Havsteen, B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therapeut*, 96: 67– 202
- [32] Haslam E. (1996). Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *Journal of natural products*, 59:67-202.
- [33] Kabera J. N., Semana E., Mussa A. R., et He X. (2014). Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2: 377-392.
- [34] S.F.Tahouo; Thèse de doctorat en pharmacie ; Université DE COTE D'IVOIRE ; (2016).
- [35] Martin S., Andriantsitohaina R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 51 : 304-315.
- [36] Bouayed J., Rammal H., Younos C., Dicko A., and Soulimani R. (2008). Caractérisation et bioévaluation des polyphénols : nouveaux domaines d'application en santé et nutrition. *Phytothérapie*. 6 : 71-74.
- [37] Bahorun T. (1997). Substances naturelles actives : la flore Mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research Council, 4 :83-94.
- [38] Martin S., Andriantsitohaina R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 51 : 304-315.
- [39] M. ADJINE ; Mémoire de Master ; Université de Guelma ; (2020).
- [40] Macheix, J.J., Fleriet, A et Christian, A .2005. Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaire d'importance économique. PPTUR Lausanne.
- [41] Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev*, 52: 673-839
- [42] Nijveldt, R. J., Nood, E., Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Norren, K., Leeuwen, P. (2001). Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin Nutr*, 74 : 418–425.
- [43] Leong, LP. Shui, G. (2002). An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chem*, 76: 69-75.
- [44] Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1: 3-6.
- [45] Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1: 3-6.
- [46] Bossokpi, I.P.L. (2002). Etude des activités biologiques de *Fagara xanthoxyloïdes* LAM (Rutaceae). *Thèse de pharmacie, Bamako*, p 133.
- [47] Cowan, M.M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol Re*, 12 (4) : 564- 582.
- [48] Lee, K.W., Hur, H.J., Lee, C.Y. (2005). Antiproliferative effects of dietary phenolic substances and hydrogen peroxide. *J. Agric. Food Chem*, 53: 1990-1995.
- [49] Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidant and human disease: curiosity, cause or consequence? *The Lancet*, 344 (8924): 721-724.

- [50] Mena, F., Menna, A., Tréton, J., 2014. Polyphenols against skin aging in polyphenols in human health and disease. 1, pp 819-830.
- [51] Ferrazzano, G.F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli A., Pinto, G., Pollio, A., 2011. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules*, 16, pp 1486-507
- [52] Wu, T., Zang, X., He, M., Pan, S., Xu, X., 2013. Structure-activity relationship of flavonoids on their anti-*Escherichia coli* activity and inhibition of DNA gyrase, *J. Agric. Food Chem.*, 6, pp 8185-8190.
- [53] Tsuchiya, H., Linuma, M., 2000. Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*, *Phytomedicine*, 7, pp 161-165.
- [54] Bruhlmann, C., Marston, A., Hostettmann, K., Carrupt, P.A., Testa, B., 2004. *ChemBiodivers.*, 1, pp819-829.
- [55] Heinrich, M., Teoh, H.L., 2004. Galanthamine from snowdrop – the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J. Ethnopharmacol.*, 92, pp 147-162.
- [56] Magliulo, E., Carosi, P.G., Minoli, L., 1973. Studies on the regenerative capacity of the liver in rats subjected to partial hepatectomy and treated with silymarin. *Arzneim. Forsch.*, 23 (Suppl), pp 161-7.
- [57] Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Kizaki, K., Kondoh, Y., Izawa, T., Ishida, H., Radák, Z., Ohno, H., 2010. Oligomerized grape seed polyphenols attenuate inflammatory changes due to antioxidative properties in coculture of adipocytes and macrophages. *J. Nutr. Biochem.*, 21, pp 47-54.
- [58] Liu, S., Lu, H., Zhao, Q., He, Y., Niu, J., Debnath, A.K., 2005. Thea flavin derivatives in black tea and catechin derivatives in green tea inhibit HIV-1 entry by targeting gp 41. *Biochim. Biophys. Acta. (BBA)-Gen Subj.*, 1723, pp 270-81.
- [59] Villar, A., Gasco, M.A., Alcaraz, M.J., 1987. Some aspects of the inhibitory activity of hypolaetin-8- glucoside in acute inflammation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 39 (7), pp 502-7.
- [60] Berg, P.A., Daniel, P.T., 1988. Plant Flavonoids in Biology and Medicine II. Progress in Clinical and Biological Research, Cody V, Middleton E, Harborne JB (Eds) 280, Liss AR Inc., New York, pp 157- 171.
- [61] Shih, C.M., Lin, H., Liang, Y.C., et al. 2004. Concentration-dependent differential effects of quercetin on rat aortic smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 496, pp 41-8.
- [62] Chaudhry, P.S., Cabrera, J., Juliani, H.R., et al., 1983. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem. Pharmacol.*, 3 (13), pp 1995-8
- [63] Ong, K.C., Khoo, H.E., 1997. Biological effects of myricetin. *Gen. Pharmacol.*, 29 (2), pp 121-6.
- [64] Mena, F., Menna, A., Tréton, J., 2014. Polyphenols against skin aging in polyphenols in human health and disease. 1, pp 819-830.
- [65] Block, G., Patterson, B., Subar, A., 1992. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer.*, 18, pp 1-29
- [66] Manach, C., Regeat, F., Texier, O., Agullo, G., Demigne, C., Remesy, C., 1996. Bioavailability, metabolism and physiological impact of 4-oxo-flavonoids. *Nutr. Res.*, 16, pp 517-544.



*Partie A*

# *Chapitre II :* *Les méthodes de* *calculs Quantique.*



## Chapitre II : Les méthodes de calculs Quantique.

### I- Introduction :

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : "Que se passerait-il si... ?", ou "Est-ce qu'on pourrait faire...?" Ou encore "Quelleseraitlavaleurde...?". Laréponsetraditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le prix des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'œuvre qualifiée, etc. nénessede croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

### II- Equation de Schrödinger :

En chimie quantique, un système moléculaire est décrit par la fonction d'onde totale  $\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r})$  donnée par l'équation de Schrödinger stationnaire :

$$\mathbf{H}\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \mathbf{E}\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (1)$$

Où  $\mathbf{R}$  et  $\mathbf{r}$  représentent respectivement l'ensemble des coordonnées des noyaux et des électrons,  $\mathbf{E}$  est l'énergie totale du système et  $\mathbf{H}$  l'**hamiltonien** total non-relativiste indépendant du temps du système.

Ce hamiltonien total non-relativiste se décompose de la façon suivante en unités atomiques :

$$\mathbf{H}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \mathbf{T}_N(\mathbf{R}) + \mathbf{T}_e(\mathbf{r}) + \mathbf{V}_{NN}(\mathbf{R}) + \mathbf{V}_{Ne}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) + \mathbf{V}_{ee}(\mathbf{r}) \quad (2)$$

$$\mathbf{T}_N(\mathbf{R}) = -\sum_k \frac{1}{2M_k} \quad (3) \text{ Energie cinétique des noyaux}$$

$$\mathbf{T}_e(\mathbf{r}) = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad (4) \text{ Energie cinétique des électrons}$$

$$\mathbf{V}_{NN}(\mathbf{R}) = \sum_k \sum_{l>k} \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad (5) \text{ Potentiel d'interaction noyau-noyau}$$

$$\mathbf{V}_{Ne}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = -\sum_i \sum_k \frac{Z_k}{d_{ik}} \quad (6) \text{ Potentiel d'interaction noyau-électron}$$

$$\mathbf{V}_{ee}(\mathbf{r}) = \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (7) \text{ Potentiel d'interaction électron-électron}$$

La résolution analytique de l'équation de **Schrödinger** (1) est impossible pour la grande majorité des systèmes moléculaires. Il faut donc recourir à des approximations afin de s'approcher de la solution exacte de cette équation [2].

### III- Les méthodes quantiques :

#### III.1. Les méthodes **ab-initio** :

Les méthodes **ab-initio** prennent en compte la totalité des électrons mis en jeu par chaque atome et calculent explicitement tous les éléments de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de **Hartree-Fock**. Avec ces méthodes toutes les intégrales sont évaluées, c'est pourquoi ces méthodes sont limitées aux petits systèmes (moins de dix atomes lourds en général) et exigent des ordinateurs puissants, L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques. Les méthodes ab-initio donnent une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule [3]

#### III.2.Approximation relativiste :

Cette approximation consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins. [4]

#### III.3.Approximation de Born –Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation en séparant la partie électronique de la partie nucléaire sans la fonction d'onde  $\psi$ . cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant due à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux.

En d'autres termes, pour une conformation R donnée des noyaux, seule la contribution électronique  $\varepsilon(R)$  à l'énergie totale E est nécessaire pour connaître les propriétés du système. Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique. La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire

sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r}) \cdot \Phi(\mathbf{R}) \quad (8)$$

Où  $\Phi(\mathbf{R})$  est la fonction d'onde nucléaire,  $\Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})$  est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de position  $\mathbf{R}$  des noyaux figés,  $\mathbf{r}$  et  $\mathbf{R}$  étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

En écrivant l'hamiltonien  $\mathbf{H}$  sous la forme :

$$\mathbf{H} = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{\mathbf{R}_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{2n} \nabla_{\mathbf{k}}^2 \quad (\mathbf{V}(\mathbf{r}, \mathbf{R})) \quad (9)$$

Où  $\mathbf{V}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  est un potentiel dépendant de la position des électrons et des noyaux, on fait apparaître un opérateur électronique  $\mathbf{H}_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  de la forme :

$$\mathbf{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{2n} \nabla_{\mathbf{k}}^2 + \mathbf{V}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (10)$$

On peut montrer, moyennant certaine approximation, que si l'on remplace l'expression (10) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$\mathbf{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (11)$$

La fonction d'onde  $\Psi_e(\mathbf{r})$  est une fonction propre de l'opérateur électronique  $\mathbf{H}_e$  avec la valeur propre  $\varepsilon(\mathbf{R})$ , pour des positions  $\mathbf{R}$  des noyaux figées. En résolvant l'équation pour plusieurs positions successives des noyaux, on obtient alors une fonction de  $\mathbf{R}$  :

$$\mathbf{U}(\mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (12)$$

Qui représente l'énergie **Born-Oppenheimer** du système en fonction des positions  $\mathbf{R}$  des noyaux immobiles.

Born et Oppenheimer ont aussi montré que le mouvement des atomes est régi par une équation de type Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée par l'équation(8) :

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_{\mathbf{R}_A}^2 + \mathbf{U}(\mathbf{R}) \right] \Phi(\mathbf{R}) = E_N \Phi(\mathbf{R}) \quad (13)$$

$\mathbf{U}(\mathbf{R})$  joue donc le rôle d'une énergie potentielle pour le mouvement des noyaux.

L'ensemble des conformations  $\mathbf{R}$  des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentielle appelé « surface de Born-Oppenheimer(BO) ».

Il s'agira d'une fonction à  $3N-6$  variable ( $3N-5$  pour les molécules linéaire) dont les minima correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule.

La détermination d' $U(R)$  et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface de BO et par conséquent d'élaborer des chemins réactionnels. Elle donne aussi accès aux constantes de la force des molécules et donc aux fréquences de vibrations, de même que peuvent être calculées des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité, etc.

Pour la résolution de la partie électronique, en considérant que le comportement des électrons n'est pratiquement pas modifié par les faibles déplacements des noyaux que l'on suppose comme étant figés dans leur position instantanée, l'hamiltonien dans l'approximation de Born-Oppenheimer se limite aux composantes électroniques seules :

$$H_e = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^{2n} \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} \quad (14)$$

On remarque cependant que le dernier terme  $\sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}}$  est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont mono électroniques, ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction  $\Psi_e$ .

### III.4 : Approximation orbitale :

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  (que nous désignerons dorénavant uniquement par la lettre  $\Psi$ ) est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système.

Si  $2n$  est le nombre d'électron ( $2n$  est choisi ici par commodité),  $\Psi$  est une fonction a  $(2n) \times 3$  variables que l'on note communément  $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$ .

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928, consiste à découpler les  $2n$  électrons en développant la fonction  $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$  en un produit de  $2n$  fonctions mono électronique, de sorte que :

$$\Psi(1, 2, \dots, 2n) = \prod_{i=1}^{2n} \phi_i(i) \quad (15)$$

Où l'indice  $i$  désigne l'orbitale  $i$

Cette situation correspond physiquement a un modèle de particules indépendantes dans lequel chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les noyaux et la Densité électronique moyenne des autres électrons.

Cela signifie que chaque électron ressent les autres en moyenne, ce qui constitue naturellement une approximation.

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin  $S$  doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs  $+1/2$  ou  $1/2$ . Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron, de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+)  $z$  sera  $\alpha(S)$  et celle pour le spin aligné le long de (-)  $z$  sera  $\beta(S)$ .

La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin. La fonction  $\phi$  est ce que l'on appelle une spin-orbitale et on l'écrit :

$$\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{s}) = \chi(\mathbf{r})\eta(\mathbf{s}) \quad (16)$$

Où  $\mathbf{r}$  et  $\mathbf{s}$  sont les coordonnées d'espace et de spin, respectivement pour un système à  $2n$  électrons la fonction d'onde poly électronique  $\Psi$  la plus simple s'écrira donc sous la forme d'un produit de spin-orbitales supposées normalisées :

$$\Psi = \Phi_1(\mathbf{1}) \cdot \Phi_2(\mathbf{2}) \cdot \Phi_3(\mathbf{3}) \dots \Phi_{2n}(\mathbf{2n}) \quad (17)$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli [5].

## IV-La théorie de Hartree-fock (HF) et les méthodes post-HF :

### IV.1. Les équation HF :

On suppose possible la définition mono-électronique  $\phi_{\mathbf{k}}$  (c'est une approximation) appelées orbitales moléculaires (**OM**) dans le cas d'une molécule. La fonction d'onde totale  $\Phi$  est mathématiquement le produit des **OM** décrivant chaque électron de la molécule. Cependant, pour respecter le principe d'exclusion de Pauli, la fonction d'onde poly-électronique  $\Phi$  doit être prise sous la forme d'un produit antisymétrique de spin-orbitales (dont un déterminant de Slater est la forme la plus simple). Ces dernières sont les produits d'une fonction d'espace  $\phi_{\mathbf{k}}$  et d'une fonction de spin  $\alpha$  ou  $\beta$ .

Soit  $\phi_{\mathbf{k}, \alpha}$  et  $\phi_{\mathbf{k}, \beta}$ . Pour un système à couche complètes (non radicalaire), en notant respectivement  $\phi_{\mathbf{k}}$  et  $\phi_{\mathbf{k}}^-$  les deux spin-orbitales  $\phi_{\mathbf{k}, \alpha}$  et  $\phi_{\mathbf{k}, \beta}$ , et en utilisant la notation simplifiée  $\phi_{\mathbf{k}}(\mathbf{r}_1^{\rightarrow}) = \phi_{\mathbf{k}}(\mathbf{1})$ .

La fonction polyélectronique  $\Phi$ s'écrit : [6]

$$\Phi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\bar{\phi}_1(1)\phi_2(1)\bar{\phi}_2(1)\phi_3(1)\bar{\phi}_3(1) \dots & \phi_{\frac{N}{2}}(1) & \bar{\phi}_{\frac{N}{2}}(1) \\ \phi_1(2)\bar{\phi}_1(2)\phi_2(2)\bar{\phi}_2(2)\phi_3(2)\bar{\phi}_3(2) \dots & \phi_{\frac{N}{2}}(2) & \bar{\phi}_{\frac{N}{2}}(2) \\ \phi_1(N)\bar{\phi}_1(N)\phi_2(N)\bar{\phi}_2(N)\phi_3(N)\bar{\phi}_3(N) \dots & \phi_{\frac{N}{2}}(N) & \bar{\phi}_{\frac{N}{2}}(N) \end{vmatrix} \quad (18)$$

Ou encore, de façon abrégée :

$$\Phi = \phi_1\bar{\phi}_1\phi_2\bar{\phi}_2\phi_3\bar{\phi}_3 \dots \phi_{N/2}\bar{\phi}_{N/2} \quad (19)$$

## V- Bases de fonctions atomiques utilisées :

Il y a deux sortes de fonctions de bases qui sont d'un usage commun : le premier type de bases est formés d'orbitales de type Slater (**STO**),  $l$  et  $m$  qui sont des nombres quantiques principale effectif, secondaire et magnétique  $r, \theta$  et  $\varphi$  sont les coordonnées sphériques définissant la position de l'électrons,  $Y(\theta, \varphi)$  sont les harmoniques sphérique et  $\xi$  est l'exposant des Slater, s'inscrivent dans leur forme générale.

$$\chi_{n,l,m}^S(\mathbf{r}, \theta, \varphi) = N \cdot r^{n-1} e^{-\xi r} \cdot Y(\theta, \varphi) \quad (20)$$

Le second type de bases est formé de gaussiennes (**GTO**), ont été proposées par Boys Ces fonctions sont des puissances de  $x, y, z$  multiplié par  $\exp(-\alpha r^2)$ ,  $\alpha$  étant une constante déterminant l'extension radiale de la fonction. Bien que les bases de Slater soient moins facilement commodes d'utilisation pour des calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques, elles sont de la forme.

$$\chi_{ijk}^G(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}) = N \cdot x^i \cdot y^j \cdot z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (21)$$

Les bases gaussiennes, par contre ont une représentation des orbitales atomique assez Pauvre car elles n'ont pas le comportement exact à l'origine (dérivée non nulle) ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec  $r$ ) par contre leur intérêt est que toutes les intégrales impliquées dans les calculs peuvent être calculées explicitement sans recours à une intégration numérique. Pour compenser cette représentation incomplète des orbitales atomiques par les fonctions gaussiennes, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases. Ces fonctions sont appelées fonction gaussiennes contractées. Il y a une multitude de bases de gaussiennes possibles pour effectuer un calcul **SCF** les plus communément utilisées sont celles développées par Pople et al.

- ✓ La base plus simple est **STO-3G** encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes.
- ✓ Le niveau suivant développé par **Pople** comprend les bases split-valence telles que **3-21G**, **4-31G** et **6-31G** ou le premier nombre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales 1s. Les orbitales de valence sont représentées par deux fonctions qui sont composées des nombres de gaussiennes données dans la seconde partie des deux numéros de la dénomination de la base. Ainsi la base **6-31G** aura six gaussiennes pour l'orbitale 1s. Trois gaussiennes pour une fonction représentant l'orbitale **2s** et **1s** gaussienne pour l'autre fonction, et l'orbitale **2p** aura aussi trois gaussiennes pour une des fonctions et une gaussienne pour l'autre pour une plus grande flexibilité on peut rajouter les fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne pour l'ajout de ces fonctions de polarisation est l'ajout d'un astérisque sur la base en question par exemple **6-31G\*** ; dans une désignation plus récente le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné **6-31G (d)**. La base **6-31G\*** ou **6-31G (d)** signifie qu'un jeu de fonction d a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que **6-31G\*\*** ou **6-31G (p, d)** signifie qu'un jeu de fonctions **P** a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutés aux autres atomes.

Pour des multiplications de la couche de valence on utilise plusieurs ensembles d'orbitales pour chaque sous-couche de valence. On peut la doubler (**doublezêta**) « **CC-PVDZ** » en utilisant, par exemple, pour les atomes de la deuxième période, deux orbitales **2S** et deux ensembles d'orbitales **2P**. Des bases encore meilleures sont de qualité triple zêta « **CC-PVTZ** », quadruple zêta « **CC-PVQZ** » [4].

## VI-Théorie de la Fonctionnelle Densité (DFT) :

Les méthodes de calcul de la structure électronique des solides de cette théorie reposent sur une approche assez différente du type **Hartree-Fock (SCF)**. La théorie de la fonctionnelle de la densité (**DFT**) décrit un système en considérant la densité  $\rho(r)$  comme variable de base. Cela ramène le problème à  $n$  électrons dans l'espace de dimension 3, ou lieu de l'espace de dimension  $3n$  de la fonction d'onde  $|\Psi\rangle$ . La densité d'un système à  $n$  électrons associé à une fonction d'onde  $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ .

S'écrit :

$$\rho(\mathbf{r}) = \int |\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)|^2 d\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_n \quad (22)$$

Où  $\rho$  est normée à  $n$ , le fondement des méthodes de **DFT** se trouve dans deux théorèmes de **Hohenberg** et **Kohn**. Le premier théorème démontre l'existence d'une fonctionnelle de la densité  $\rho$  et le deuxième théorème stipule que le principe vibrationnel peut être étendu à la densité  $\rho$ .

**Théorème 1 :** les propriétés de l'état fondamental d'un système électronique dans un potentiel externe  $V(\mathbf{r})$  ne dépendent que la densité électronique totale en chaque point  $\rho(\mathbf{r})$  autrement dit, il existe une fonctionnelle universelle de la densité  $E[\rho]$ , qui est indépendante de  $V$ , de sorte que l'énergie du système s'exprime comme :

$$E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (23)$$

**Théorème 2 :** L'énergie de l'état fondamental est minimum de la fonctionnelle  $E[\rho]$ .

$$E = \min_{\rho(\mathbf{r})} E[\rho(\mathbf{r})] \quad (24)$$

Ces théorèmes ne sont valables que pour l'état fondamental non dégénéré. Sans tenir compte du spin, la fonctionnelle énergie s'écrit sous la forme suivante :

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (25)$$

Où le potentiel externe  $V(\mathbf{r})$  et le potentiel créé par les noyaux,  $T[\rho]$  est la fonctionnelle d'énergie cinétique et  $V_{ee}[\rho]$  la fonctionnelle d'énergie d'interaction électronique. Les théorèmes de **Hohenberg** et **Kohn** démontrent l'existence de la fonctionnelle  $E[\rho]$  mais ne donne pas une forme analytique.

Le problème se ramène à la recherche d'une expression approchée. La contribution cinétique  $T_0$  [7].

Le but des méthodes **DFT** est de trouver une fonctionnelle (c'est-à-dire une fonction dépendante d'une fonction) permettant de connecter la densité avec l'énergie.

Les premières bases de la DFT ont été données en 1964 par **Hohenberg** et **Kohn**, qui ont démontré la possibilité de calculer les propriétés d'un système à l'aide de la densité électronique. Ensuite, **Kohn** et **Sham** ont rendu possible les applications de la **DFT** en chimie quantique. Dans leur formalisme, ils font intervenir une fonctionnelle dite d'échange-corrélation qui modélise le trou d'échange-corrélation, partie critique des calculs de chimie quantique [8].

## VII- Différent fonctionnelles :

### Les fonctionnelles d'échanges-corrélations :

Jusqu'ici, la **DFT** apparait comme une méthode exacte. Mais pour que la **DFT** et les équations de **Kohn-Sham** deviennent utilisables dans la pratique, nous avons besoin d'une formulation d'Exc ( $\rho$ ) et pour cela, nous sommes obligé de passer par une approximation. Trois principales méthodes de la **DFT** ou trois générations de fonctionnelles existent pour l'approximation de ce terme [9].

### VII-1-Les principales méthodes de la DFT :

- **LDA** (Local Density Approximation) : la fonctionnelle ne dépend que de  $\rho(r)$ .
- **GGA** (Generalized Gradient Approximation) : la fonctionnelle dépend de  $\rho(r)$  et de son gradient  $\nabla\rho(r)$ .
- **meta-GGA** : la fonctionnelle dépend de  $\rho(r)$ , de son gradient  $\nabla\rho(r)$  et du Laplacien de la densité  $\nabla^2\rho(r)$ .
- **DFT hybride** : contient l'échange exact de **Hartee-Fock** dans la fonctionnelle d'échange [10].

#### ➤ Approximation de la densité locale LDA :

**LDA** de l'anglais Local Density Approximation ; ces fonctionnelles ne dépendent que de la densité en chaque point du système, en négligeant toute influence de l'inhomogénéité de la densité électronique de celui-ci ne sont plus guère utilisées de nos jours. Elles donnent des résultats corrects dans les cas où la densité varie lentement au long du système étudié. Un des exemples les plus connus est la fonctionnelle **VWN**.

#### ➤ Approximation du gradient generalize:

**GGA** de l'anglais Generalized Gradient Approximation ; ces fonctionnelles introduisent dans leur expression un terme prenant en compte le gradient de la densité électronique, permettant de tenir en compte la non homogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus courantes appartenant à cette classe sont **PW86**, **PW91** et **LYP**. La partie d'échange est en général la fonctionnelle de **Becke (B)**, la partie de corrélation celle de **Lee, Yang** et **Parr(LYP)** ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots -clés **BLYP**, **BPW86** et **BPW91**.

### ➤ **Fonctionnelles Hybrides :**

Celles-ci incluent un terme pour l'énergie de corrélation basée sur la **DFT** et un terme pour l'énergie d'échange basé sur les formalismes **HF** et **DFT** (d'où leur dénomination). La fonctionnelle **B3LYP**, l'une des plus citée dans la littérature, est un exemple hybride [11].

Les méthodes **DFT** ne sont pas considérées comme des méthodes **ab initio** pures, car la plupart des fonctionnelles contiennent des paramètres empiriques ; cependant on rencontre aussi des fonctionnelles purement théoriques. On peut noter que la plupart des méthodes présentées sont incluses dans le logiciel **GAUSSIAN** [12], et dans plusieurs autres codes de chimie quantique [8].

## **VIII- Succès et limites de la DFT :**

La **DFT** est une théorie dont les applications en chimie quantique sont très nombreuses et très importantes. Elle peut être employée pour expliquer différents résultats expérimentaux ou pour obtenir des grandeurs difficilement accessibles par l'expérience. La **DFT** est aussi employée pour calculer des énergies de systèmes chimiques, donnant accès aux géométries, à leur structure électronique ou encore à leur proportion. La **DFT** est une théorie de l'état fondamental électronique. Elle ne permet donc pas de traiter des phénomènes faisant intervenir les états excités.

Plusieurs travaux ont été effectués ces dernières années, en utilisant des calculs **DFT** et en donnent de bons résultats sur des systèmes chimiques de grande taille, avec la prise en compte des effets de corrélation électronique. De nombreuses propriétés (structure moléculaires, fréquences de vibration,...) sont bien reproduites. Toutefois, la méthode **DFT** souffre encore de plusieurs défauts, dont le manque de véritables critères qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires [1].

## **XI- Les bases modernes de la DFT :**

Elles sont fondées sur deux théorèmes établis par **Hohenberg** et **Kohn** (1964)

- Le premier s'énonce comme suit : pour un état fondamental non dégénéré, la densité électronique ( $\vec{r}$ ) détermine le potentiel extérieur  $V_{\text{ext}}(\vec{r})$ . Dans le cas d'une molécule, le potentiel extérieur est le potentiel d'attraction électrons-noyaux qui définit la nature du système polyélectronique manière complète. Ce théorème indique donc que tout observable moléculaire découle de la connaissance de la densité électronique car elle détermine l'hamiltonien de système.

- Le second théorème indique que toute densité électronique approchée d'un état fondamental Non dégénéré conduit à une borne supérieure de l'énergie exacte du système. Pour accéder l'énergie de l'état fondamental, le principe vibrationnel (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à  $\rho(\vec{r})$  tout comme il est pour la fonction d'onde  $\Psi$  dans le cadre des méthodes de type **ab initio**, **semi-empirique** ou **empiriques** [13].

## X- La relation entre la chimie et l'informatique :

La chimie assistée par ordinateur (« Computational Chemistry » en anglais) est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique. Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire. La chimie a cette particularité, avec l'informatique, de réunir sous un même vocable à la fois une activité scientifique et une activité industrielle de grande ampleur, visible et clairement identifiée dans l'opinion publique. Ce n'est le cas ni des mathématiques, ni de la physique, de la biologie ou de l'archéologie égyptienne, pour ne prendre que quelques exemples. Mêmes certaines des branches de ces disciplines comme l'électronique ou le génie génétique ont aussi, mais de façon clairement moins marquée dans l'esprit du public, cette double identité scientifique et industrielle.

La chimie et l'informatiques ont très largement rependues dans notre quotidien malgré que certains les considèrent trop complexe d'autre personnes trouvent que la chimie et l'informatique des moyens plus au moins facile à aborder. On juge l'informatique comme envahissante à cause du progrès qu'elle a subi ces derniers temps qui a touché plusieurs domaines (comme la médecine et la pharmacie, l'environnement, la biologie).

Le terme de chimie théorique peut être défini comme la description mathématique de la chimie, tandis que la chimie numérique est habituellement utilisée lorsqu'une méthode mathématiques suffisamment bien développée pour être automatisée puis implémentée dans un code de calcul. Il convient de remarquer que les mots exact et parfait n'apparaissent pas ici, peu de quantités chimiques pouvant être calculées de manière exacte. Cependant, chaque propriété chimique peut être décrite par un schéma numérique de manière qualitative ou de manière quantitative approximative [14].

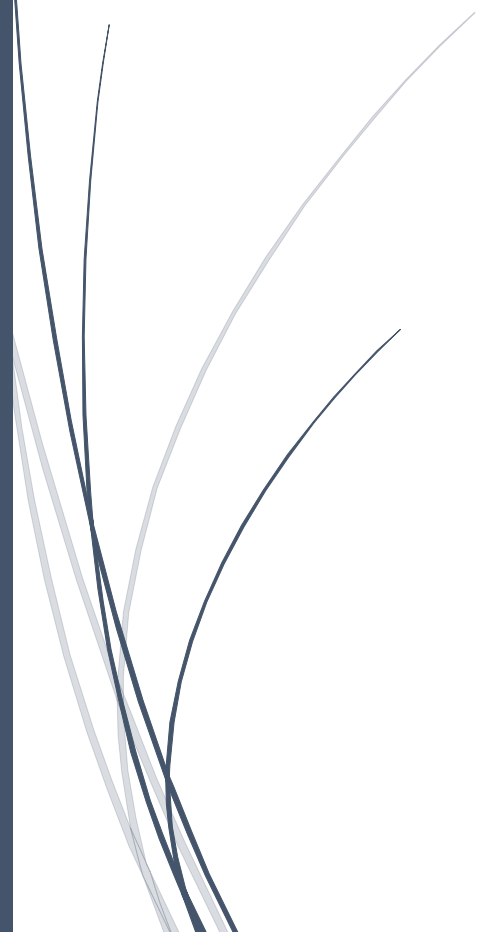
**Référence :**

- [1] Benhamed. K, Thèse de magister ; Université d'Abou-baker Balkaid ; Tlemcen.2010.
  - [2] Mathivon .K, Thèse de doctorat ; France. Université de Paris-Est, 2013.
  - [4] Channek.H ; Mémoire de master ; Université Abbas Laghrour, Khenchela ; 2017.
  - [5] David. A, Thèse de doctorat ; Université de Genève ; France ; 2003.
  - [6] Abidi .R, Mémoire de master ; Université Abbas Laghrour, Khenchela ; 2013.
  - [7] Zvereva-Loete. N, Habilitation à diriger des recherches France. Université de Bourgogne ; France ; 2009.
  - [8] Chabbal. S. thèse de doctorat ; Université de Toulouse ; France ; 2010.
  - [9] Messaoudi.H, Université de Skikda ; Algérie ; 2014.
  - [10] Zvereva-Loete.N, Thèse de doctorat ; Université de Bourgogne ; France ; 2009.
  - [11] Messaoudi.H, Skikda. Université de Skikda.2014.
  - [12] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H.Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L.Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L.Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
  - [13] Kaltoum .Kh.et Lachi. Kh, Mémoire de master ; Université de khenchela .2017.
  - [14] Barbouche. D ; Mémoire de master ; Université de Biskra.2013.
-



*Partie B*

*Chapitre I : Etude  
théorique de l'effet  
de la substitution  
dans l'acide  
Vanilique*



## Chapitre I : Etude théorique de l'effet de la substitution dans l'acide Vanilique

### I- Généralité sur l'acide vanilique :

L'acide vanilique est une substance naturelle ; on le trouve dans la gousse de vanille, le benjoin, le soja et bien d'autres plantes. L'acide vanillique est une matière chimique première importante ; c'est un ingrédient important pour la synthèse du tolcapone. Il a été rapporté qu'il présente une activité antiulcéreuse [1]. De plus, l'acide vanillique est un ingrédient important pour la synthèse des épices ; c'est un composé de saveur dans la sauce de soja.

Les acides organiques petits jouent un rôle biologique important, car ils sont capables d'interagir et même de pénétrer les membranes biologiques. Ces interactions et d'autres sont profondément influencées par leur structure. De plus, les composés phénoliques végétaux sont impliqués dans les mécanismes antioxydants. Ainsi, on pense que les effets protecteurs de certains aliments contre les maladies cardiovasculaires découlent de la présence de composés hydroxyaromatiques, y compris les dérivés de l'acide benzoïque [2]. Acide vanillique (acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque, HVA désormais, (voir Fig. 01) est un important métabolite endogène de l'adrénaline et de la noradrénaline et a été identifié comme le principal produit métabolique de son aldéhyde apparenté, vanilline. Ce dernier composé a montré des effets anti-mutagènes et anti-cancérigènes *in vivo* [3]. Il a été déterminé que le HVA inhibe sélectivement et spécifiquement l'effet anticoagulant de certaines protéines de venin de serpent [4]. En outre, il a été utilisé comme un modèle du composé lignine, en particulier dans l'étude de l'interaction du Cu(II) avec ce biopolymère, en raison des effets antifongiques bien connus du cuivre dans les bois [5].

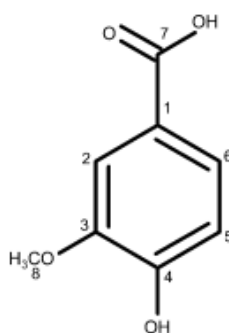


Figure 01 : L'acide vanilique

Il est trouvé dans la littérature [6] que la Constantes d'acidité pKa de l'acide vanillique

(HVA  $\rightarrow$  VA) est de 4.5 tant dis que en théorie est de 5.71.

## II- Méthodologie des calculs :

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....etc.

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique approfondie des deux molécules de l'acide vanillique et l'acide protocatéchique par la méthode DFT. Cette étude a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussian 09 et par la méthode de calcul DFT (Density Functional Theory), avec la base standard de calcul 6-311++(d,p) et la fonctionnelle B3LYP. La structure a été visualisée avec GaussView5.0.

L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques structurales et électroniques :

- ✓ Les propriétés géométriques (longueur de liaison, les charges).
- ✓ Les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LIMO).
- ✓ Les énergies et les fréquences de vibration.
- ✓ La simulation des spectres d'absorption UV-vis.

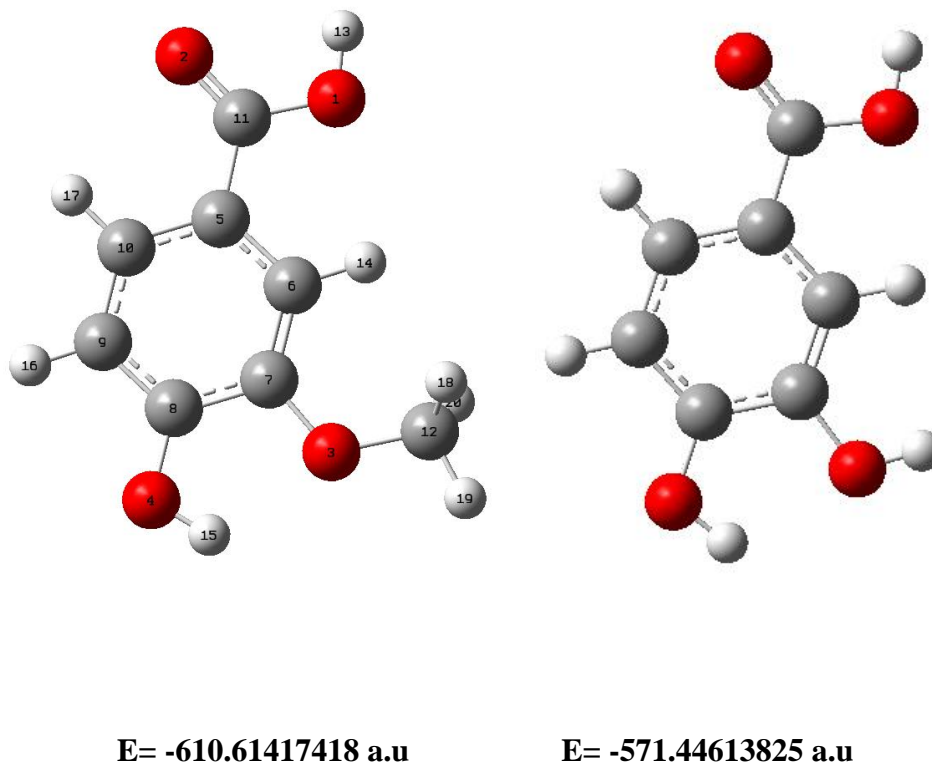
Tous nos calculs ont été effectués avec une optimisation complète de la géométrie, à partir d'une géométrie standard, suivi d'un calcul de fréquence, afin de confirmer qu'il s'agit d'un minimum sur la surface d'énergie potentielle, le résultat de calcul de fréquence nous fournit le spectre IR. La simulation 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.

### III- Logiciel Gaussian

Gaussian est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par JOHN Pople est sorti en 1970 (Gaussian 70). Il a été depuis plusieurs fois mis à jour. Son nom (Gaussian) vient de l'utilisation, par Pople, d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci facilite le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes ab-initio comme Hartree-Fock. Les droits de Gaussian étaient initialement détenus par l'université Carnegie Mellon. Gaussian est rapidement devenu un programme de structures électroniques très populaire et largement utilisé. **Gaussian09** est la dernière version disponible de ce programme mondialement reconnu par ses capacités de premier plan pour la modélisation électronique de structures chimiques. Disponible pour la majorité des systèmes d'exploitation (Windows, Macintosh, Linux...). Il est utilisé par de nombreux chimistes, biochimistes, physiciens ou bien d'autres. Basé sur les lois de la chimie quantique. Gaussian est généralement considéré comme le meilleur logiciel de la chimie computationnelle, il permet de pronostiquer des énergies, structures moléculaires et fréquence de vibration de système moléculaire complexes et d'anticiper leurs autres propriétés chimiques [7]

### IV- Présentation des molécules étudiées et de leurs géométries optimisées :

Notre étude, est une étude comparative, de l'effet de la substitution d'un groupement méthyle dans la molécule de l'acide vanilique par un groupement OH pour obtenir l'acide protocatéchique, la molécule de l'acide vanilique possède une fonction hydroxyle, après substitution du groupe méthyle par le groupement OH on obtient un dérivé qui est l'acide protocatéchique qui possède deux fonction OH, dans la figure 02, sont présentée les structures géométrique optimisées des systèmes étudiés.



**Figure 02 :** Structures chimiques optimisées des flavonoïdes étudiées acide vanilique et l'acide protocatéchique

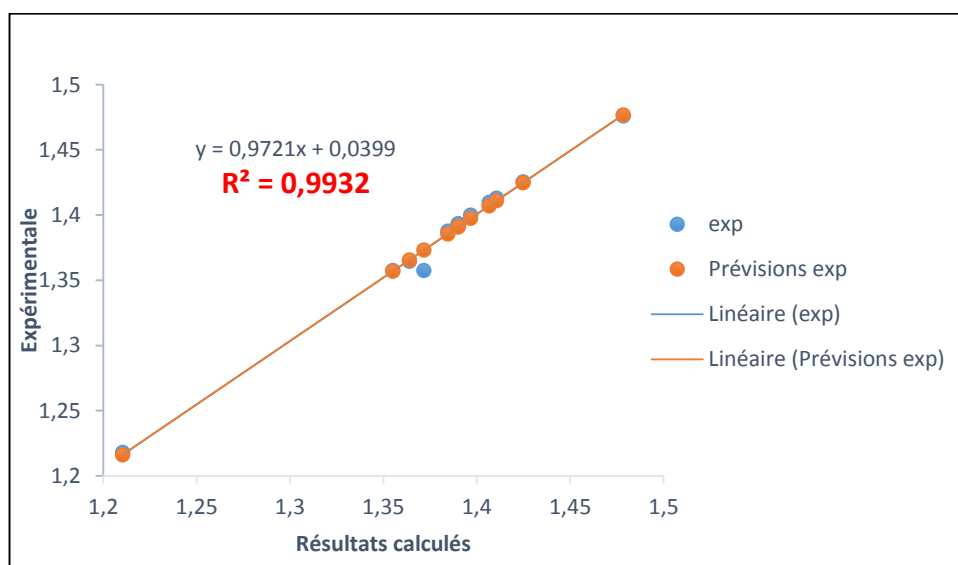
D'après les valeurs des énergies totales obtenues, on peut faire le classement suivant :  $E$  (vanilique) <  $E$  (protocatéchique) donc le composé le plus stable est l'acide vanilique.

Les résultats des paramètres géométriques sélectionnés (longueurs de liaisons) pour les deux composés sont regroupés dans les tableaux 01-02. La fiabilité des résultats obtenus dépend de la différence entre les valeurs théoriques et expérimentales. Pour cette raison, on a effectué une comparaison entre les paramètres géométriques théoriques et ceux obtenus par la diffraction des rayons X pour cette molécule.

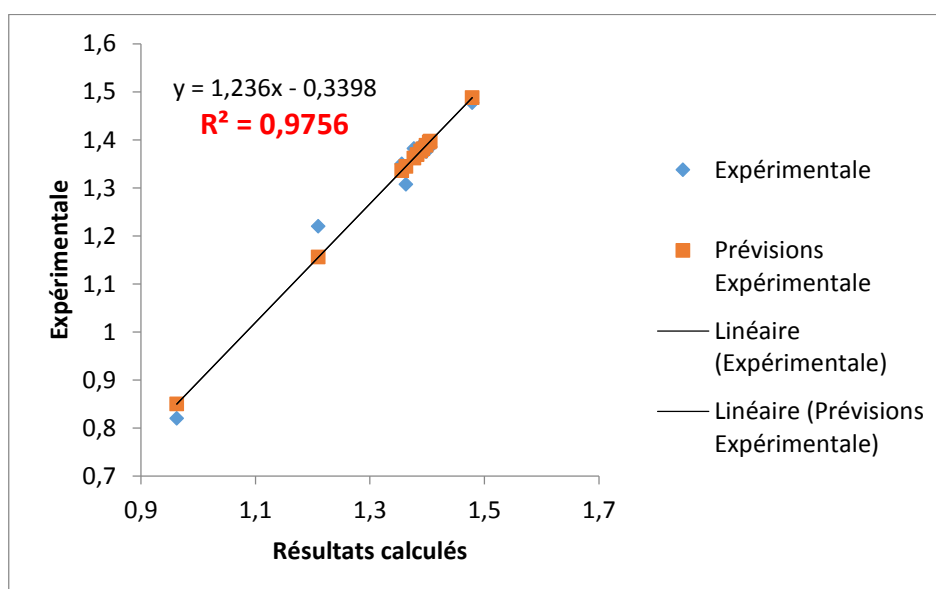
Pour obtenir une meilleure comparaison entre les résultats expérimentaux et ceux calculés théoriquement, des graphes de corrélation ont été tracés. Les Figures 3, 4, 5, 6 montrent la corrélation entre les paramètres calculés et expérimentaux des longueurs de liaisons, des angles de liaison, respectivement pour l'acide vanilique et le protocatéchique.

**Tableau 01 :** Paramètres géométriques calculés des distances expérimentales des composés

	Longueurs de liaisons en Å			
	Acide vanilique		Acide protocatéchique	
	Résultats calculés	Expérimentale [8]	Résultats calculés	Expérimentale [9]
C5-C6	1.4065	1.40975	1.4039	1.393
C6-C7	1.3844	1.38785	1.3828	1.370
C7-C8	1.4105	1.41309	1.4054	1.385
C8-C9	1.3901	1.39343	1.3924	1.379
C9-C10	1.39	1.39351	1.3888	1.387
C10-C5	1.3966	1.40	1.3984	1.375
C5-C11	1.4783	1.476	1.4788	1.477
C11-O1	1.3638	1.36477	1.363	1.307
C11-O2	1.2102	1.21809	1.2098	1.220
C8-O4	1.355	1.35763	1.3558	1.350
C7-O3	1.3716	1.35763	1.3768	1.382
O3-C12/H	1.4248	1.42563	0.9623	0.82



**Figure 03 :** La courbe de corrélation pour les distances de l'acide vanilique.



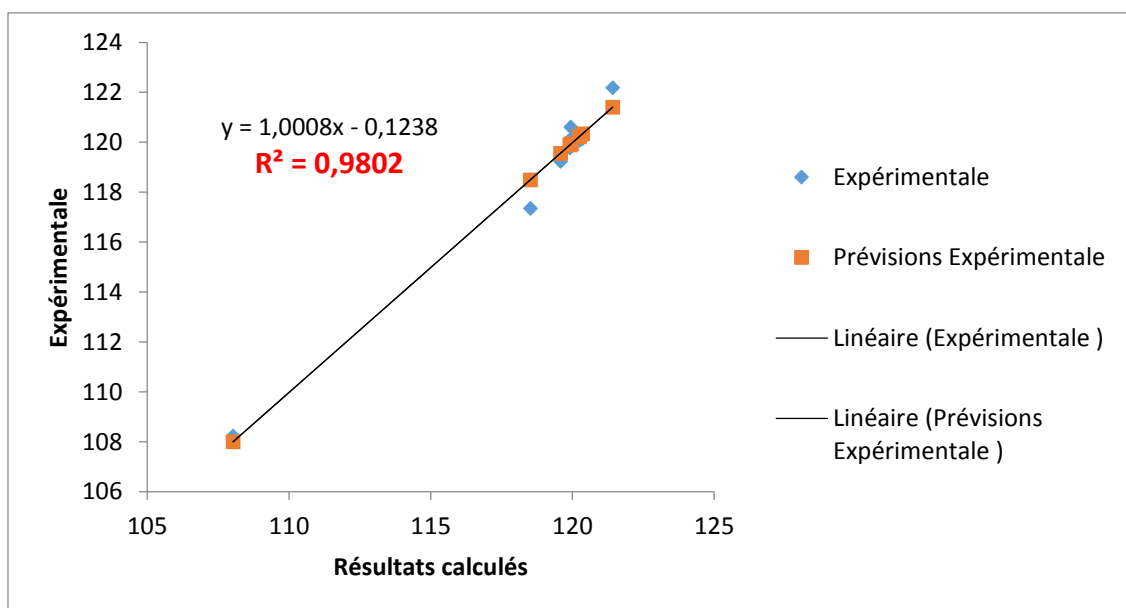
**Figure 04 :** La courbe de corrélation pour les distances de l'acide protocatéchique.

La courbe de corrélation entre les valeurs des distances calculées et expérimentales avec un coefficient de  $R^2=99$  pour l'acide vanilique et  $R^2=98$  pour l'acide protocatéchique. Ces valeurs montrent une très bonne concordance entre les données expérimentales et les géométries optimisées et les déviations ne dépassent pas 0,03 Å.

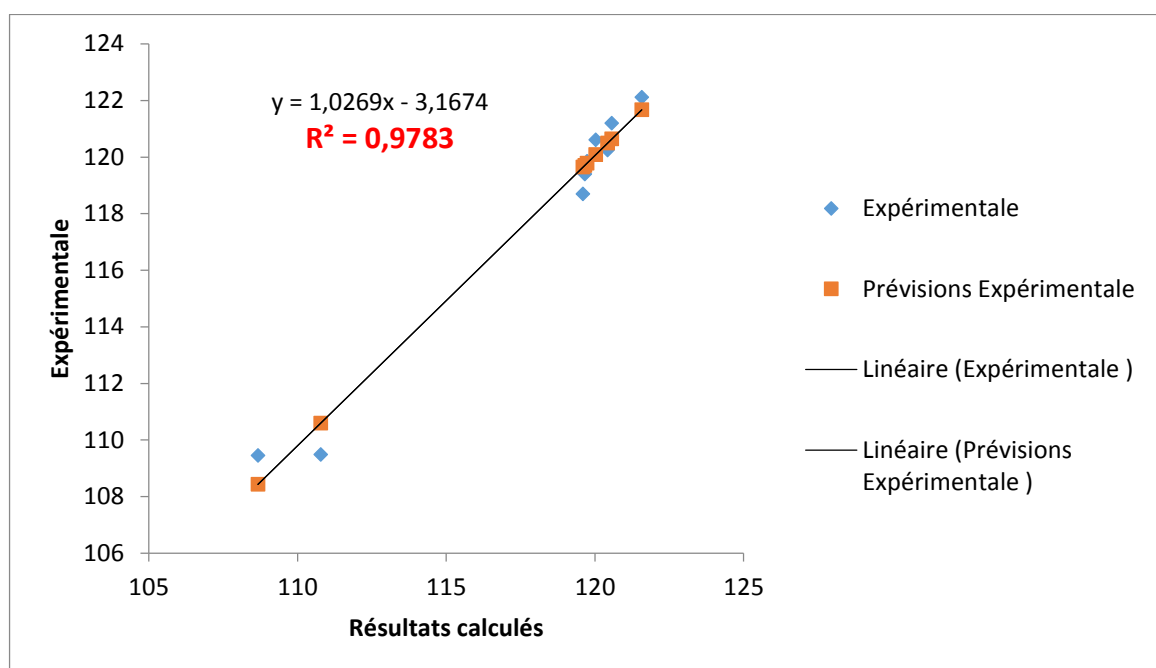
Les liaisons C-C les plus courtes du cycle benzénique sont ceux de C6-C7 avec une moyenne de 1.38Å dans les deux molécules, et confirment donc leur caractère de double liaison. Les valeurs des liaisons simples C-O varient entre 1.350 Å et 1.376 Å. En comparant les valeurs des distances obtenues pour l'acide vanilique par rapport à celles trouvées pour le protocatéchique, nous remarquons que la substitution du groupement méthyle par le groupement hydroxyles a une grande influence sur la diminution des distance des liaisons C-C du cycle benzénique et une augmentation de la liaison C7-O3 à cause d'un effet inductif attracteur noté -I.

**Tableau 02** : Paramètres géométriques calculés des angles expérimentales des composés

	Longueurs des angles en °			
	Acide vanilique		Acide protocatéchique	
	Résultats calculés	Expérimentale [8]	Résultats calculés	Expérimentale
C10-C5-C6	119.9594	120.16	119.6535	119.40
C5-C6-C7	119.5783	119.23	119.7314	119.85
C6-C7-C8	120.2449	120.07	120.5655	121.19
C7-C8-C9	119.9456	120.61	119.5973	118.69
C8-C9-C10	119.9084	119.78	120.0258	120.61
C9-C10-C5	120.3634	120.14	120.4266	120.24
O1-C11-O2	121.4235	122.18	121.5679	122.11
C7-O3-C12/H17	118.5157	117.35	110.7803	109.48
C8-O4-H14	108.030	108.23	108.673	109.45



**Figure 05** : La courbe de corrélation pour les angles de l'acide vanilique.



**Figure 06 :** La courbe de corrélation pour les angles de l'acide protocatéchuïque.

La courbe de corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales avec un coefficient de  $R^2=98$  pour l'acide vanilique et  $R^2=98$  pour l'acide protocatéchuïque. Ces valeurs montrent une très bonne concordance entre les données expérimentales et calculées des angles.

On remarque que l'angle C6-C7-C8 à augmenter de 120.2449 à 120.5655, on note aussi que l'angle C7-O3-C12 avec une valeur de 118.5157 à diminue par apport à l'angle C7-O3-H17 de 110.7803.

Donc la substitution du groupe méthyle par le groupement OH hydroxyles affecte sur les paramètres structuraux du cycle benzénique. Toutes ces variations sont dues à l'effet attracteur noté  $-I$  et donneur noté  $+I$  du groupement méthyle et hydroxyle.

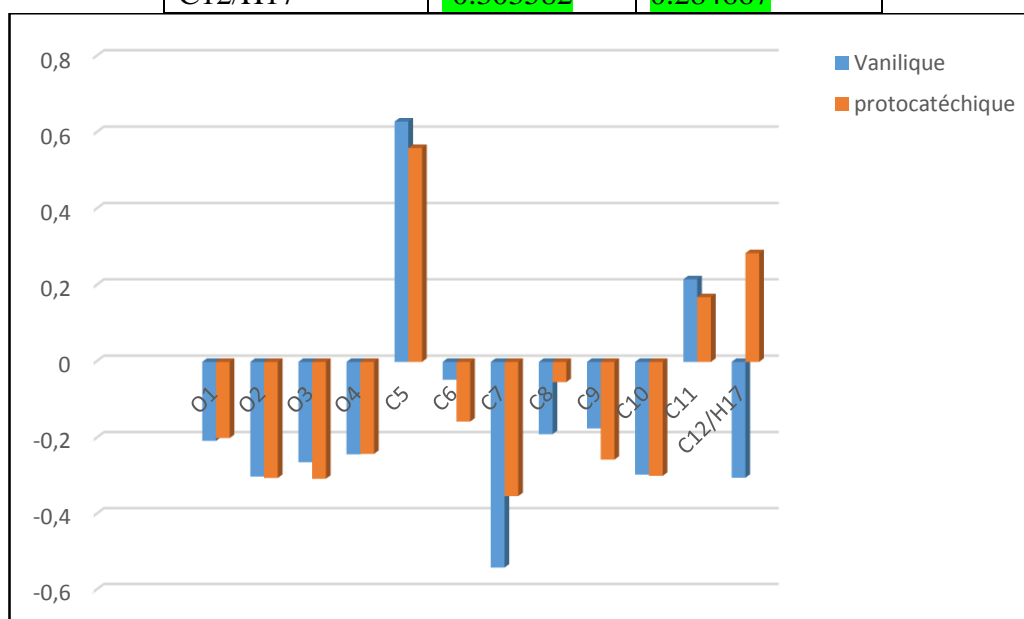
A la fin nous remarquons que le choix de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-311++G, présente le meilleur accord avec la géométrie expérimentale.

**V- Distribution de charges atomiques selon Mulliken :**

Le calcul des charges atomiques de Mulliken joue un rôle important dans la compréhension quantique des systèmes moléculaires en raison de l'effet de ces charges atomiques sur le moment dipolaire, la polarisabilité, la structure électronique ainsi que d'autres propriétés des systèmes moléculaires. Les charges atomiques de l'acide vanilique et de son dérivé ont été tirées des fichiers de résultats de calculs des optimisations de la géométrie des composés étudiés, et sont regroupées dans les tableaux ci-dessous. Dans le tableau 03 sont regroupées les charges atomiques de Mulliken obtenues en DFT/B3LYP/6-311++G.

**Tableau 03 :** Charges de Mulliken de vanilique et protocatéchique calculées en DFT/B3LYP/6-311++G.

N° d'Atome Molécule étudié	Vanilique	protocatéchique
O1	-0.206815	-0.199421
O2	-0.300619	-0.304174
O3	-0.262633	-0.306479
O4	-0.241940	-0.241099
C5	0.629463	0.560170
C6	-0.046791	-0.156426
C7	-0.540556	-0.352133
C8	-0.189264	-0.052949
C9	-0.174363	-0.255808
C10	-0.295564	-0.298639
C11	0.216228	0.169414
C12/H17	-0.303582	0.284667



**Figure 07.** Graphique des charges de Mulliken des deux composés calculées en DFT/B3LYP/6-311++G.

L'analyse de la charge atomique de Mulliken (Figure 07) montre que l'atome C5 a une valeur maximale de charge positive imposée par les atomes d'oxygène C6 et C10 et C11 porteur du groupement carboxylique qui porte une charge négative. Tandis que l'atome du carbone C6 possède une charge négative. Un comportement différent est observé pour le C12 et H17.

D'une façon générale, l'analyse des charges nettes de Mulliken montrent que tous les atomes d'oxygène portent des charges négatives, en accord avec le caractère électronégatif de cet élément, et tous les atomes d'hydrogène portent des charges positives, en accord avec son caractère électropositif.

Les atomes de carbone à charge négative sont des sites nucléophiles, tandis que ceux qui portent une charge positive sont des sites électrophiles car ils sont liés aux atomes d'oxygène avec le caractère électronégatif. On remarque que la substitution d'un groupement méthyle par un OH conduit à un inversement de charge des atomes C12 et H17.

## VI- Energie des OM

Un diagramme des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires, ou diagramme d'orbitales moléculaires, est un outil qualitatif fondé sur la théorie des orbitales moléculaires et en particulier sur la méthode de combinaison linéaire des orbitales atomiques. D'après ces théories, lorsque des atomes se lient pour former une molécule, un certain nombre d'orbitales atomiques se combinent pour former le même nombre d'orbitales moléculaires. Un diagramme d'orbitales moléculaires représente les niveaux d'énergie de ces orbitales moléculaires. Cet outil est particulièrement approprié à la description des molécules diatomiques. Il peut permettre par exemple d'expliquer pourquoi des molécules existent dans la nature et d'autres non, la force relative de liaisons chimiques ainsi que l'origine de certaines propriétés physiques comme le moment dipolaire et le diamagnétisme ou le paramagnétisme de molécules [10]. On distingue :

**$E_{LOMO}$**  : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée, elle se réfère à l'aptitude électro-accepteur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

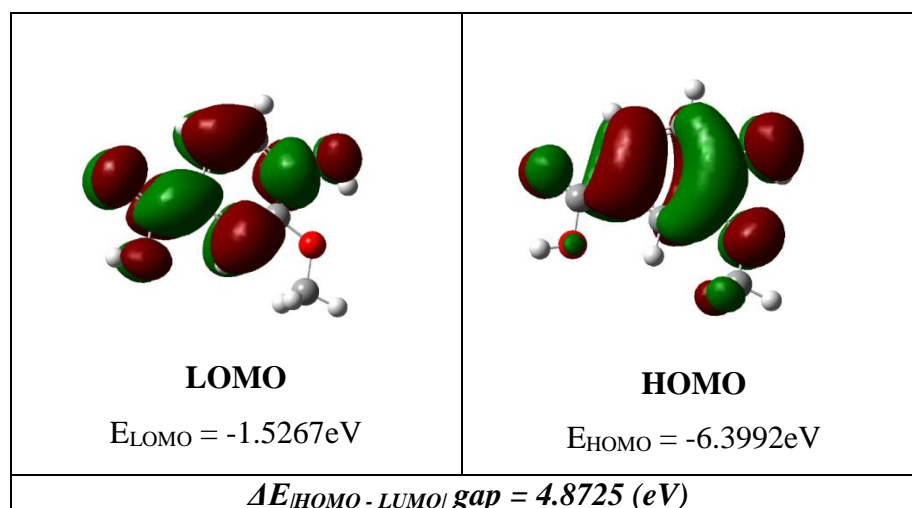
$E_{\text{HOMO}}$  : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, elle se réfère à l'aptitude électro-donneur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons [11-12].

## VI-1- Orbitales frontières

Les orbitales frontières la plus haute occupée (HOMO) et d'orbitale moléculaires la plus la plus basse vacante (LUMO) sont très souvent utilisées comme des indices pouvant expliquer la réactivité d'une molécule

### A. Orbitales frontières du vanilique

Dans la figure 08, nous présentons les orbitales frontières HOMO et LUMO obtenues en méthode DFT/B3LYP/6-31G de molécule vanilique.



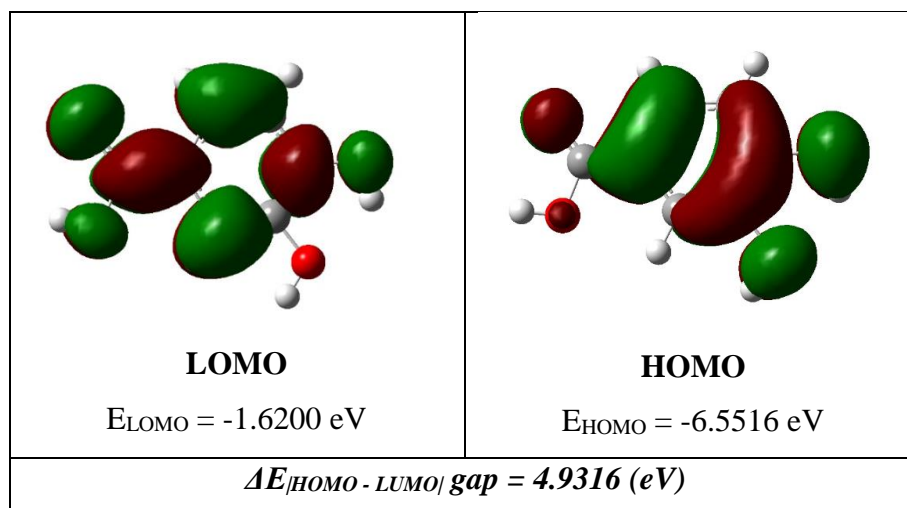
**Figure 08** : Acide vanilique

La contribution de la HOMO est localisée principalement sur le cycle avec quelques contributions non liantes des atomes d'oxygène. Nous pouvons dire que la présence de cette double liaison dans le cycle C permet une bonne délocalisation.

Pour la LUMO, nous signalons une grande localisation sur le cycle, et aussi sur le groupe carboxylique.

### B. Orbitales frontières du Protocatéchique :

Dans la figure 09, nous présentons les orbitales frontières HOMO et LUMO obtenues en méthode DFT/B3LYP/6-31G de molécule protocatéchique.



**Figure 09** : Acide protocatéchique

L'HOMO de cette molécule est majoritairement localisé sur le cycle, ainsi que les groupes hydroxyles et sur la double liaison du carboxyle.

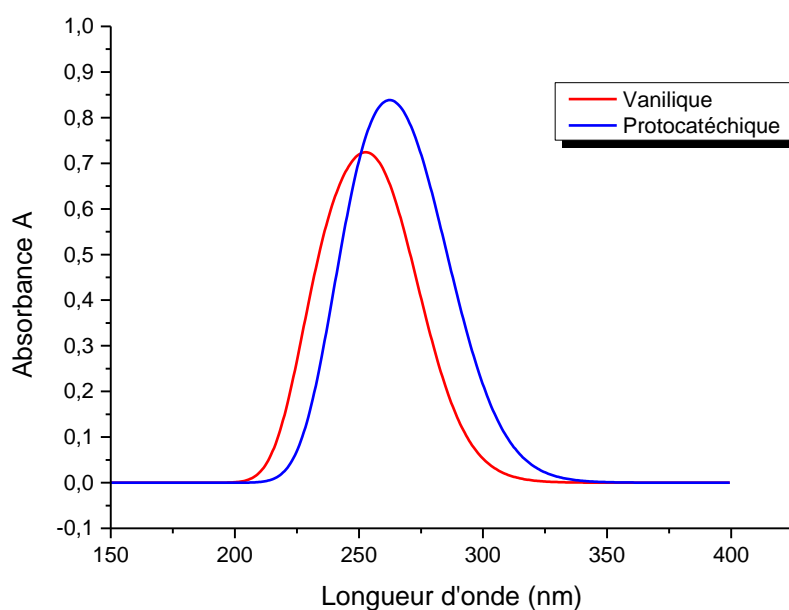
Pour la LUMO, nous signalons une grande localisation sur le cycle, surtout sur la double liaison C10-C9 et sur l'oxygène de la fonction COOH.

Par conséquent, la faible valeur absolue du gap énergétique obtenue par la B3LYP/6-311++G(d,p) qui est de l'ordre de 4.8725 eV et 4,9316 eV pour l'acide vanilique et protocatéchique successivement, permettra un écoulement facile des électrons et par conséquent, il montre que les deux composés sont très stable cinétiquement.

### VII- spectroscopie UV-visible :

Pour obtenir la simulation des spectres d'absorption UV-visible, nous avons lancé des calculs de type TD-DFT aux géométries optimisées en utilisant le programme G09, ces spectres sont calculés au niveau B3LYP/6-311++G(d,p), 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 9.0 pour tracer les spectres (Figure 10)

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 le méthyle.



**Figure 10** : Spectre UV-vis de l'acide vanilique et protocatéchique

On observe sur la figure : une bande d'absorption maximale à 253 nm pour le vanilique, en substituant un groupement méthyle par un OH conduit à l'augmentation de la longueur d'onde vers 262.6 nm pour le protocatéchique.

## VII- Effet antioxydant.

Les composés étudiés sont des antioxydants c'est-à-dire des réducteurs qui sont capables de céder des électrons, ce qui nous a incité à comparer leur pouvoir antioxydant. La molécule qui possède la HOMO la plus élevée, aura le potentiel d'ionisation le plus faible et donc le pouvoir antioxydant le plus élevé [13]. Dans le tableau 04, nous récapitulons les valeurs des HOMO trouvées pour les deux molécules ainsi que les moments dipolaires.

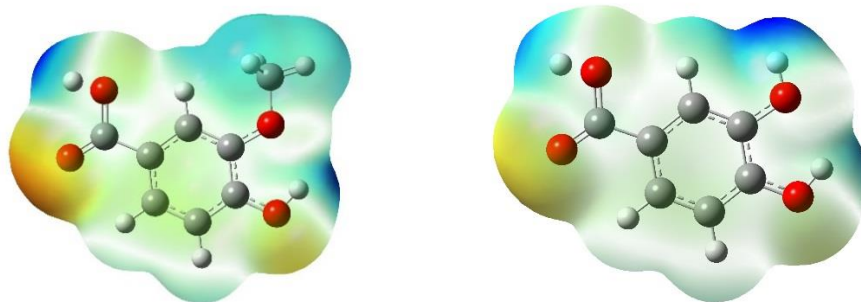
**Tableau 04** : Energies des HOMO (eV) et moments dipolaires (D) obtenus en méthode DFT/B3LYP/6-31G.LYP/6-31G.

Molécules	Vanilique	Protocatéchique
E(HOMO)(ev)	- 6.3992 eV	- 6.5516 eV
Moment dipolaire(D)	4.1982	3.5239

Il faut noter que le vanilique possède le pouvoir antioxydant le plus grand avec une valeur de HOMO (- 6.3992 eV) si on la compare avec l'acide protocatéchique avec une valeur de HOMO de (- 6.5516 eV). Nous remarquons aussi que le protocatéchique possède le moment dipolaire le plus faible.

### VIII- Potentiel électrostatique

Une façon courante pour visualiser la distribution de charge dans une molécule repose sur la cartographie du potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions, sur la distribution potentiel électrostatique moléculaire (MEP) [14] à trois dimensions (Figure 11).



(a) (b)

**Figure 11.** Potentiel électrostatique moléculaire « MEP » des molécules (a) acide vanilique (b) acide protocatéchique.

D'après la figure nous remarquons facilement pour notre molécule l'existence possible de sites favorables à des attaques électrophile ou nucléophile. Selon Le résultat obtenu, la carte (MEP) montre clairement que le site potentiel négatif est situé sur l'oxygène du groupement carboxylique pour les deux molécules, alors que le site potentiel positif maximal est localisé sur deux sites dans l'acide vanilique tandis que l'acide protocatéchique a trois sites.

A partir de la carte MEP, on peut affirmer que l'atome d'oxygène (O2) représente la région négative maximale, ce qui favorise l'attaque électrophile dans ces sites. Par contre, les atomes d'hydrogène (H13, H15 et H17) indiquent la région positive maximale, rendant le site favorable à une attaque nucléophile. Ces résultats montrent ainsi que les sites les plus réactifs des deux molécules sont les sites contenant les atomes d'oxygène et d'hydrogène. Ces sites

fournissent des indications de l'effet électrostatique obtenu par la distribution des charges de la molécule.

## Références

- [1] Li, Y.; Teng, Z.; Parkin, K. L.; Wang, Q.; Zhang, Q.; Luo, W.; Ma, D.; Zhao, M. Identification of Bioactive Metabolites Dihydrocanadensolide, Kojic Acid, and Vanillic Acid in Soy Sauce Using GC-MS, NMR Spectroscopy, and Single-Crystal X-ray Diffraction. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62 (33), 8392-8401
- [2] M.G. Sarpietro, S. Caruso, V. Librand, F. Castelli, *Mol. Nutr. Food Res.* 49 (2005) 944–949, and references therein
- [3] K. Lirdprapamongkol, H. Sakurai, N. Kawasaki, M.K. Choo, Y. Saitoh, Y. Aozuka, P. Singhirunnusorn, S. Ruchirawat, J. Svasti, I. Saiki, *Eur. J. Pharm. Sci.* 25 (2005) 57–65
- [4] B.L. Dhananjaya, A. Nataraju, R. Rajesh, C.D. RaghavendraGowda, B.K. Sharath, B.S. Vishwanath, C.J.M. D'Souza, *Toxicon* 48 (4) (2006) 411–421
- [5] B. Kozlevcar, D. Odlazek, A. Golobic, A. Pevec, P. Strauch, P. Segedin, *Polyhedron* 25 (2006) 1161–1166.
- [6] A.C. González-Baro´ et al. *Journal of Molecular Structure* 889 (2008) 204–210.
- [7] P.Cartier, N. Deora, P. Lan, J. Harmond and L.Williams. Carlier, (2010). Group gaussian user manuell.22.
- [8] B. Kozlevc´ar et al. / *Polyhedron* 25 (2006) 1161–1166
- [9] B. Sarma, P. Sanphui, and A.Nangia; *Crystal Growth & Design*, (2010), Vol. 10, No. 5.
- [10] P. Atkins et J. de Paula, *Atkins'*, (2002).*Physical Chemistry*, Oxford University Press, 1149 p. (ISBN 0-19-879285-9), chap. 14 (« Molecular Structure »).
- [11] A.Taoufik 2014. Etude expérimentale et computationnelle de quatre alcaloïdes de type β-carboline.
- [12] F. Lamchouri et al. (2012).Quantitative structure–activity relationship of antitumor andneurotoxic β-carbolinesalkaloids: nineharmine derivatives, *Res Chem Intermed* DOI 10.1007/s11164-012-0752-1.
- [13] J.Anthony, (2007).Thèse de Doctorat de l'institut national polytechnique de Lorraine.
- [14] P. Bragiel, I. Radkowska, R. Belka, B. Marciniak, Z. Bak, *J. Mol. Struct.*1154 27,2018.



# *Conclusion Générale*

## *Conclusion générale*

Dans ce mémoire, Nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de l'effet de la substitution d'un groupement méthyle par OH dans la molécule de su vanilique, et ce sur le plan structural, énergétique et spectroscopique, à l'aide de l'outil informatique (micro-ordinateur et logiciels G09, Gauss View5.0 et Origin 9.0). Tous les calculs ont été effectués au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitale.

La modélisation moléculaire de ces deux acide phénolique en phase gazeuse avec la méthode DFT/B3LYP/6-311++ (d, p). Nous a aidées à obtenir plusieurs paramètres :

- ✓ Les propriétés géométriques (longueur de liaison, les charges).
- ✓ Les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LIMO).
- ✓ Les énergies et les fréquences de vibration.
- ✓ La simulation des spectres d'absorption UV-vis.
- ✓ Potentiel électrostatique

L'examen de ces différents paramètres calculés nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

La substitution du groupe méthyle par le groupement OH hydroxyles affecte sur les paramètres structuraux du cycle benzénique. Toutes ces variations sont dues à l'effet attracteur noté -I et donneur noté +I du groupement méthyle et hydroxyle.

Après l'analyse des valeurs d'énergies on remarque que le composé le plus stable est l'acide vanilique. la faible valeur absolue du gap énergétique obtenue par la B3LYP/6-311++G(d,p) qui est de l'ordre de 4.8725eV et 4,9316eV pour l'acide vanilique et protocatéchique successivement, permettra un écoulement facile des électrons et par conséquent, il montre que les deux composés sont très stable cinétiquement.

La molécule qui possède la HOMO la plus élevée aura le pouvoir antioxydant le plus élevé alors le vanilique possède le pouvoir antioxydant le plus grand avec une valeur de HOMO (- 6.3992 eV).

L'analyse de la spectroscopie UV-visible montre que la substitution du groupe méthyle par OH a changé la bande d'absorption maximale de 253 nm pour le vanilique vers 262.6 nm pour le protocatéchique.

La carte potentielle électrostatique moléculaire (MEP) montre clairement que le site potentiel négatif est situé sur l'oxygène du groupement carboxylique pour les deux molécules, alors que le site potentiel positif maximal est localisé sur deux sites dans l'acide vanilique tandis que l'acide protocatéchique a trois sites. A partir de la carte MEP, on peut affirmer que l'atome d'oxygène (O2) représente la région négative maximale, ce qui favorise l'attaque électrophile dans ces sites. Par contre, les atomes d'hydrogène (H13, H15 et H17) indiquent la région positive maximale, rendant le site favorable à une attaque nucléophile. Ces résultats montrent ainsi que les sites les plus réactifs des deux molécules sont les sites contenant les atomes d'oxygène et d'hydrogène. Ces sites fournissent des indications de l'effet électrostatique obtenu par la distribution des charges de la molécule.