



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



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

Université Mohammed Seddik Ben yahia- Jijel
Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences de la matière

Spécialité: Chimie organique

Thème

**Etude théorique des propriétés physico-chimiques des
flavonoïdes d'une plante (*salvia officinalis*)**

Par : M^{elle} *Bouchelouh Salima*

M^{elle} *Hala Amel*

Devant du jury :

Président : F.Z. AKIKA

MCA Université Mohammed Seddik Ben yahia- Jijel

Encadreur : L. MESSAADIA

MCA Université Mohammed Seddik Ben yahia- Jijel

Examineur : A.H. BOUDJERDA

MAA Université Mohammed Seddik Benyahia- Jijel

Année Universitaire : 2019-2020

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au **Dr Messaadia Lyamine**, pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ces connaissances en chimie quantique.*

*J'exprime également mes chaleureux remerciements aux membres de jury : **Dr Akika F. Zohra**, et **Dr Boudjerda A.H** d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.*

J'adresse un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants du département de chimie de l'université de Jijel.

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail

À mon père pour son soutien et son amour, à ma mère je dédie ma vie toute entière

car sans toi je n'aurai été ce que je suis aujourd'hui.

À mes frères issa, Amar, Soraya, Hanan, Maya

À toute la famille, et mes amies : Salima, yasmine,

Basma, Amel, Hayat, fadila, Karima .

AMEL

Dédicaces

*Louange à Dieu qui nous a aidés à terminer ce travail et nous a donné la force de le
faire.*

*C'est avec grand plaisir que je dédie cet humble travail
À mon père, que Dieu ait pitié de lui, je dédie toute ma vie à ma mère, car sans toi je
ne serais pas qui je suis aujourd'hui.*

*À mes frères Nanoosh, Aziza, walide, Linda, Samira, Rafikaet Rahima
Pour toute ma famille et mes amis: Amal, Zainb, Donia, Zahra, Basma et Yasmine*

SALIMA

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction générale	1
-----------------------------	---

Partie I:Revue Bibliographique

Chapitre I: Plante étudiée *salviaofficinalis*

I.1.les plantes médicinales	3
I.1.1. Introduction	3
I.1.2.Importance de l'utilisation des plantes médicinales	3
I.1.3. Parties des plantes utilisée	4
I.1.4. formes d'utilisation des plantes médicinales	4
I.2. famille lamiacées	5
I.2.1. généralité sur la famille lamiacées.....	5
I.2.3. Intérêt économique de la famille lamiacées	5
I.3. Genre <i>Salvia</i>	5
I.3.1. Toxicité de Genre <i>Salvia</i>	6
I.4. espèce <i>Salvia officinalis</i>	6
I.4.1. Description botanique de la plante <i>Salvia officinalis</i>	6
I.4.2. position systématique de la plante <i>Salvia officinalis</i>	8
I.4.3. Origine et répartition	8

Sommaire

I.4. 4.Intérêt médicaux	8
I.4.5.Composition des métabolites secondaires	9

Chapitre II: Métabolisme Secondaire

II. Métabolisme	11
II.1. Classifications des métabolismes secondaires	12
II.1.1. composés phénoliques.....	12
II.1.1.1. Acides phénoliques simple.....	13
II.1.1.2. Tanins	15
II.1.1.3. Lignines.....	16
II.1.1.4. Les flavonoïdes	16
II.1.2. Les terpènes et stéroïdes.....	19
II.1.3. Les huiles essentielles	20
II.1.4. Les alcaloïdes	22

Chapitre III: Activité antioxydante

III. Activité antioxydante	23
III.1. Les antioxydants	23
III.2.Types d'antioxydant	23
III.3.Utilisation des antioxydants	24
III.4.Stress oxydant	24

Sommaire

III.5. Les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO)	24
III.6. Nature des radicaux libres.....	25
III.7. Conséquence du stress oxydatif	26
III.8. Classification des antioxydants	26
III.9. Mécanismes d'action contre les radicaux libres	28

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

IV.1. Introduction.....	31
IV.2. Généralités sur les méthodes de chimie quantique :	32
IV.2.1. équation de Schrödinger	32
IV.2.2. approximation de Born-Oppenheimer	33
IV.2.3. Approximation de Hartree-Fock ou SCF :	34
IV.2.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothan	36
IV.2.5. Méthodes Post Hartree-Fock	37
IV.3. Théorie de la Fonctionnelle de Densité	37
IV.3.1. Fondement de la théorie DFT	37
IV.3.2. Théorie de Hohenberg et Kohn.....	38
IV.3.3. Approximations utilisées en DFT	39
IV.3.3.1. L'approximation de la densité locale LDA	39
IV.3.3.2. L'approximation du gradient généralisé GGA	39

Sommaire

IV.3.3.3. méthodes hybrides B3LYP	39
IV.4. Choix d'une fonctionnelle.....	40
IV.5.Bases d'orbitales atomiques	40
IV.6.Modèle PCM.....	41

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

V.1. Introduction	42
V.2. Méthodologie des calculs	42
V.3.Logiciel Gaussian.....	42
V.4. théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	43
V.5.Energie des OM	43
V.6.Analyse conformationnelle	44
V.7.Orbitales frontières et effet antioxydant.....	50
Conclusion générale	54
Références bibliographiques	55

Résumé.

Liste des Figures

Figure I.1: Aspect de la plante <i>Salvia Officinalis</i>	7
Figure I.2: feuilles de <i>Salvia Officinalis</i>	7
Figure I.3: fleurs de <i>Salvia officinalis</i>	7
Figure I.4: graines de <i>Salvia officinalis</i>	7
Figure I.5: Major phenolic components in sage extract; flavonoids.	10
Figure II.1: Principaux acides hydroxycinnamiques	14
Figure II.2: Principaux acides hydroxybenzoïques	14
Figure II.3: Principaux types de coumarines	15
Figure II.4 : Structure de (a) tanins hydrolysables (b) tanins condensés.	16
Figure II.5: Structure de base des flavonoïdes.	17
Figure II.6 : molécule d'isoprène.....	19
Figure II.7 : Cocaïne	22
Figure II.8: Atropine.....	22
Figure IV.1: Modèle de la surface moléculaire (a) la surface de van der waals (b) la surface accessible au solvant, et (c) surface excluant le solvant.	41
Figure V.1: Structures chimiques optimisées et l'énergie des flavonoïdes étudiées (A) Apigénine, (B) quercétine et (C) lutenoline.....	45
Figure V.2: Orbitales frontières de l'apigénine au niveau DFT/B3LYP/6-31G.....	51
Figure V.3: Orbitales frontières de la quercétine au niveau DFT/B3LYP/6-31G.....	52
Figure V.4: Orbitales frontières de la lutenoline au niveau DFT/B3LYP/6-31G.....	53

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Structures de différentes classes des flavonoïdes	18
Tableau III.1: principales espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant.....	25
Tableau V.1 : Paramètres géométriques calculés des composés A, B et C.....	46
Tableau V.2: Charges de Mulliken de l'apigénine calculées en DFT/B3LYP/6-31G.	48
Tableau V.3: Charges de Mulliken de la quercétine calculées en DFT/B3LYP/6-31G.....	49
Tableau V.4: Charges de Mulliken de la Lutenolin calculées en DFT/B3LYP/6-31G.....	50
Tableau V.5 : Energies des HOMO (eV) et moments dipolaires (D) obtenus en méthode DFT/B3LYP/6-31G.	54

Liste abrégiation

ERO: Espèces réactives de l'oxygène

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluène

TBHQ : Tetra-butylhydroquinone

PG : gallate propylée

O₂^{•-} : Radical superoxide

OH[•] : Radical hydroxyle

RO[•] : Radical alcoxyle

ROO[•] : Radical peroxyde

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

O₂ : Oxygène

HClO : l'acide hypochloreux

NO : Monoxide d'azote

ONOO⁻ : peroxydinitrite

AND : acide désoxyribo nucléique

SOD : superoxyde dismutase

HAT : Transfer d'atome d'hydrogène

ArO[•] : radical aryloxy

ArOH : phénol

BDE : Enthalpie de dissociation de liaison O-H

SET-PT : Single Electron Transfer –Proton Transfer

ET : transfert d'électron

Liste des tableaux

PDE: enthalpie de dissociation de proton

IP: potentiel d'ionisation

PA: affinité protonique

ETE: enthalpie de transfert de l'électron

HOMO : moléculaire la plus haute occupée

LOMO : orbitale moléculaire la plus basse inoccupée

E_{HOMO} : énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée

E_{LOMO} : énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité

B3LYP : Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr

OM : orbitale moléculaire

Introduction
générale

Introduction générale

La plante est un organisme vivant qui existe depuis l'antiquité. Elle constitue un maillon très important et fondamental dans le cycle biologique de vie des autres organismes vivants tels que les animaux aussi bien les êtres humains [1].

Le recours aux plantes médicinales pour se guérir a pris naissance depuis bien longtemps en médecine traditionnelle grec, romaine, indienne, chinoise et arabo-musulmane. Au niveau national et d'après une enquête réalisée dans le cadre d'une étude sur l'utilisation des plantes en médecine traditionnelle, 71% des personnes interrogées utilisent les plantes médicinales et aromatiques pour se faire soigner. De nombreuses formes médicamenteuses à base de plantes ou de substances végétales ne cessent de croître à l'échelle mondiale [2].

Pour cette raison, les ressources végétales occupent une grande place dans la vie de cette population [3].

Actuellement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la terre ont recours aux préparations traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire [4]. Le continent africain regorge des plantes médicinales très diversifiées [5].

Les propriétés biologiques des plantes aromatiques et médicinales sont connues depuis l'antiquité. Toutefois, il aura fallu attendre le début du 20^{ème} siècle pour que les scientifiques commencent à s'y intéresser [6].

Récemment, l'attention s'est portée sur les herbes et les épices comme source d'antioxydants, qui peuvent être employés pour se protéger contre les effets du stress oxydant [7].

Une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydantes naturelles qui agissent comme captateurs de radicaux libres. Ces derniers sont produits quotidiennement par l'organisme. Ce sont des composés très réactifs comportant un électron célibataire et nécessaires à des mécanismes vitaux. La surproduction de ces radicaux peut être néfaste pour l'organisme.

Introduction générale

En effet, ils endommagent de nombreux composants cellulaires aussi divers tels que les protéines, les lipides ou l'ADN en entraînant un stress oxydatif. Les composés antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études car, en plus d'un intérêt dans le traitement de certaines pathologies, ils sont aussi utilisés pour la conservation des denrées comestibles pour l'industrie agroalimentaire (par exemple empêcher l'oxydation des lipides) [8]. L'idée de modéliser une structure moléculaire, c'est-à-dire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle est très ancienne. Les concepts utilisés sont connus depuis des dizaines d'années. Dès 1950, l'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures les plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste. Ainsi, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [9]. La modélisation moléculaire touche et revêt rapidement une importance capitale dans tous les domaines de la chimie [10].

Notre étude consiste à la recherche de l'activité antioxydant de l'extrait de la plante aromatique, *Salvia officinalis*, qui appartient à la famille des Lamiacées qui est parmi les familles de plantes les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à qualité médicale intéressante. La sélection de cette plante est motivée par le fait qu'elle est parmi les plantes aromatiques les plus populaires utilisées dans le monde entier. Elle est employée fréquemment par nos populations dans le domaine culinaire et celui de la médecine traditionnelle et, aussi leurs huiles essentielles dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques. Aussi, leur efficacité est reconnue traditionnellement dans le traitement symptomatique de troubles de l'appareil digestif supérieur. Cette plante représente un sujet de recherche scientifique intéressant.

Ce manuscrit comporte :

Partie I :

Une recherche bibliographique sur la plante en étude *Salvia officinalis*, les métabolites secondaires, l'activité antioxydants et la modélisation moléculaire.

Partie II :

Etude théorique de l'activité antioxydants des flavonoïdes.

PARTIE I :
Revue Bibliographique

CHAPITRE I :
Plante étudiée salvia
officinalis

I.1. Les plantes médicinales

I.1.1. Introduction

Les plantes médicinales sont des plantes dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses [11]. Elle contient, au niveau de ses organes, un ou plusieurs principes actifs utilisables à des fins thérapeutiques. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux[11]. Environ 35000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne [12]. Depuis 150 ans, les plantes médicinales ont fourni à la pharmacie des médicaments très efficaces. Aujourd'hui, de nombreux travaux menés dans le domaine de l'ethnopharmacologie. Ils montrent que les plantes utilisées en médecine traditionnelle et qui ont été testées sont souvent d'une part, des plantes efficaces dans les modèles pharmacologiques et d'autre part seraient quasiment dépourvues de toxicité. L'usage empirique des différentes préparations traditionnelles des plantes est donc extrêmement important pour une sélection efficace des plantes. puisque la plupart des métabolites secondaires des plantes employées en médecine moderne [13].

2/ Importance de l'utilisation des plantes médicinales :

Il est acquis que les plantes médicinales sont en mesure de soigner des maladies simples comme le rhume, ou d'en prévenir de plus importantes comme l'ulcère, la migraine, l'infarctus en plus de certaines allergies ou affections. Si l'on y ajoute leurs vertus réparatrices, tonifiantes, sédatives, revitalisantes ou immunologiques, on mesure mieux l'aide précieuse qu'elles sont susceptibles de nous apporter au quotidien [14].

Chapitre I : Plante étudiée salvia officinalis

I.1.3. Parties des plantes utilisées :

En phytothérapie, on utilise la plante entière ou seulement une partie de la plante (la feuille, la fleur, la sommité fleurie). Chaque organe peut contenir des principes actifs spécifiques et donc avoir un effet particulier.

Les parties des plantes utilisées par ordre de croissances sont :

- Les feuilles
- La tige
- L'écorce
- Le bois
- Les bourgeons
- Les racines, les rhizomes, les bulbes
- Les fleurs
- Les sommités fleuries
- Les fruits (ex : jus), la queue des fruits
- Les graines [15]

I.1.4. Les formes d'utilisation des plantes médicinales

Il existe plusieurs formes d'utilisation des plantes dont les plus connues sont :

- Les tisanes
- Les poudres
- Les extraits (teintures, suspensions intégrales de plantes fraîches...)
- Les gélules
- Les comprimés
- Les pommades
- Les huiles essentielles (substances volatiles obtenues le plus souvent par entraînement à la vapeur d'eau) [16]

I.2. La famille lamiacées

I.2.1.généralité sur la famille lamiacées

La région méditerranéenne d'une manière générale et l'Algérie en particulier, avec son climat doux et ensoleillé est particulièrement favorable à la culture des plantes aromatiques et médicinales. La production des huiles essentielles à partir de ces plantes pourrait constituer à ce titre une source économique importante pour notre pays. Cette étude porte sur la famille des lamiacées, qui est l'une des plus répandues dans le règne végétal [17].

La famille des lamiacées regroupe plus de 258 genres et 6900 espèces, plus au moins cosmopolites, mais particulièrement répandues depuis le bassin méditerranéen jusqu'en Asie centrale [18].

I.2.3. Intérêt économique de la famille lamiacées

La famille renferme de nombreuses espèces économiquement importantes soit par leurs huiles essentielles, soit pour leur usage condimentaire, elles appartiennent aux genres *Mentha*, *Rosmarinus*, *Salvia* et *Thymus*. Les tubercules de quelques espèces de *Stachys* sont Comestibles *Tectona* fournit un bois d'œuvre important. De nombreux genres contiennent des espèces ornementales : on peut citer parmi eux *Ajuga*, *Callicarpa*, *Salvia*....etc [18].

1.3. Le Genre *Salvia*

Le genre *Salvia* comprend des espèces annuelles, bisannuelles ou vivaces. Les tiges sont généralement quadrangulaires inclinées comme les autres membres de la famille des lamiacées.

Les feuilles sont généralement entières, mais parfois dentées ou pennées. Les hampes florales portent de petites bractées inégales [19].

Le genre *Salvia* (Sauge) fait partie des genres les plus importants de la famille des Lamiacées, comprenant près de 900 espèces réparties dans le monde entier. L'Algérie compte 23 espèces du genre *Salvia* [20].

I.3.1. Toxicité de Genre *Salvia*

La plante peut être toxique sous toutes ses formes : fraîche et sèche, jeune ou en fleur [21].

Les études scientifiques montrent que les huiles essentielles peuvent présenter une certaine toxicité. Il faut cependant remarquer que celle-ci varie selon la voie d'exposition et la dose prise (concentration) concernent principalement des enfants et en dehors du cadre classique d'utilisation. Ces expositions se font par ingestion, par contact, par inhalation qui peut induire ou aggraver des problèmes respiratoires (une diminution de la fonction pulmonaire et une augmentation de la sensation de poitrine oppressée, une respiration sifflante et augmenter l'asthme chez les populations sensibles). Le manque évident de données sur la toxicité des huiles pour l'homme invite cependant à la prudence quant aux conclusions à tirer [22].

I.4. L'espèce *Salvia officinalis*

Salvia officinalis est une plante annuelle et biennale d'origine méditerranéenne de la famille des labiées [23].

En Algérie les espèces qui ont été déterminées sont dans l'ordre d'une trentaine plusieurs appellations ont été données à la sauge. Selon Ibn Beytar, les andalous la nomment "essalma" qui ajoute qu'elle est appelée "Salbia" par les botanistes en Espagne. El djzairi indique l'expression "souekenni" comme synonyme de Saleme [23].

I.4.1. Description botanique de la plante *Salvia officinalis*

Cette plante vivace à tige ligneuse à la base, formant un buisson dépassant parfois 80cm, rameaux vert-blanchâtre (**Figure I.1**), Feuilles assez grandes, épaisses, vert-blanchâtres, et opposées (**Figure I.2**) ; fleurs bleu-violacé clair en épis terminaux lâches, disposées par 3 à 6 en verticilles espacés (**Figure I.3**). Calice campanulé à 5 dents longues et corolle bilabée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée (**Figure I.4**) ; fruits en forme de tétrakènes [23].



Figure I.1: Aspect de la plante *Salvia officinalis*



Figure I.2: Les feuilles de *Salvia officinalis*



Figure I.3: les fleurs de *Salvia officinalis*

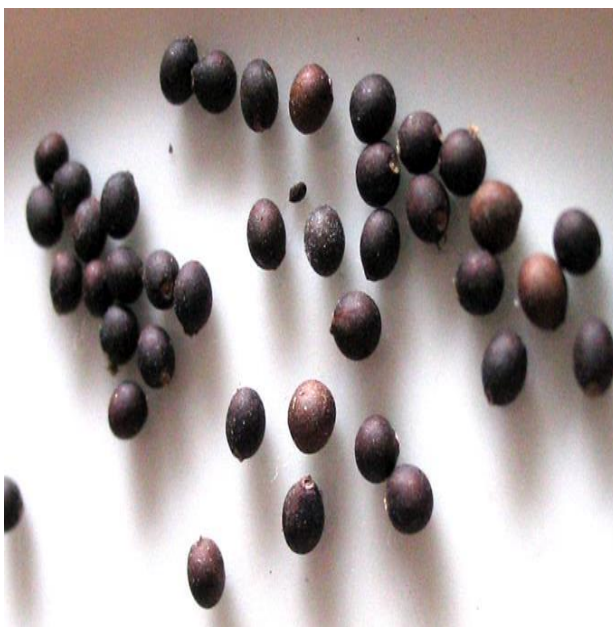


Figure I.4: les graines de *Salvia officinalis*

I.4.2. position systématique de la plante *Salvia officinalis* [20].

- **Règne** : Plantae
- **Embranchement** : Spermaphyte
- **Sous –Embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Dicotylédone
- **Sous-classe** : Asteridae
- **Ordre** : lamiales
- **Famille** : lamiaceae
- **Genre** : *Salvia*
- **Espèce** : *Salviaofficinalis* L.

I.4.3. Origine et répartition :

La sauge officinale, native d'Europe du sud, est une plante au feuillage persistant et très aromatique. Elle forme de belles touffes sèches. Cette sauge se rencontre sur les sols arides et calcaires des plaines, des garrigues et en basse montagne jusqu'à 800 mètres d'altitude. Elle croit dans le bassin méditerranéen, en Amérique du nord et dans l'Asie occidentale. Les populations de cette sauge sont sub spontanées. Si l'on cultive la sauge officinale et ses variétés à feuillage décoratif dans les jardins, c'est dans les carres de plantes médicinales qu'elle trouve sa véritable place depuis l'antiquité [24].

I.4.4.Intérêt médicaux

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées pour démontrer les utilisations traditionnelles de *S. officinalis* et rechercher de nouveaux effets biologiques pour cette plante [25]. La sauge (La sauge est l'herbe de la vie) est largement utilisée comme arôme alimentaire salé sous forme de feuilles séchées ou d'huile essentielle [26]. Les parties aériennes de l'arbuste *S. officinalis* sont un large 'usage médicinale et une longue histoire d'utilisation dans la cuisine En raison de ses arômes et assaisonnement, cette plante a été largement utilisée dans la préparation de nombreux aliments [25].

Chapitre I : Plante étudiée salvia officinalis

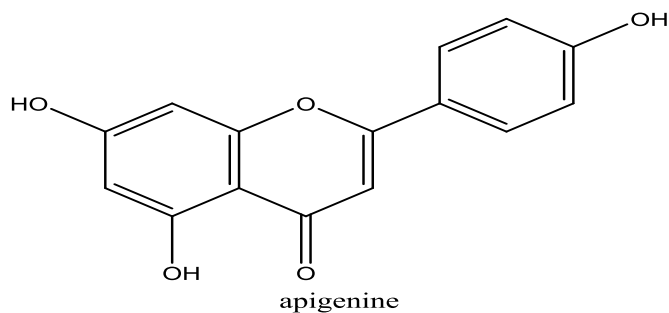
Les grecs, les romains et les arabes ont utilisé la sauge comme tonique, et en compresse contre les morsures de serpent. Au 18^{ème} siècle, les feuilles de la sauge ont été roulées comme des cigarettes pour les fumer contre l'asthme et surtout au printemps (Anonyme 3). La sauge a été principalement utilisée pour traiter l'infertilité dans les anciens L'Egypte et plus tard il a été utilisé pour traiter presque tous les types de maladies, y compris la Peste [27]. En plus, elle a une activité antispasmodique qui est utilisée lors des troubles digestifs : digestion difficile, renvois d'air, ballonnements (gaz intestinaux). Elle a une action relaxante sur les muscles de l'estomac et des intestins En agissant sur la sécrétion de la bile, elle facilite la digestion des aliments gras [28]. elle est utilisée pour traiter divers problèmes, notamment les troubles digestifs et circulatoires, la bronchite, la toux, l'asthme, les problèmes de mémoire, l'angine de poitrine, l'inflammation de la bouche et de la gorge, la dépression et la transpiration excessive, leurs effets antioxydants et leur capacité à améliorer la fonction «tête et cerveau», à améliorer la mémoire, à stimuler les sens et à retarder le déclin cognitif associé à l'âge [29].

Cette plante sacrée de toutes vertus, elle contient de l'acide ursolique, dont l'action astringente des propriétés anti-oxydantes et a un pouvoir antiseptique, d'où son efficacité dans le développement des agents infectieux [30].

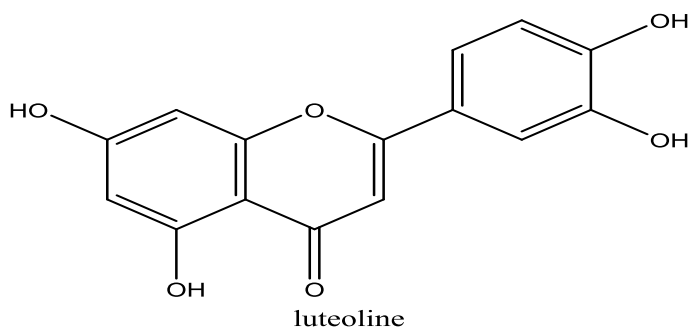
I.4.5. Composition des métabolites secondaires

La sauge contient de nombreux composés biologiquement actifs qui peuvent être divisés en monoterpènes, diterpènes, triterpènes et composants phénoliques.

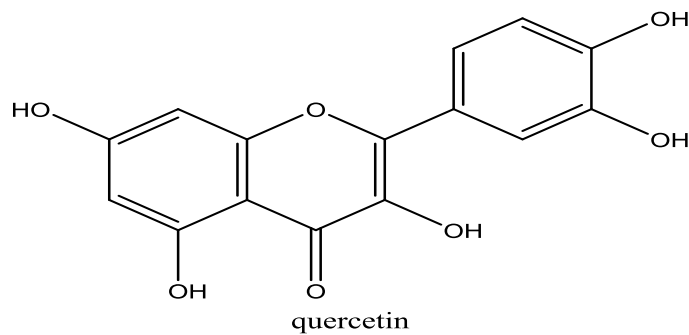
Les composants phénoliques très abondants peuvent être divisés en deux groupes : les acides phénoliques (caféique, acides vanillique, férulique et rosmarinique) et des flavonoïdes (lutéoline, apigénine et quercétine) [31].



5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one.



5,7-dihydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)-chromén-4-one.



3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phénylchromén-4-one ou 2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromén-4-one.

Figure I.5. Principaux composants phénoliques de l'extrait de sauge ; flavonoïdes.

Chapitre II :
Métabolisme Secondaire

II. Métabolisme

➤ Définition

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent dans un organisme, il représente un processus très dynamique. Les molécules sont en continuel renouvellement ; la composition d'une cellule à un instant donné est un équilibre entre synthèse et dégradation [32]. Le métabolisme est soumise à une régulation équilibrée évitant toute accumulation des produits finaux ou intermédiaires [33].

➤ Métabolites primaires

Les métabolites primaires sont des molécules présentes dans toutes les cellules végétales et nécessaires à la vie de la plante. Les sucres simples, les acides aminés, les protéines, et les acides nucléiques sont des exemples de métabolites primaire [34]. Ensemble des voies cataboliques, amphiboliques et anaboliques fournissant à l'organisme l'énergie et les molécules nécessaires aux structures et à l'activité physiologique (respiration, transport, assimilation, croissance, etc.) Les métabolites primaires sont généralement des molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 1500) [33].

➤ Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont produits à différents endroits de la cellule, ils sont emmagasinés surtout dans la vacuole [34]. Les métabolites secondaires ont une répartition limitée, dans la plante elle-même comme parmi les différentes espèces des végétaux [34]. La plupart des métabolites secondaires interviennent dans la défense contre les prédateurs et les pathogènes, comme agents allopathiques ou pour attirer les agents chargés de la pollinisation ou de la dissémination des fruits. Les principales catégories des métabolites secondaires sont envisagées rapidement ci-dessous, et certains aspects de leur distribution au sein des angiospermes sont abordés [18].

Chapitre II : Métabolisme secondaire

II.1. Classifications des métabolites secondaires

Les trois classes de métabolites secondaires chez les plantes sont :

- Les composés phénoliques.
- Les terpénoïdes.
- Les alcaloïdes [34].

II.1.1. Les composés phénoliques

➤ Généralités

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires végétaux. Ils peuvent être définis comme des molécules indirectement essentielles à la vie des plantes (d'où la dénomination de métabolites secondaires). Par opposition aux métabolites primaires qui alimentent les grandes voies du métabolisme basal, mais ils sont essentiels dans l'interaction de la plante avec son environnement.

Ces composés ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. La structure des composés phénoliques naturels varie depuis les molécules simples (acides phénoliques simples) vers les molécules les plus hautement polymérisées (tanins condensés). Avec plus de 8000 structures phénoliques identifiées [35].

Les composés phénoliques peuvent constituer des signaux de reconnaissance entre les plantes, ou bien lui permettant de résister aux diverses agressions vis-à-vis des organismes pathogènes. Ils participent de manière très efficace à la tolérance des végétaux à des stress variés, donc ces composés jouent un rôle essentiel dans l'équilibre et l'adaptation de la plante au sein de son milieu naturel, D'un point de vue thérapeutique, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve dans les plantes médicinales [36].

Chapitre II : Métabolisme secondaire

II.1.1.1. Les acides phénoliques simples

✓ *Acides hydroxycinnamiques*

Dérivent de l'acide cinnamique et ont une structure générale de base de type (C6-C3).
Existent souvent sous forme combinée avec des molécules organiques. Les degrés d'hydroxylation et de méthylation du cycle benzénique, conduisent une réactivité chimique importante de ces molécules (**Figure II.1**).

✓ *Acides hydroxybenzoïques*

Sont des dérivés de l'acide benzoïque et ont une structure générale de base de type (C6-C1).
Ces molécules existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides. Les acides hydroxybenzoïques les plus abondants sont répertoriés dans la (**Figure II.2**).

✓ *Coumarines*

Les coumarines dérivent des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale. Les coumarines ont fréquemment un rôle écologique ou biologique (**Figure II.3**).

R1	R2	R3	Acides phénoliques
H	H	H	Acide cinnamique
H	OH	H	Acide p coumarique
OH	OH	H	Acide caféique
OCH3	OH	H	Acide férulique
OCH3	OH	OCH3	Acide sinapique

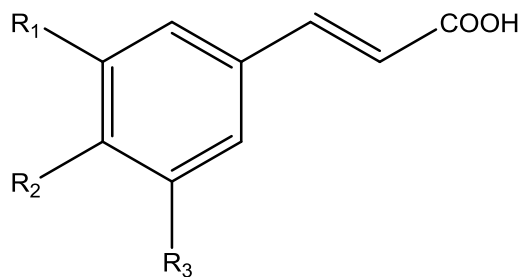


Figure II.1 : Principaux acides hydroxycinnamiques [37].

R1	R2	R3	R4	Acides phénoliques
H	H	H	H	Acide benzoïque
H	H	OH	H	Acide p-hydroxybenzoïque
H	OH	OH	H	Acide protocatechique
H	OCH3	OH	H	Acide vanillique
H	OH	OH	OH	Acide gallique
H	OCH3	OH	OCH3	Acide syringique
OH	H	H	H	Acide salicylique
OH	H	H	OH	Acide gentisique

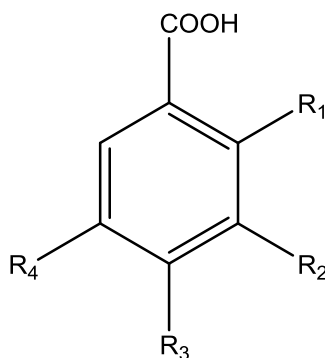


Figure II.2 : Principaux acides hydroxybenzoïques [37].

Chapitre II : Métabolisme secondaire

R6 R7 R8 Acides phénoliques

H OH H Umbelliférol

OH OH H Aescultol

OCH3 OH H Scopolétol

OCH3 OH OH Fraxétol

H OH OH Daphnétole

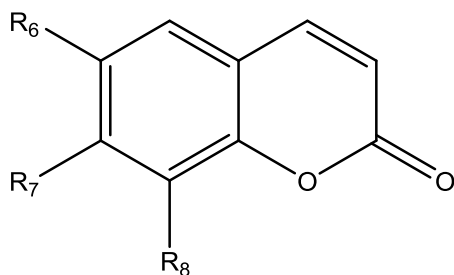


Figure II.3 : Principaux types de coumarines [36].

II.1.1.2. Les tanins:

Les tanins sont des composés phénoliques présents dans la nature sous forme polymérisée [38], ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de rendre imputrescible [39]. Solubles dans l'eau, ils ont la capacité de combiner aux protéines ce qui explique leur pouvoir tannant [40].

Selon leur structure, on distingue deux groupes [39]: (Figure II.4)

- les tanins hydrolysables se sont des polymères de l'acide gallique.
- les tanins condensés ou tannins vrais non hydrolysables qui sont des polymères de certains flavanols.

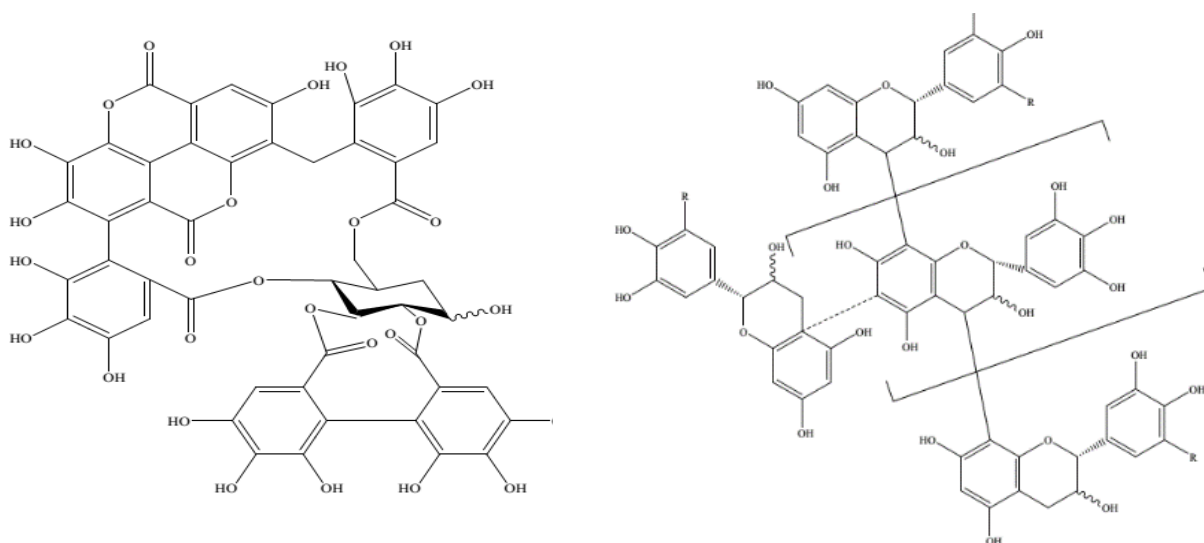


Figure II.4 : Structure de (a) tanins hydrolysables (b) tanins condensés.

II.1.1.3. Les lignines

➤ Définition

La lignine est un polymère très complexe que l'on retrouve dans toutes les plantes vasculaires (Ptéridophytes, Angiospermes et Gymnospermes). Elle assure rigidité aux parois cellulaires végétales et imperméabilité aux tissus conducteurs [41].

II.1.1.4. Les flavonoïdes

❖ Définition

Les flavonoïdes sont des pigments incolores ou colorés. Ce sont des composés polyphénoliques, largement répandus dans le règne végétal, avec plus de 4000 structures décrites [33]. C'est la coloration chatoyante des pétales de fleurs, des fruits des bractées ou éventuellement des feuilles qui attire surtout l'homme et une foule d'animaux vers les plantes [32]. Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre (aglycone) ou sous forme de glycosides. On les trouve, d'une manière générale dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans

Chapitre II : Métabolisme secondaire

divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits. Et jouent un rôle important dans la protection des plantes [42].

❖ Structure chimique et classification :

La structure de base des flavonoïdes est le noyau du flavone (2-phenyl-benzo- γ -pyrane) mais de point de vue classification, le groupe des flavonoïdes peut être divisé en plusieurs catégories. Cette division dépend de l'hydroxylation du noyau du flavonoïde aussi bien que du sucre lié.

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune, et de ce fait, possèdent le même élément structural de base, à savoir l'enchaînement phenyl-2 chromane (**Figure II.5**). Ils peuvent être regroupés en différentes classes selon le degré d'oxydation de noyau pyranique central [43].

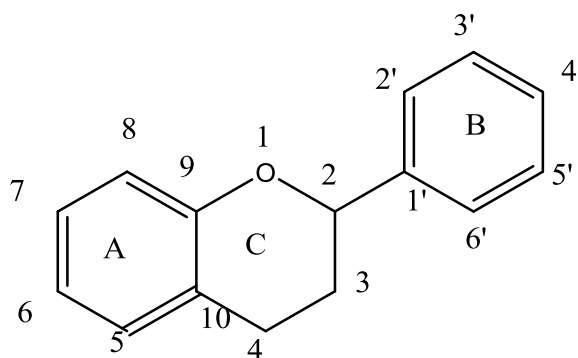
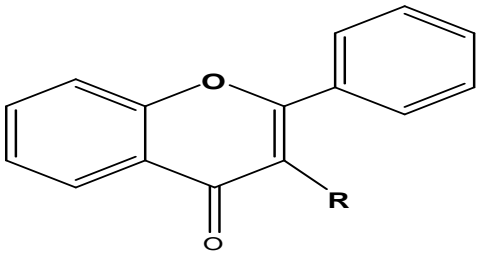
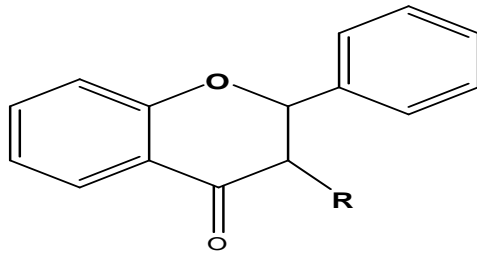
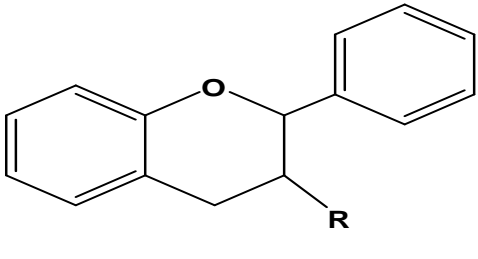
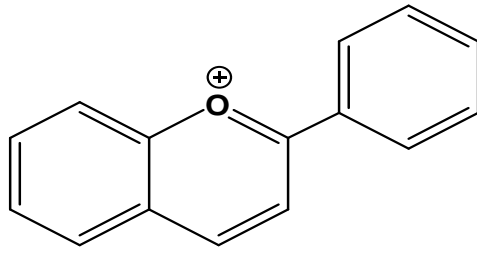
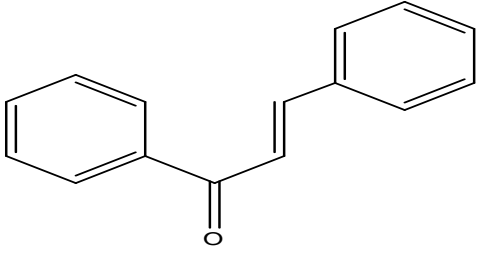
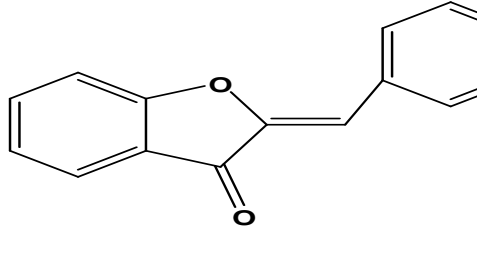


Figure II.5 : Structure de base des flavonoïdes.

Tableau II.1 : Structures de différentes classes des flavonoïdes [44]

	
R=H, Flavone. R=OH, Flavonol	R=H, Flavanone
	
R=H, Flavane. R=OH, Flavan-3-ol	Anthocyanines
	
Chalcone	Aurones

❖ Quelques propriétés des flavonoïdes

Les flavonoïdes protègent les plantes contre les radiations UV, elles sont également impliquées dans les processus de défense de la plante contre les infections bactériennes et virales. Agissent comme des pigments ou des Co-pigments. Peuvent moduler la distribution d'auxine, comme elles fonctionnent comme des signaux moléculaires de reconnaissance entre les bactéries symbiotiques et les légumineuses afin de faciliter la fixation de l'azote moléculaire. Agis sur la

Chapitre II : Métabolisme secondaire

régulation de l'élongation des tiges et interviennent dans la maturité des fruits. Sont à l'origine des goûts amers et astringents afin de repousser les animaux herbivores [45].

II.1.2. Terpènes et stéroïdes

○ Les terpènes

Les terpènes sont des hydrocarbures normaux à structure périodique ou à chaîne ouverte [46]. Ils sont formés de l'assemblage d'un nombre entier d'unités penta carbonées ramifiées dérivées du 2-méthyl butadiène, appelées unités isopréniques $(C_5H_8)_n$ [47].

Ils ont été isolés d'organismes vivants, principalement des plantes. Sur la base des unités C5, nous pouvons classer les terpénoïdes en C5 : (hémiterpènes), C10 : (monoterpènes), C15 : (sesquiterpènes), C20 : (diterpènes), C25 : (sesterpènes), C30 : (triterpènes), C40 : (téterapènes), plus que C40 (polyterpènes) [48].

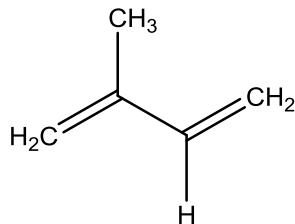


Figure II.6: La molécule d'isoprène [49].

○ Les stéroïdes

Les stéroïdes sont des molécules structurales ou des signaux très importants dans les organismes vivants et leur métabolisme est complexe [50].

Ils sont des molécules biologiquement actives nécessaires pour maintenir l'évolution de divers organismes, tels que les acides biliaires, les corticostéroïdes, ecdystéroïdes, le glycoside cardiaque, la vitamine D et les phytostérols [51], ils sont des bases de croissance abondantes de bactéries dans des environnements naturels et fonctionnel associés à l'hôte [52].

Chapitre II : Métabolisme secondaire

Ils jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, et déterminer les cibles potentielles des stéroïdes est d'une grande importance pour l'étude de leurs activités physiologiques et biochimiques, de leurs effets secondaires et de la réutilisation des médicaments [51].

II.1.3. Les huiles essentielles

➤ Définition

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique [53]. Elles sont obtenues à partir de feuilles, de graines, de bourgeons, de fleurs de brindilles, d'écorces, de bois, de racines, de tiges ou de fruits, mais également à partir de gommages qui s'écoulent du tronc des arbres. Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation, expression à froid, comme les agrumes [54]. De nouvelles techniques permettant d'augmenter le rendement de production, ont été développées, comme l'extraction au moyen de dioxyde de carbone liquide à basse température et sous haute pression [55] ou l'extraction assistée par ultrasons ou micro-ondes [53].

➤ Composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont constituées principalement de deux groupes des composés odorants distincts selon la voie métabolique empruntée ou utilisée. Il s'agit des terpènes, prépondérants dans la plupart des essences, et des dérivés du phénylpropane, retrouvé en tant que composé majoritaire dans quelques unes. Divers autres constituants minoritaires leurs sont associés.

Dans une huile essentielle, nous retrouvons presque exclusivement des mono- et sesquiterpènes.

Les dérivés du phénylpropane sont moins abondants que les terpénoïdes, ce sont des arènes issues d'une voie métabolique secondaire dite de l'acide shikimique lui-même intermédiaire de la synthèse de la lignine à partir du phénylpropane [56].

Les dérivés phénylpropanoïques et les terpénoïdes sont associés en nombre et en proportion très variables de telle sorte que le produit est hétérogène et complexe sur le plan

Chapitre II : Métabolisme secondaire

chimique. Ils sont biosynthétisés au sein des mêmes organes sécréteurs où ils forment l'essence naturelle [57].

➤ Les principales méthodes d'extraction

- Extraction par hydrodistillation.
- Extraction par entraînement à la vapeur d'eau.
- Hydrodiffusion.
- Expression à froid.
- Extraction par solvants.
- Extraction par les corps gras.
- Extraction par micro-ondes.

On a utilisé la méthode d'hydrodistillation.

• Extraction par hydrodistillation

Il s'agit de la méthode la plus simple et de ce fait-là plus anciennement utilisée, le matériel végétal est immergé directement dans un alambic rempli d'eau placé sur une source de chaleur, le tout est ensuite porté à l'ébullition, les vapeurs hétérogènes sont condensées dans un réfrigérant et l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par simple différence de densité l'huile essentielle étant plus légère [58].

➤ Activité antioxydant

Le pouvoir antioxydant de ces huiles est développé comme substitut dans la conservation alimentaire, ce sont surtout les phénols et les polyphénols qui sont responsables de ce pouvoir [59].

II.1.4. Les alcaloïdes

W. Meisner a introduit le terme alcaloïdes au XIX^e siècle pour déterminer les règles d'interaction des substances naturelles telles que les alcalins [60].

Les alcaloïdes doivent jouer un rôle défensif contre les mauvaises herbivores et les agents

Chapitre II : Métabolisme secondaire

Pathogènes [61]. leur classification dépend de leurs bio-précurseurs communs et de l'emplacement de l'atome d'azote. il y a :

- **Les alcaloïdes vrais** qui représentent le plus grand nombre d'alcalins et proviennent d'acides aminés hétérogènes du cycle de l'azote [62].
- **Les proto-alcaloïdes** qui sont des amines simples où l'azote n'est pas inclus dans un système hétérogène et a une réaction basique et détaillée in vivo des acides aminés [63].
- **Les pseudo-alcaloïdes** et toutes les propriétés des alcaloïdes réels sont souvent fournis, mais ce ne sont pas des dérivés d'acides aminés [60]. Dans la majorité des cas connus, il s'agit de dérivés du métabolisme des isoprénoïdes et de l'acétate [63].

Exemples d'alcaloïdes [64].

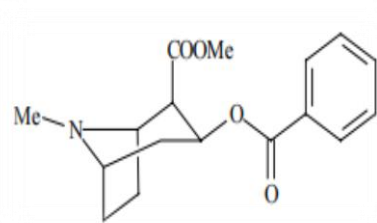


Figure II.7: Cocaïne

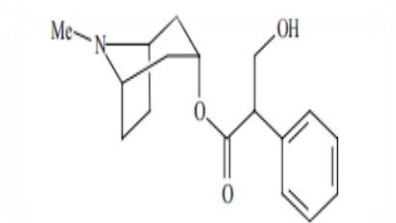


Figure II.8: Atropine

Chapitre III :
Activité antioxydante

III. Activité antioxydante

De nos jours, Il existe un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou l'ischémie, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire [65].

III.1.Les antioxydants

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS. Notre organisme réagit donc de façon constante à cette production permanente de radicaux libres et on distingue au niveau des cellules deux lignes de défense inégalement puissantes pour détoxifier la cellule [66].

En outre, l'antioxydant alimentaire idéal, doit être soluble dans les graisses, efficace à faible dose, et non toxique, n'entraîne ni coloration, ni odeur, ni saveur indésirable, résistant aux processus technologiques, il est stable dans le produit fini [67].

III.2.Types d'antioxydant

Les antioxydants sont classés selon leur origine en antioxydants naturels ou synthétiques et selon leur mode d'action en antioxydants primaires ou secondaires.

III.2.1.Antioxydant synthétique

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tels que le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), la gallate propylée (PG) et le tetra-butylhydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Cependant, leur sécurité est très discutée car ils génèrent un besoin de recherche comme matières de substitution d'après des sources naturelles comme antioxydants de la nourriture [68].

Chapitre III : Activité antioxydante

III.2.2. Antioxydant naturel

Plusieurs substances peuvent agir en tant qu'antioxydant in vivo. Elles incluent le bêta carotène, l'albumine, l'acide urique, les œstrogènes, les polyamines, les flavonoïdes, l'acide ascorbique, les composés phénoliques, la vitamine E, etc. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres [69-70].

III.3. Utilisation des antioxydants

Selon **Bouhadjra [71]** les antioxydants peuvent être utilisés dans:

- l'industrie chimique : pour éviter le durcissement du caoutchouc ou en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation.
- l'industrie agro-alimentaire : pour éviter le rancissement des corps gras.
- l'industrie teinturerie : pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lors de la teinture.

III.4. Stress oxydant

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation qui implique dans des maladies humaines [66].

III.5. Les espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) :

Les radicaux libres sont des molécules ou atomes qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés (célibataire) sur leur couche externe. Cet état leur confère une instabilité énergétique et cinétique [72]. Lorsque cet électron libre est situé sur un atome d'oxygène, on parle alors « d'espèces réactives de l'oxygène » [73].

Les principales espèces radicalaires centrées sur l'oxygène sont rapportées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Les principales espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant [74].

Nom	
Radical super oxide	$O_2^{\cdot-}$
Radical hydroxyle	OH^{\cdot}
Radical alcoxyle	RO^{\cdot}
Radical peroxyde	ROO^{\cdot}

III.6. Nature des radicaux libres :

III.6.1. Espèces réactives de l'oxygène radicalaires :

- **Radical libre superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) :**

Dans l'organisme, une partie de l'oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant alors la formation du chef de file des espèces oxygénées réactives : l'anion superoxyde [75].



- **Radical libre hydroxyle (OH^{\cdot}) :**

Il produit principalement à partir de l'anion superoxyde et des peroxydes d'hydrogènes [35] :



- **Radicaux organiques R^{\cdot} , RO^{\cdot} , ROO^{\cdot} :**

Les radicaux libres organiques (R correspond au substituant) Produit à partir de ROH, RH (au carbone d'une double liaison dans un acide gras) par une attaque de OH^{\cdot} [76].

Chapitre III : Activité antioxydante

III.6.2.Espèces réactives de l'oxygène non radicalaires :

- Peroxyde d'hydrogène H_2O_2

Ce n'est pas un radical libre au sens propre puisqu'il ne contient pas d'électrons libres mais il entre dans la catégorie des dérivés actifs de l'oxygène [77].

Il est généré par la réaction spontanée, ou induite de l'anion superoxyde



III.6.3.D'autres espèces réactives de l'oxygène :

Les espèces réactives de l'oxygène comprennent non seulement les radicaux libres oxygénés mais aussi les radicaux libres dérivant d'autres espèces que l'oxygène par exemple : l'acide hypochloreux (HClO), le monoxyde d'azote NO. Qui se combine aisément avec le O_2^- pour former le peroxyde d'azote ($ONOO^-$) [75].

III.7.Conséquence du stress oxydatif :

Le principal danger des radicaux libres vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN, les lipides (peroxydation), les protéinesetc. Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme, accélérant le vieillissement (maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, cancer, diabète...) et la dégradation des cellules et des tissus [75].

III.8.Classification des antioxydants :

Les antioxydants sont produits dans l'organisme (endogène) ou apportés par les aliments (exogènes)

Chapitre III : Activité antioxydante

III.8.1. Système endogènes :

Ce sont des enzymes ou protéines antioxydantes élaborés par notre organisme avec l'aide de certains minéraux. Elles sont présentes en permanence dans l'organisme mais leur quantité diminue avec l'âge [78].

Les antioxydants enzymatiques (les SOD, les Cat) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ERO [79] :

A. Les superoxydes dismutases (SOD) :

Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en espèces oxygénées moins réactives que sont H_2O_2 et O_2 [75-79].



B. Les catalases :

Elles réduisent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en libérant de l'oxygène et de l'eau.



III.8.2. Système exogènes :

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation [79]. Ce type d'antioxydants possède un avantage considérable par rapport aux antioxydants enzymatiques. Du fait de leur petite taille, ils peuvent en effet pénétrer facilement au cœur des cellules et se localiser à proximité des cibles biologiques [75].

Parmi les antioxydants naturels de faible poids moléculaire, on peut citer les plus connus et les plus importants [75] :

- la vitamine E (alpha Tocophérols)
- vitamines C (Acide ascorbique)

Chapitre III : Activité antioxydante

- les polyphénols

Les polyphénols en général et les flavonoïdes en particulier sont de bons piègeurs des radicaux libres.

Les éléments structuraux nécessaires à l'obtention d'une activité antioxydante optimale pourraient se résumer comme suit [80].

- une structure ortho-dihydroxy (catéchol) dans le cycle B, pour la délocalisation d'électrons.
- La double liaison entre C2 et C3, avec une fonction 4-céto, permet une délocalisation électronique stabilisante cycle B.
- La présence d'un groupement hydroxyle en position 3 ou 5 renforce donc les propriétés antioxydants dans le cas où le cycle C est insaturé.

III.9.Mécanismes d'action contre les radicaux libres :

Les principaux oxydants dans les milieux biologiques sont les radicaux libres. Les polyphénols désactivent les radicaux libres via trois mécanismes :

A. Transfer d'atome d'hydrogène HAT (hydrogen atom transfer) :

Le radical aryloxy (phénoxy) ArO^\bullet peut être formé directement par transfert d'hydrogène phénolique vers un radical de haute énergie tel que les radicaux organiques ($\text{R}^\bullet, \text{RO}^\bullet, \text{ROO}^\bullet$) (réaction III.6) [75].



Le mécanisme HAT est caractérisé par le descripteur BDE (Enthalpie de dissociation de liaison O-H) qui est calculé en utilisant l'équation suivante [81]:

$$\text{BDE} = H_{\text{ArO}^\bullet} + H_{\text{H}^\bullet} - H_{\text{ArOH}} \quad (\text{III. 7})$$

Plus la BDE d'un phénol est faible, plus fort est son caractère donneur d'hydrogène

B. Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton SET-PT (Single Electron Transfer –Proton Transfer):



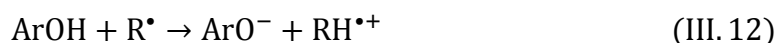
Le mécanisme SET-PT se compose de deux étapes définies par les équations (III.8-9). Dans la première étape, dite transfert d'électron (ET), un électron est transféré du groupement OH phénolique au radical libre, ce qui conduit à la formation d'un radical cation $\text{ArOH}^{\bullet+}$. Dans la deuxième étape, appelée transfert de proton (PT), un proton est transféré du cation radical vers un anion R^- conduisant à la formation d'un radical phénoxy ArO^\bullet et la molécule RH [81]. La réaction (III.8) est mesurée par une IP et la réaction (III.9) par une PDE.

Le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation de proton (PDE) sont calculés avec les équations suivantes:

$$\text{IP} = H_{\text{ArOH}^{\bullet+}} - H_e - H_{\text{ArOH}} \quad (\text{III. 10})$$

$$\text{PDE} = H_{\text{ArO}^\bullet} + H_{\text{H}^+} - H_{\text{ArOH}^{\bullet+}} \quad (\text{III. 11})$$

C. Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer)



Ce mécanisme (SPLET) représente également un mécanisme de dissociation inhomogène qu'est décrit par une PA (Eq III.14) et une ETE (Eq III.15).

L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres thermodynamique qui caractérisent SPLET.

Dans la première étape (réaction. III.12), la perte du proton d'un groupement hydroxyle conduit à la formation d'un anion phénoxyde ArO^- . Dans la deuxième étape (réaction.III.13), un

Chapitre III : Activité antioxydante

transfert d'électron à partir de l'anion phénoxyde aux radicaux libres pour la formation d'un radical phénoxyde $\text{ArO}\cdot$ et RH [81].

L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont donne par les équations suivantes:

$$\text{PA} = H_{\text{ArO}^-} + H_{\text{H}^+} - H_{\text{ArOH}} \quad (\text{III. 14})$$

$$\text{ETE} = H_{\text{ArO}\cdot} - H_e - H_{\text{ArO}^-} \quad (\text{III. 15})$$

Chapitre IV :
Aspects théoriques de la
modélisation moléculaire

IV.1.Introduction :

Dans cette partie, nous décrivons les méthodes théoriques utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Ces méthodes sont basées sur l'approximation de Born-Oppenheimer qui stipule une séparation entre les mouvements des électrons et ceux des noyaux. Nous avons utilisé ces méthodes pour déterminer l'activité antioxydante, et les propriétés physico-chimiques à l'échelle moléculaire (telles que : l'énergie totale, les énergies HOMO et LUMO..) de quelques molécules de l'extrait de la plante «*Salvia Officinalis*» ayant prouvé un potentiel antioxydant d'après la littérature.

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statistique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels, les interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, ect. La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Elle associée à une représentation infographique des stéréochimies permettant d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées. Ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

La modélisation moléculaire à pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [82]:

- les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT), est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes et des molécules [83].

IV.1. Généralités sur les méthodes de chimie quantique :

IV.2.1. L'équation de Schrödinger :

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [84]. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [85]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{IV. 1})$$

Où :

- H est l'opérateur hamiltonien totale du système.
- Ψ est la fonction d'onde totale du système.
- E est l'énergie totale du système.

L'hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par i et j, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme de répulsions électrons-électrons, terme d'attractions électrons-noyaux, terme cinétique des noyaux et terme de répulsions noyaux-noyaux).

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} \quad (\text{IV. 2})$$

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{m_e} \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ai}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{4\pi\epsilon_0 M_A} \Delta_A + \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} \quad (\text{IV. 3})$$

Où : \hbar représente la constante de Planck réduite égale à la constante de Planck divisée par 2π ($\hbar=h/2\pi$) ; m_e est la masse de l'électron ; e est la charge de l'électron ; M_A est la masse du noyau A ; r_{Ai} est la distance entre l'électron i et le noyau A ; R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B ; Δ_i est le Laplacien.

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

Pour simplifier l'écriture d'une telle équation, on adaptera le système d'unités atomiques de telle sorte que : $\hbar = 1$, $m_e = 1$, $e = 1$ et $4\pi\epsilon_0 = 1$

D'où l'expression de l'Hamiltonien devient :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \Delta_A + \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{IV. 4})$$

La résolution exacte de l'équation Schrödinger (IV.1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes (ils ne possèdent qu'un seul électron). Pour les systèmes polyélectroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

IV.2.2.L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (IV.1) en séparant l'hamiltonien électronique \hat{H}_e de l'hamiltonien nucléaire \hat{H}_N dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû 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 [86].

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'hamiltonien sera décomposé en deux termes : un hamiltonien purement électronique et un hamiltonien nucléaire L'hamiltonien électronique s'écrit [87]:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e(r) + \hat{V}_{ee}(r) + \hat{V}_{eN}(r, R) \quad (\text{IV. 5})$$

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{m_e} \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} \quad (\text{IV. 6})$$

Et l'équation de Schrödinger purement électronique devient alors :

$$\widehat{H}_e \Psi_e(r, R) = \varepsilon_e(R) \Psi_e(r, R) \quad (\text{IV. 7})$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions R des noyaux fixés est :

$$E(R) = \varepsilon_e(R) + \widehat{V}_{NN}(r, R) \quad (\text{IV. 8})$$

L'équation de Schrödinger nucléaire s'écrit

$$\widehat{H}_N \Psi_N(R) = E_N(R) \Psi_N(R) \quad (\text{IV. 9})$$

Où $\Psi_N(R)$ est la fonction d'onde nucléaire qui ne dépend pas des coordonnées électroniques r.

\widehat{H}_N Est l'hamiltonien nucléaire qui s'écrit :

$$\widehat{H}_N = \widehat{T}_N(r) + E(R) \quad (\text{IV. 10})$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogéoïdes. Pour un système poly électronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, le premier fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

IV.2.3. Approximation de Hartree-Fock ou SCF :

La méthode HF ou SCF (ou encore approximation du champ auto-cohérent) [88-89] propose de résoudre l'équation de Schrödinger électronique en décrivant la fonction d'onde Ψ_e électronique sous la forme d'un seul déterminant de Slater [90], composé de spin-orbitales φ mono-électroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3 \dots n) = \varphi_1(1). \varphi_2(2). \varphi_3(3) \dots \varphi_n(n) \quad (\text{IV. 11})$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position ϕ_i relative à l'électron i et d'une fonction de spin σ_s

$$\varphi_i(ni) = \phi_i(ri). \sigma_s \quad (\text{IV. 12})$$

On associe à la fonction de spin σ_s deux formes : α pour le spin ($\frac{1}{2}$) et β pour le spin ($-\frac{1}{2}$)

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

Pour un système à n électrons, ce déterminant est donné par :

$$\Psi_e(1,2,3 \dots n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_n(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(n) & \varphi_2(n) & \dots & \varphi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{IV.13})$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est le facteur de normalisation.

L'énergie électronique HF s'écrit sous la forme suivante :

$$E_e = \frac{\langle \Psi_e | H_e | \Psi_e \rangle}{\langle \Psi_e | \Psi_e \rangle} \quad (\text{IV.14})$$

L'hamiltonien électronique H_e est donné par :

$$H_e = \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{IV.15})$$

Où h_i est l'opérateur mono-électronique défini par :

$$h_i = \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \quad (\text{IV.16})$$

Le terme biélectronique $\frac{1}{r_{ij}}$ ne peut être résolu exactement, car il provoque le couplage de tous les mouvements des électrons. Ce terme constitue une difficulté. Toutes les méthodes de la chimie quantique diffèrent par leur façon de prendre en compte le terme bioélectronique $\frac{1}{r_{ij}}$.

L'approximation HF permet de résoudre le problème du terme biélectronique $\frac{1}{r_{ij}}$ en introduisant l'opérateur monoélectronique de Fock (F_i). Elle revient ainsi à considérer que les électrons sont indépendants et à ne prendre en compte l'interaction électron -électron qu'à travers un champ moyen de répulsion coulombienne généré par les autres électrons. Le champ moyen dans

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

l'opérateur \hat{F}_i dépend de toutes les orbitales et doit être déterminé de façon itérative. On parle alors de champ auto-cohérent SCF [87-91].

On peut exprimer l'énergie HF du système va donc s'écrire :

$$E_{HF} = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (\text{IV.17})$$

- Le terme ε_i représente l'énergie de la spin-orbitale φ .
- Le terme J_{ij} représente l'intégrale de coulomb. Il correspond à la répulsion entre deux électrons de deux orbitales différentes. Il peut être interprété comme une répulsion électrostatique classique.

$$J_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(1)\varphi_j(2) \right\rangle \quad (\text{IV.18})$$

- K_{ij} est l'intégrale d'échange. Elles sont présentes pour rendre la fonction d'onde antisymétrique. Elle s'exprime sous la forme suivante

$$K_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(2)\varphi_j(1) \right\rangle \quad (\text{IV.19})$$

- V_{NN} est l'énergie de répulsion coulombienne des noyaux. Elle est introduite comme paramètre.

IV.2.4.Méthode de Hartree-Fock-Roothan : l'approximation LCAO

La méthode de Hartree-Fock se base sur des orbitales moléculaires réelles Ψ_i c'est une méthode très puissante mais les calculs sont très coûteux voir même impossible. Pour remédier à ce point Roothan et Hall [92], ont eu l'idée d'exprimer ces orbitales en une combinaison linéaire d'orbitales atomiques OM-CLOA plus simple à utiliser conduisant à des expressions matricielles plus facile à résoudre.

$$\Psi_i = \sum_{j=1}^N C_{ij} \varphi_j \quad (\text{IV. 20})$$

Avec N le nombre de fonctions de base (nombre d'OA combinées), C_{ij} désigne les coefficients des orbitales moléculaires supposés réels et développés sur les fonctions de base. φ_j constituent les fonctions de base utilisées dans nos calculs. Si cette base est complète, cela veut dire que les orbitales moléculaires sont « exactes ».

IV.2.5.Méthodes Post Hartree-Fock : Concept de corrélation

Le modèle HF est très utile pour prédire certaines propriétés atomiques ou moléculaires, mais les méthodes post HF sont nécessaires pour retrouver l'énergie de corrélation. En effet un traitement plus poussé de la corrélation électronique peut se révéler nécessaire pour l'obtention de certaines propriétés physicochimiques des atomes et des molécules et de leurs réactivités [92].

L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie HF et l'énergie exacte non-relativiste du système :

$$E_{cor} = E_{exact} - E_{RHF} \quad (\text{IV. 21})$$

IV.3.Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT) :

IV.3.1.Fondement de la théorie DFT :

L'idée fondamentale de la DFT est que l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système moléculaire peut être décrite à partir de sa seule densité électronique (ρ) [93-94].

L'intérêt d'utiliser la densité électronique provient du fait qu'elle ne dépend que des trois coordonnées spatiales au lieu de $3n$ dimension de la fonction d'onde [95].

Avant d'aborder les fondements de la DFT, il paraît essentiel de définir la quantité centrale de cette théorie : la densité électronique (ρ).

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

La densité électronique $\rho(r)$ est une fonction positive dépendant uniquement des trois coordonnées de l'espace (x, y, z) . Cette quantité s'annule à l'infini et vaut N moins le nombre total d'électrons lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace [96].

$$\begin{cases} \rho(r \rightarrow \infty) = 0 \\ \int \rho(r) dr = N \end{cases} \quad (\text{IV.22})$$

$\rho(r)$ représente donc, par définition, la probabilité de trouver un électron dans un volume élémentaire (dr) défini par r .

$$\rho(r) = \int |\Psi(r)|^2 dr = N \quad (\text{IV.23})$$

IV.3.2. Théorie de Hohenberg et Kohn :

La théorie de la DFT est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [97], qui établit que l'énergie fondamentale d'un système poly-électronique ainsi que toutes les autres propriétés sont déterminées à partir de la densité électronique $\rho_0(r)$ de ce système, et que toute densité $\tilde{\rho}(r)$ autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure.

$$E_v[\tilde{\rho}] \geq E_0[\rho_0] \quad (\text{IV.24})$$

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles :

$$E_0[\rho_0] = E_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] \quad (\text{IV.25})$$

Avec

$$E_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v_{ext}(r) dr \quad (\text{IV.26})$$

$T[\rho_0]$ est l'énergie cinétique du système électronique.

$E_{ne}[\rho_0]$ est l'énergie d'interaction électron-noyau.

$E_{ee}[\rho_0]$ est l'énergie d'interaction répulsive électron-électron.

IV.3.3.Approximations utilisées en DFT :

IV.3.3.1.L'approximation de la densité locale (LDA) :

LDA est la plus simple parmi ces approximations, la densité est traitée localement à partir d'un gaz d'électrons uniforme (homogène) d'électrons [94-98].

L'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}^{LDA}(\rho) = \int \rho(r)\varepsilon_{xc}(\rho(r))dr \quad (IV.27)$$

$\varepsilon_{xc}(\rho(r))$ est l'énergie d'échange – corrélation par électron uniforme de densité $\rho(r)$.

IV.3.3.2.L'approximation du gradient généralisé (GGA):

Pratiquement les systèmes réels ne peuvent pas être représentés par un modèle uniforme car on trouve que la plupart des systèmes moléculaires sont plutôt inhomogènes c'est-à-dire que la distribution des électrons n'est pas uniforme.

Au contraire de la LDA qui se base uniquement sur la densité électronique, la GGA ajoute une nouvelle information sur le gradient de la densité, c'est-à-dire la fonctionnelle d'échange-corrélation en GGA prend en compte la densité électronique ainsi que son gradient[98].En général, l'énergie d'échange-corrélation est définie dans l'approximation GGA comme :

$$E_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) = \int \rho(r)\varepsilon_{xc}(\rho(r), \nabla\rho(r))dr \quad (IV.28)$$

IV.3.3.3.Les méthodes hybrides B3LYP :

La troisième génération des fonctionnelles d'échange-corrélation est la génération des fonctionnelles hybrides. L'avantage de ces fonctionnelles c'est qu'elles combinent une partie des méthodes GGA et une partie HF [98].

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) consiste à une hybridation (mélange) de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante [99] :

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + 0.20(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + 0.72(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + 0.81(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (IV.29)$$

IV.4.Choix d'une fonctionnelle :

Le choix d'une fonctionnelle dépend de sa performance en précision pour le système et des propriétés étudiées ainsi que du temps de calcul. Nous avons essentiellement utilisé la fonctionnelle B3LYP pour l'étude de nos systèmes.

IV.5.Bases d'orbitales atomiques :

Une orbitale moléculaire est représentée par une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA). Le choix de la base des orbitales atomiques est très important pour le calcul électronique. Il existe deux types de fonctions exprimant les orbitales atomiques : les fonctions de base de Slater (STO) et les fonctions gaussiennes (GTO). La fonction Slater est représentée par l'expression suivante :

$$\phi_{n,l,m,\alpha}(r, \theta, \varphi) = NY_l^m(\theta, \varphi)r^{n-l}e^{-\alpha r} \quad (IV.30)$$

Les fonctions de Slater ont un bon comportement à courte et longue distance. Mais elles posent de grandes difficultés dans le calcul des intégrales bioélectroniques et sont très coûteuses en temps de calcul. Elles sont donc souvent utilisées pour les petits systèmes linéaires en se limitant aux domaines des distances internucléaires de courte portée. Pour résoudre ce problème. Les OA type de Slater sont remplacées chacune par une combinaison linéaire de fonctions Gaussien de type :

$$g(\alpha, \vec{r}) = N \cdot x^n \cdot y^l \cdot z^m \cdot e^{-\alpha r^2} \quad (IV.31)$$

Avec N est le facteur de normalisation, α est une constante déterminant la taille de la fonction et n, l, m dont les nombres quantiques [99].

La base 6-31G est une Split Valence-Double Zeta (SV-DZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes [99].

Chapitre IV : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire

- Les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 3 primitives.
- Les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogénés et que des fonctions d ont été ajoutés aux Autres atomes.

IV.6. Modèle PCM (Polarized continuum model) :

En pratique, la cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals (figure IV.1) [99-100].

Dans le cas de solvants très polaires, il est possible de faire une approximation supplémentaire en considérant que le solvant est conducteur (la permittivité relative tend vers l'infini). Les méthodes dites C-PCM (Conductor- Polarizable Continuum Model) permettent de simplifier le calcul des densités de charge à la surface de la cavité, néanmoins ces méthodes sont considérées comme moins précises [100]

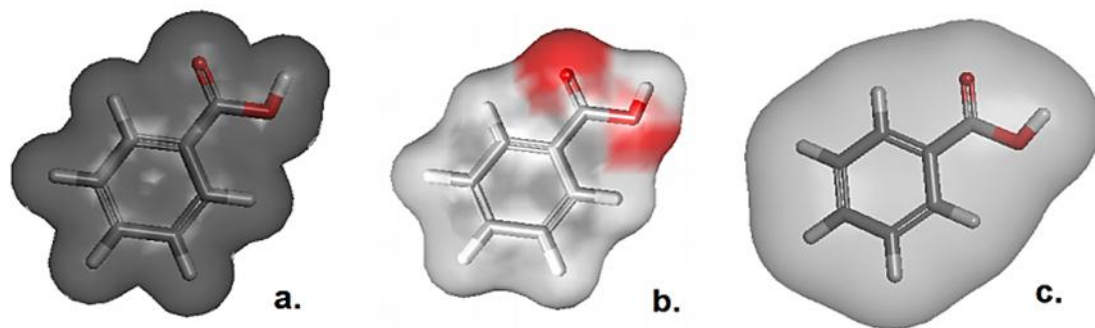


Figure IV.1 : Modèle de la surface moléculaire (a) la surface de van der waals (b) la surface accessible au solvant, et (c) surface excluant le solvant

Partie II :

Etude théorique de

L'activité anti oxydante des

flavonoïdes

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

V.1. Introduction

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique approfondie de la molécule de la curcumine 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 6-31G et la fonctionnelle B3LYP. 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-LUMO).

V.2. Méthodologie des calculs

Dans un premier temps, Le programme GAUSSIAN est utilisé pour optimiser les géométries des molécules étudiées et pour calculer leurs fréquences de vibrations. Ces calculs sont effectués avec la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G. Les structures ont été visualisées avec GaussView5.0.

Les énergies et les fréquences de vibration calculées au niveau B3LYP /6-31G caractérisées par des valeurs positives (pas de fréquence imaginaires) afin de confirmer la stabilité des géométries optimisées (minimum absolu).

V.3. 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 Hartée-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.

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

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 quantiques. 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 [101].

V.4. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est donné pour objectif de déterminer, à l'aide de la seule connaissance de la densité électronique, les propriétés de l'état fondamental d'un système composé d'un nombre fixe d'électrons, en interaction coulombienne avec des noyaux ponctuels. Beaucoup de livres sont consacré à expliquer la théorie de la fonctionnelle de la densité [102-103].

Les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes). Grâce à son utilisation dans l'étude théorique de gros complexes inorganique et organométallique, elle est devenue l'outil principal des théoriciens en générale [104-105].

V.5. 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 [106].

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

On distingue :

E_{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 [107- 108].

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 [107-108].

V.6.Analyse conformationnelle:

L'analyse conformationnelle est un outil important pour caractériser la capacité antioxydante des composés flavonoïdes [109], en effet le comportement des différents groupes OH est fortement influencé à la fois par les groupes voisins et par la géométrie de la molécule.

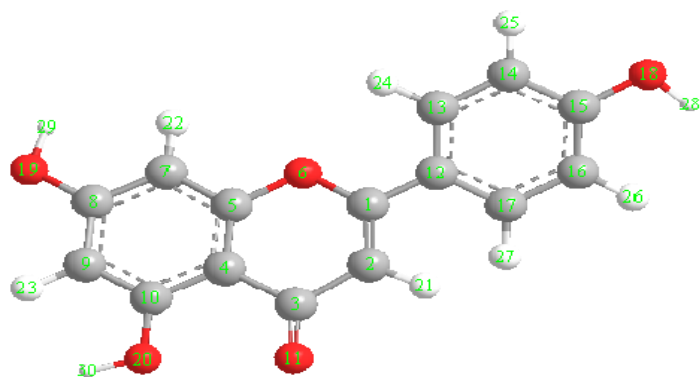
La caractéristique la plus importante de la structure flavonoïdes est la formation des liaisons hydrogène intramoléculaires entre l'oxygène du groupement carbonyle et le proton de l'hydroxyle OH [110].

Les caractéristiques géométriques résultant de ces calculs révèlent la formation d'une liaison hydrogène entre le groupe **C5-OH** et le groupe carbonyle **C4-O** pour la molécule A, et entre le groupe **C3-OH** et le groupe carbonyle **C4-O**, et entre le groupe **C5-OH** et le groupe carbonyle **C4-O** pour la molécule B et aussi une liaison hydrogène entre les deux groupes hydroxyles **C3'-OH** et **C4'-OH**.

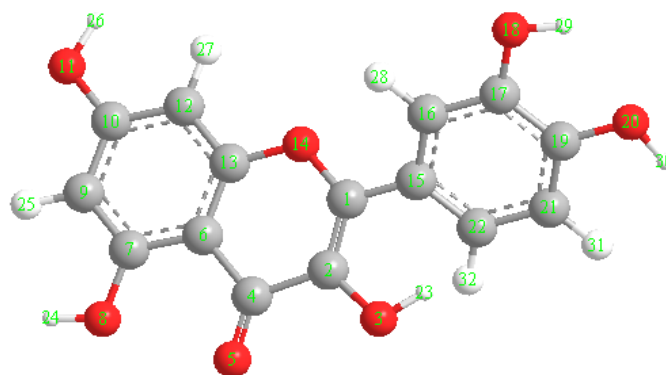
On peut conclure que les principales caractéristiques structurales des flavonoïdes requises pour un balayage efficace des radicaux pourraient être résumées comme suit :

- Une structure ortho-dihydroxy (groupement catéchol) dans le cycle B, pour la délocalisation d'électrons.
- Les groupes hydroxyle en positions 3 et 5 fournissent une liaison hydrogène au groupe cétone.

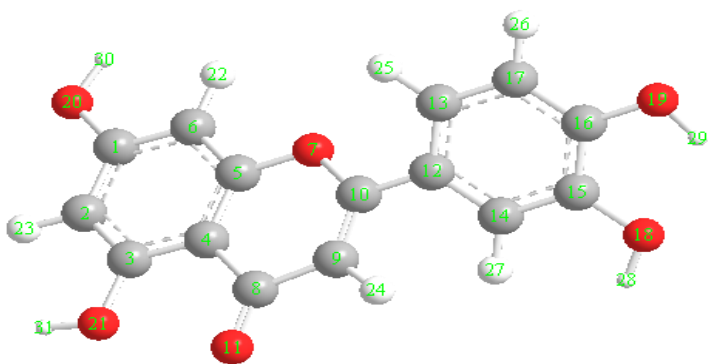
Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes



(A) Apigenine $E = -953.427$ Hartree



(B) Quercetine $E = -1103.831$ Hartree



(A) Lutenoline $E = -1028.635$ Hartree

Figure V.1: Structures chimiques optimisées des flavonoïdes étudiées (A) Apigenine, (B) quercetine et (C) lutenoline.

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

D'après les valeurs des énergies totales obtenues, on peut faire le classement suivant : $E(\text{que}) < E(\text{leut}) < E(\text{api})$ donc le composé le plus stable est la quercétine .

Le Tableau V.1 résume les paramètres géométriques sélectionnés (longueurs de liaisons) pour le composé A, B et C.

Tableau V.1 : Paramètres géométriques calculés des composés A, B et C

Composés		longueurs de liaisons en Å	
		B3LYP/6-31G	
		Nos résultats	Expérimentale
Apigénine	O ₂₆ -H ₂₇	0.96	
	O ₂₄ -H ₂₅	0.96	
	O ₂₈ -H ₂₉	0.96	
	C ₁₀ -O ₂₀	1.43	1,369 ^a
	C ₈ -O ₉	1.43	1,357 ^a
	C ₁₅ -O ₁₈	1.43	1,376 ^a
	C ₃ -O ₁₁	1.20	1,252 ^a
Lutéoline	O ₂₀ -H ₃₀	0.976	
	O ₂₁ -H ₃₁	0.977	
	O ₁₈ -H ₂₈	0.979	
	O ₁₉ -H ₂₉	0.974	
	C ₁ -O ₂₀	1.385	
	C ₃ -O ₂₁	1.376	
	C ₁₅ -O ₁₈	1.382	1.375 ^b
	C ₁₆ -O ₁₉	1.395	1.367 ^b
	C ₈ -O ₁₁	1.254	1.26 ^b
Quercétine	O ₁₁ -H ₂₆	0,976	
	O ₈ -H ₂₉	0,977	
	O ₃ -H ₂₃	0,994	
	O ₁₈ -H ₂₉	0,979	
	O ₂₀ -H ₃₀	0,974	
	C ₁₀ -O ₁₁	1,383	1,358 ^c
	C ₇ -O ₈	1,376	1,364 ^c
	C ₂ -O ₃	1,376	1,355 ^c
	C ₁₇ -O ₁₈	1,385	1,385 ^c
	C ₁₉ -O ₂₀	1,397	1,385 ^c
	C ₄ -O ₅	1,267	1,268 ^c

[Ref, 111]^a , [Ref, 112]^b , [Ref, 113]^c

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

Les liaisons présentées dans le Tableau V.1 montrent une très bonne concordance entre les données expérimentales et les géométries optimisées et les déviations ne dépassent pas 0,03 Å. Donc le choix de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G, présente le meilleur accord avec la géométrie expérimentale.

Les liaisons C-O les plus courtes sont ceux de C3-O11.. C8-O11 et C4-O5 des molécules apigénine et lutenoline et quercétine elle varient de 1.20 à 1,267 Å, et confirment donc leur caractère de double liaison. Les valeurs des liaisons simples C-O varient entre 1.376 et 1.43 Å. En comparant les valeurs de distances obtenues pour l'Apigénine par rapport à celles trouvées pour la lutenoline et quercétine, nous remarquons que l'ajout des groupements hydroxyles n'affecte pas les paramètres structuraux.

Dans les tableaux 2, 3 et 4 sont regroupées les charges atomiques de Mulliken obtenues en DFT/B3LYP/6-31G.

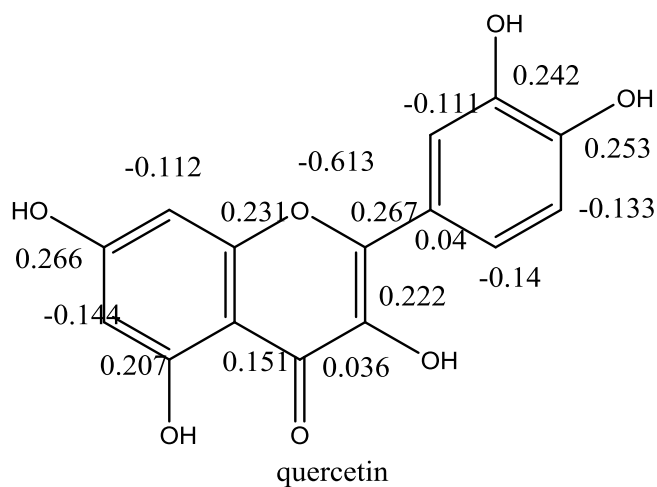
Tableau V.02: Charges de Mulliken de l'apigénine calculées en DFT/B3LYP/6-31G.

Atome	Charge	Atome	Charge
C ₉	-0.360	O ₆	-0.870
C ₁₀	0.719	O ₂₀	-0.645
C ₄	-0.506	O ₁₉	-0.780
C ₅	0.690	O ₁₈	-0.864
C ₇	-0.417	O ₁₁	-0.772
C ₈	0.816	H ₂₃	0.017
C ₃	1.116	H ₂₂	0.095
C ₁	0.945	H ₂₁	0.058
C ₂	-0.600	H ₂₇	0.057
C ₁₂	-0.261	H ₂₆	0.017
C ₁₇	0.092	H ₂₅	0.052
C ₁₆	-0.211	H ₂₄	0.084
C ₁₅	0.700	H ₃₀	0.285
C ₁₄	-0.190	H ₂₉	0.311
C ₁₃	0.106	H ₂₈	0.316

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

Tableau V.03: Charges de Mulliken de la quercétine calculées en DFT/B3LYP/6-31G.

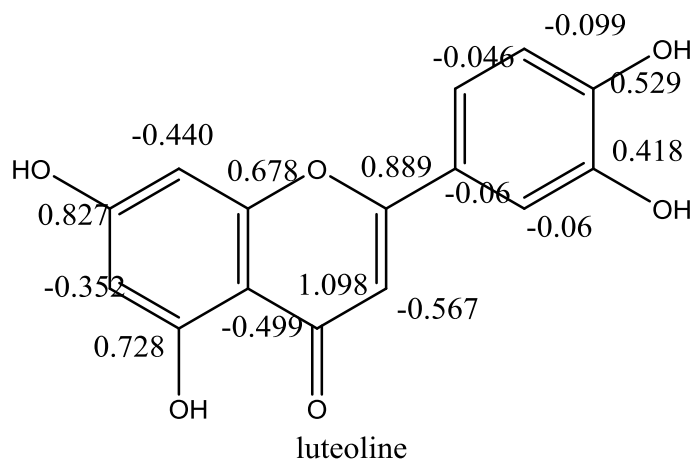
Atome	Charge	Atome	Charge
C ₁₂	-0.112	O ₁₄	-0.613
C ₁₃	0.231	O ₅	-0.464
C ₆	0.151	O ₈	-0.568
C ₇	0.207	O ₁₁	-0.618
C ₉	-0.144	O ₃	-0.631
C ₁₀	0.266	O ₂₀	-0.655
C ₁	0.267	O ₁₈	-0.624
C ₂	0.222	H ₂₇	0.165
C ₄	0.036	H ₂₅	0.118
C ₂₁	-0.133	H ₃₁	0.124
C ₁₉	0.253	H ₂₈	0.204
C ₁₇	0.242	H ₃₂	0.153
C ₁₆	-0.111	H ₂₆	0.378
C ₁₅	0.040	H ₂₄	0.375
C ₂₂	-0.140	H ₂₃	0.400
		H ₂₉	0.394
		H ₃₀	0.385



Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

Tableau V.04: Charges de Mulliken de la Luteoline calculées en DFT/B3LYP/6-31G.

Atome	Charge	Atome	Charge
C ₃	0.728	O ₇	-0.866
C ₂	-0.352	O ₂₀	-0.784
C ₁	0.827	O ₂₁	-0.651
C ₆	-0.440	O ₁₁	-0.762
C ₅	0.678	O ₁₉	-0.861
C ₄	-0.499	O ₁₈	-0.728
C ₈	1.098	H ₂₃	0.054
C ₉	-0.567	H ₂₂	0.064
C ₁₀	0.889	H ₂₈	0.358
C ₁₂	-0.119	H ₂₉	0.337
C ₁₃	-0.046	H ₂₆	0.021
C ₁₇	-0.099	H ₂₅	0.082
C ₁₆	0.529	H ₂₇	0.084
C ₁₅	0.418	H ₂₄	0.064
C ₁₄		H ₃₁	0.292
		H ₃₀	0.310



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 électronégativité.

V.7.Orbitales frontières et effet antioxydant.

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

A.Orbitales frontières de l'apigénine

Dans la figure V.2 , nous présentons les orbitales frontières HOMO et LUMO obtenues en méthode DFT/B3LYP/6-31G de molécule Apigénine.

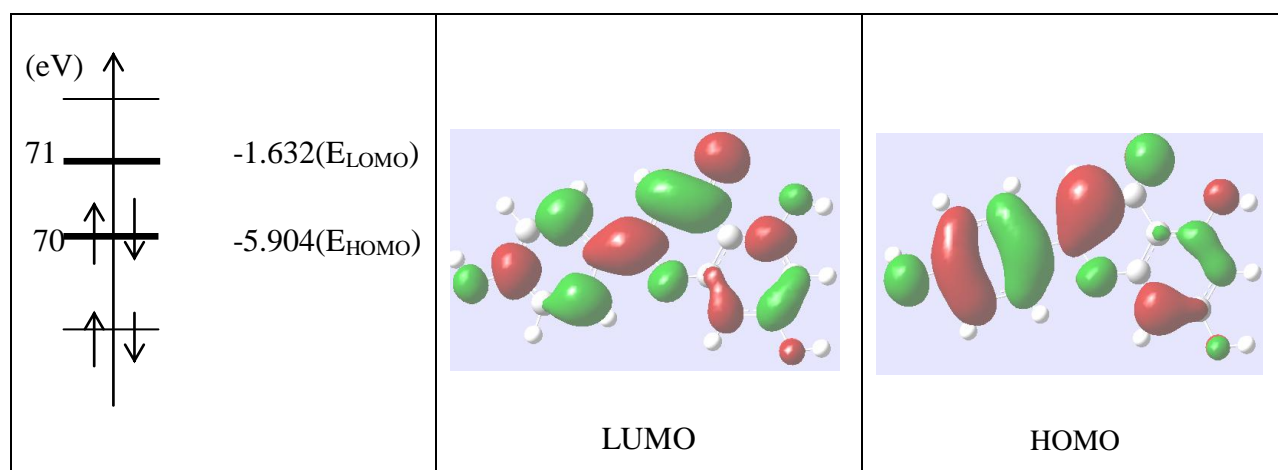


Figure V.02: Orbitales frontières de l'apigénine au niveau DFT/B3LYP/6-31G.

Pour ce composé, la HOMO est principalement localisée sur le cycle B et aussi sur la double liaison C2-C3. Concernant la LUMO, nous observons une localisation majoritaire sur la liaison reliant les deux cycles A et C avec le cycle B, et aussi sur l'une des liaisons C-C du cycle C.

B. Orbitales frontières de la quercétine :

Nous reportons les orbitales HOMO et LUMO de la Quercétine dans cette figure.

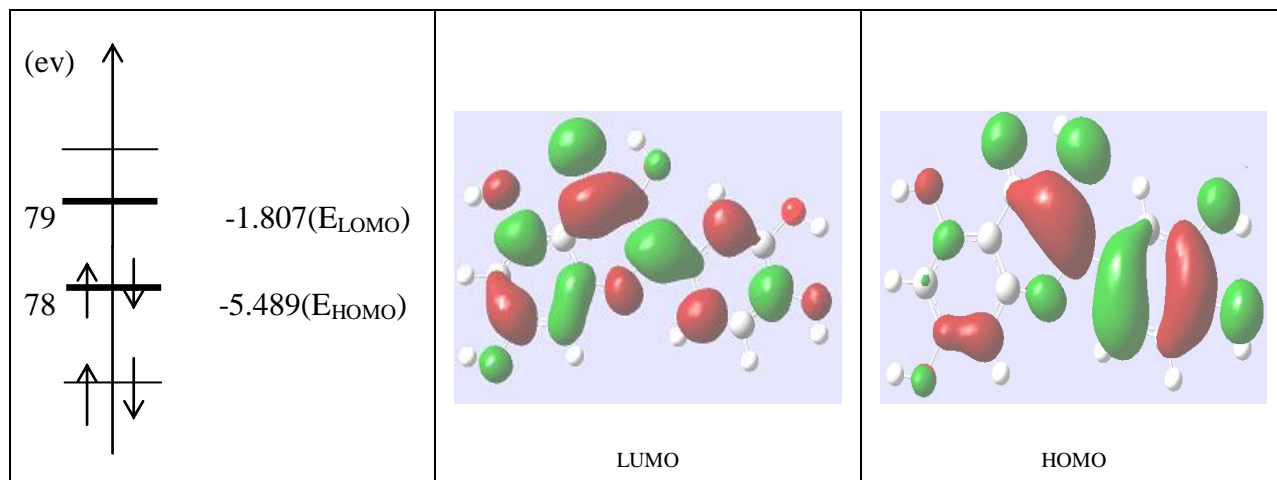


Figure V.3: Orbitales frontières de la quercétine au niveau DFT/B3LYP/6-31G.

La contribution de la HOMO est localisée principalement sur le cycle B et la double liaison C4-C10 du cycle C. Nous pouvons dire que la présence de cette double liaison dans le cycle C permet une bonne délocalisation.

Concernant la LUMO, elle est localisée sur la liaison séparant les deux cycles A et C du cycle B et la liaison C-C adjacente à la liaison C2-C3 du cycle C.

C. Orbitales frontières de la luteoline :

Nous reportons les orbitales HOMO et LUMO de la luteoline dans cette figure.

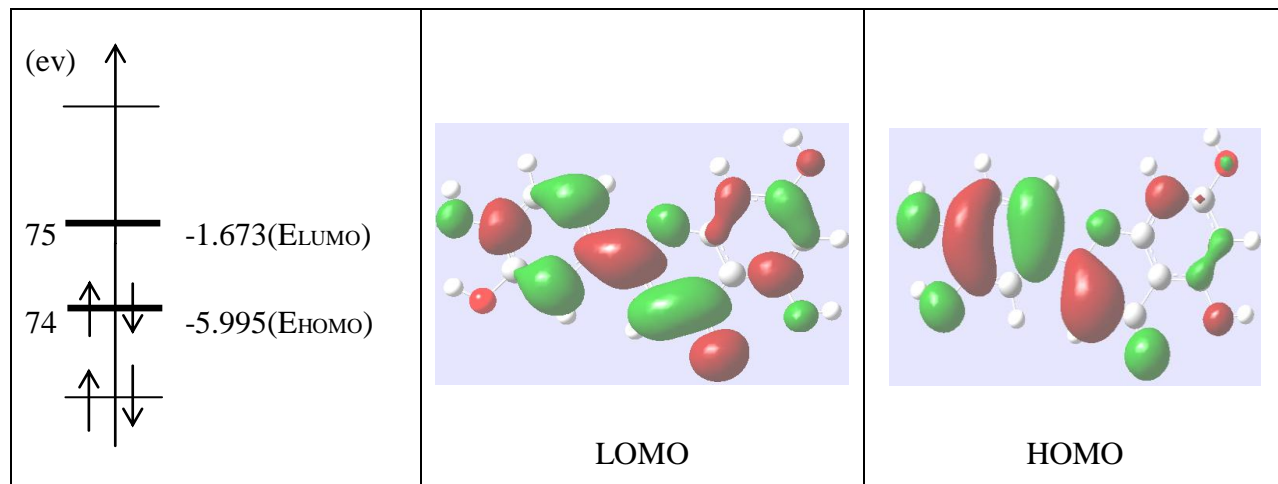


Figure V.4: Orbitales frontières de la luteoline au niveau DFT/B3LYP/6-31G.

L'HOMO de cette molécule est majoritairement localisée sur le cycle A, ainsi que la liaison C2-C3 du cycle C.

Pour la LUMO, nous signalons une grande localisation sur les deux cycles A et C, surtout sur la double liaison C2-C3 et la fonction carbonyle C4=O.

- **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 [114]. Dans le tableau V.5, nous récapitulons les valeurs des HOMO trouvées pour les trois molécules ainsi que les moments dipolaires.

Partie II : Etude théorique de l'activité antioxydante des flavonoïdes

Tableau V.5 : Energies des HOMO (eV) et moments dipolaires (D) obtenus en méthode DFT/B3LYP/6-31G.

Molécules	Apigénine	Quercétine	Luteolin
E (HOMO) (ev)	-5.904	-5.489	-5.995
Moment dipolaire (D)	2.16	6.60	8.30

Il faut noter que la quercétine possède le pouvoir antioxydant le plus grand (-5.489 ev), suivi de l'apigénine (-5.904 ev) et enfin la luteoline (-5.995 ev).

La luteoline est la molécule la moins antioxydante. Ce qui est en bon accord avec des travaux trouvés dans la littérature. En effet, plusieurs auteurs ont remarqué que l'activité antioxydante est améliorée lorsque la molécule possédait une double liaison entre C2 et C3 dans le cycle C [114].

Nous remarquons que l'apigénine possède le moment dipolaire le plus faible. Ce résultat est en bon accord avec la constatation faite par C. Humeau et Collaborateurs [115], qui ont corrélé un moment dipolaire faible à un fort pouvoir antioxydant.

La quercétine et luteoline présentent une grande polarité puisque elles possèdent un moment dipolaire important.

Conclusion
générale

Conclusion générale

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et composés naturels bioactifs qualifiées de métabolites secondaires, leur répartition qualitative et quantitative est inégale selon les espèces, dont l'accumulation de ces composés dans les différents organes des plantes joue un rôle essentiel pour ses durabilités naturelles. Ces dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour l'utilisation des antioxydants naturels. De nombreux chercheurs ont été intéressés par les composés biologiquement actifs isolés des extraits de plantes (*Salvia officinalis*).

Dans ce travail, nous avons réalisé la modélisation moléculaire de quelques flavonoïdes en phase gazeuse avec la méthode DFT/B3LYP/6-31G. A travers ces calculs, nous avons obtenu plusieurs paramètres :

- Paramètres structuraux de la molécule: longueurs de liaison, et liaisons hydrogènes.
- Paramètres électroniques: charges, énergies et délocalisation des orbitales HOMO et LUMO.

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

Les trois molécules Apigénine, Quercétine et Luteoline présentent une très bonne délocalisation électronique attestant de leur planéité.

- Les liaisons hydrogènes stabilisent aussi les composés.

La molécule qui possède la HOMO la plus élevée aura le pouvoir antioxydant le plus élevé.

Références

Bibliographiques

Référence bibliographique

- [1] **Madi Aicha. (2010)** : Caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (*Thym et Sauge*) et la mise en évidence de leurs activités biologiques, Mémoire de Magister, Option : Biotechnologie végétale, Université Mentouri Constantine, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de biologie et écologie.
- [2] **Wicht M & Anton R. (2003)** : Plantes thérapeutique. EMI / Tec et Doc, Paris, p 216-9.
- [3] **Mangambu M., Kamabu V & Bola MF. (2008)** : Les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'asthme à Kisangani et ses environs (Province Orientale, R.D.Congo). Annales des Sciences, Université Officielle de Bukavu, **1 (1)** : 63-68.
- [4] **Lhuillier A. (2007)** : Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauriasalicifolia* Hook.f ex Oliver, *Agauriapolyphylla* Baker (Ericaceae), *Tambourissatrichophylla* Baker (Monimiaceae) et *Embeliaconcinna* Baker (*Myrsinaceae*). Thèse de doctorat. Toulouse.
- [5] **Mangambu M., Noiha Noumi V., Zapfack L & Sonké B (2010)** : Etude phytosociologique du groupement à *Piper capensis* (R.D. Congo). International journal of environmental studies, **67(3)**:417-430.
- [6] **Yano Y., Satomi M., Oikawa H. (2006)**: Antimicrobial effect of spices and herbs on *Vibrio parahaemolyticus* International J. Food Microbiology, **111**: 6-11.
- [7] **Mata A.T., Proenc C., Ferreira A.R., Serralheiro M.L.M., Nogueira J.M.F & Araujo M.E.M. (2007)** : Antioxydant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices, *Food Chem*, **103**:778-786.
- [8] **Pan Y., Wang K., Huang S., Wang H., Mu X., He C., Ji X., Zhang J & Huang F. (2008)**: Antioxydant activity of microwave-assisted extract of longan (*Dimocarpus Longan* Lour.) peel, *Food Chemistry*, **106**: 1264-1270
- [9] **Ittel.S.D, Johnson.L.K, Brookhart.M, (2000)**. Chem. Rev, , **100**, 1169, 2000.
- [10] **norrby.P.O, Brandt.P, (2001)**. Coordination Chemistry Reviews.
- [11] **Omar A, Mohammed El hayke M, (1993)**. Plantes médicinales et aromatiques deuxième édition, installation connaissance D'Alexandrie, p:13-134.
- [12] **Ahmad F. A, (1995)** : plantes médicinales et aromatiques dans le monde arabe, l'agriculture et la fabrication de plantes médicinales dans le monde arabe. Institution arabe pour les études et publication, p : 2-22.

- [13] **Farnsworth N. R, Akerele O, Bingel A S, Soejarto D D. Et Guo Z, (1986):** Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. Bulletin de l'organisation mondiale de la santé, 64(2) : 159-164.
- [14] **Anonyme, (2005).**Ministère de l'agriculture et du Développement Rural , Unité de Conservation et de Développement- Batna.
- [15] **Larousse des plantes medicinales ; (2002).** Edition Hong Kong.
- [16] **Dr Zéphirin Dakuyo,** Médecine traditionnelle et moderne ; de la phytothérapie à la pratique,
- [17] **Naghbi, F., Mosaddegh, M., Mohammadi, M.S., Ghorbani, A. (2005).**LabiataeFamily in folk Medicine in Iran from Ethnobotany to Pharmacology-Iranian journal ofpharmaceuticalre search. Vol. 2; pp 63-79.
- [18] **Judd, WS., Campbell, C., Kellogg, EA., Steven, PF. (2002).** Botanique systématique une perspective phylogénétique. Traduction et révision scientifique de la 1ère édition américaine par Jules Bouharmont et Charles-Marie Evrard. De Boeck Université.p84.88.467.
- [19] **Scully, R., (2008).**Key to lamiaceae of colorado(MintFamily). Colorado, USA UnivColorado Press.
- [20] **Quezel, P. et Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. Ed. C.N.R.S. Paris. p603,781-793.
- [21] **Ozanda, P. (1977).** Flore du Sahara. 2ème Ed. CNRS. Paris. P630.
- [22] **Anne-Claire, D., Ianis, D., Marie-Alix, V. (2008).**Atelier sante environnement Risques et bénéfices possibles des Huiles Essentielles. Ingéniorat du Génie Sanitaire. p 87.
- [23] **Khirddine, H. (2013).** comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie. these magister. Université M^hamed Bougara.p : 11-13.
- [24] **Goutier. J., (2009).**L'herbier des jardins collection de plantes vivrières aromatiques médicinales et ornementales, La Maison Rustique Flammarion.
- [25] **Ghorbani, A., & Esmailzadeh, M. (2017).**Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components.Journal of traditional and complementary medicine, 7(4), 433-440.
- [26] **Abu-Darwish, M., Cabral, C., Ferreira, I., Gonçalves, M., Cavaleiro, C., Cruz, M., . . Salgueiro, L. (2013).** Essential oil of common sage (Salvia officinalis L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential. BioMed research international, 2013.

- [27] Hassan, S. T., Švajdlenka, E., Rengasamy, K. R., Melichárková, R., & Pandian, S. K. (2019). The metabolic profile of essential oils and assessment of anti-urease activity by ESI-mass spectrometry of *Salvia officinalis* L. *South African Journal of Botany*, 120, 175-178.
- [28] Bougrow. S., 2009 Reconnaître les champignons les plante et baies sauvages, E/P/A, 410 p.
- [29] Lopresti, A. L. (2017). *Salvia* (sage): a review of its potential cognitive-enhancing and protective effects. *Drugs in R&D*, 17(1), 53-64.
- [30] Iserin, P. (2001). *Larousse Encyclopédie Des Plantes Médicinales. Identification, Préparations, Soins.* 2nd Edition, Dorling Kindersley Limited, Londres. P19
- [31] Jakovljevi, M., Joki, S., Molnar, M., Jaši, M., Babi, J., Juki, H and Banjari, I. (2019). Bioactive Profile of Various *Salvia officinalis* L. Preparations. *Plants*, 8, 55, :p 3 of 30
- [32] Hopkins, W. (2003). *Physiologie végétale*, 3ème édition, boeck, Université rue des Minimes 39-B-1000 Bruxelles, p : 138-139-267.
- [33] Marouf, A., Reynaud, J. (2007). *La botanique de A à Z.* DUNOD, paris, p : 9-114-151-167-176-177-295-298.
- [34] Raven, H., Evert, R.F., Eichhorn, S.E. (2014). *Biologie végétale*, 3ème édition, boeck rue desminimes Paris, p : 30-33-34.
- Recherche d'extraits et de substances pures d'origine végétale à propriétés antibactérienne ou antiparasitaire. *Revue ethnopharmacologie*. p 42.
- [35] Urquiaga I. N. E. S. and Leighton F. E. D. E. Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress. *Biol. Res.* 2000; 33: 55-64.
- [36] Macheix JJ, Fleuriet A and Jay-Allemand C. Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, 2005, p. 4-5.
- [37] Sarni-Manchado P and Cheynier V. Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris, 2006, p. 2-10.
- [38] El-hadj, s. a. i. d. étude chimie physique de l'activité anti-oxydante d'une série de coumarines (doctoral dissertation).
- [39] Boubekri, C. (2014). *Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanum melongena par des techniques électrochimiques* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra)

- [40] **Frutos, P., Hervas, G., Giráldez, F. J., & Mantecón, A. R. (2004).** Tannins and ruminant nutrition. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 2(2), 191-202.
- [41] **Hoffman, L. (2003).** Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes, Thèse de doctorat. Strasbourg. 245p.
- [42] **Bruneton, J. (1993) :** Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris 7
- [43] **Krishna D., Chaluvadi M., Raj N. and Sripal R (2001).** Bioflavonoïdes classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J. Pharmacol.*; 33: 2-16.
- [44] **Azzouzi, D., & Mekkiou, R.** Investigation phytochimique et recherche d'activité biologique de deux espèces du genre *Centaurea* (Asteraceae) (Doctoral dissertation).
- [45] **Subramanian S., Stacey G. and Yu O (2007).** Distinct, crucial roles of flavonoids during legume nodulation. *Trends Plant Sci*; 12: 282-285.
- [46] **Malecky Mostafa (2008).** Métabolisme Des Terpénoïdes Chez Les Caprins. Thèse de Doctorat. L'institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (Agroparistech)
- [47] **Seghiri, R.** Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires du genre *Centaurea* (Doctoral dissertation).
- [48] **Singh, B. Et Sharma, Ra (2014).** Terpènes Végétaux: Réponses De Défense, Analyse Phylogénétique, Régulation Et Applications Cliniques. 3 Biotech, 5 (2), 129-151. Doi:10.1007 / S13205-014-0220-2
- [49] **Malecky Mostafa (2008).** Métabolisme Des Terpénoïdes Chez Les Caprins. Thèse De Doctorat. L'institut Des Sciences Et Industries Du Vivant Et De L'environnement (Agroparistech)
- [50] **Wudy, Sa, G. Schuler, A. Sánchez-Guijo Et Mf Hartmann (2018).** L'art De Mesurer Les Stéroïdes. Le Journal De La Biochimie Et De La Biologie Moléculaire Des Stéroïdes, 179, 88-103. Doi: 10.1016 / J.Jsbmb.2017.09.003
- [51] **Dang, X., Liu, Z., Zhou, Y., Chen, P., Liu, J., Yao, X. Et Lei, B. (2018).** Bibliothèque Cible Spécifique Aux Stéroïdes Pour La Prédiction De Cibles Stéroïdes. Stéroïdes. Doi: 10.1016 / J.Steroids.2018.10.002
- [52] **Johannes Holert, Cardenas, E., Bergstrand, Lh, E. Zaikova, E., Hahn, As, Hallam, Sjet Mohn, Ww (2018).** Les Métagénomes Révèlent La Répartition Mondiale Du Catabolisme Des Stéroïdes Bactériens Dans Des Environnements Naturels, Techniques Et Hôtes. *Mbio*, 9 (1). Doi: 10.1128 / Mbio.02345-17
- [53] **Kalemba D. & Kunicka A., 2003.** -Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry*. 10: 813-829.

- [54] **Burt S., 2004.**-Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *International Journal of Food and Microbiology*.94: 223-253.
- [55] **Santoyo S., Cavero S., Jaime L., Ibanez E., Senorans F.J. & Reglero G., 2005.**- Chemical composition activity of *Rosmarinus officinalis*L. essential oil obtained via Supercritical fluid extraction. *Journal of Food Protection*.68: 790-795.
- [56] **Kimbaris A.C., Siatis N.G., Daferera D.J., Tarantilis P.A., Pappas C.S., Polissiou M.G., 2006.**- Comparison of distillation and ultrasound-assisted extraction methods for the isolation of sensitive aroma compounds from garlic (*Allium sativum*). *Ultrason Sonochem*. **13**: 54-60.
- [57] **Ganou L. ; (1993).**Contribution a l'étude des mécanismes fondamentaux de l'hydrodistillation des huiles essentielles. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Biochimie. Institut National Polytechnique de Toulouse. France.
- [58] **Cu J.Q. ; (1990).**Extraction de compositions odorantes végétales par divers solvants organiques. Thèse Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Biochimie. Institut Nationale Polytechnique. Toulouse, France.
- [59] **Richard H. et Peyron F., (1992).** Epices et aromates, Ed .Tec & Doc-Lavoisier, Paris,p. 339.
- [60] **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie des plantes médicinales ,3^{ème} édition TEC et DOC .Paris ,p :310-312-318-319-321-370-371-372-463-783-784-790.1292.
- [61] **Ziegler, J. Et Facchini, Pj (2008).** Biosynthèse des alcaloïdes: Métabolisme et trafic. Revue Annuelle de la biologie végétale, 59 (1), 735–769. Doi: 10.1146 /Annurev. Arplant.59.032607.092730
- [62] **Badiaga. (2011).** Etude Ethnobotanique, Phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith Une Plante Médicinale Africaine Récoltée Au Mali. Thèse De Doctorat. Université Blaise Pascal - Clermontferrand Ii, Français.
- [63] **Maldonado, Rakotonanahary. (2012).** *Peumus boldus* M. De La Botanique A La Thérapeutique : Etat Des Connaissances En 2012. Thèse De Doctorat. Université Joseph Fourier. Faculté De Pharmacie De Grenoble.
- [64] **Mauro Neves Muniz. (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)- anatoxine-a et la (±)-camptothécine. Thèse de doctorat en chimie. Université Joseph Fourier – Grenoble I. France.
- [65] **Guinebert E., Durand P., Prost M., Grinand R. and Bernigault R. (2005).** Mesure de la résistance aux radicaux libres. Sixièmes Journées de la Recherche Avicole; 554-558.
- [66] **Favier A. (2003) :** le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*.108-117.

- [67] **Pokorny J., Yanishlieva N & Gordon H. (2001)** : les antioxydants dans les aliments, Les application pratiques, woodheadpublishinglimited,CRCPress, Cambridge A ngleterre.
- [68] **Lisu. W; Jui-Hung, Y; Hsiao-Ling, L; Ming-Jiuan, W. (2003)**.Antioxydant effect of methanol extractsfrom Lotus Plumule and Blossom (NelumbonucifecaGertn), Journal of food and druganalysis, **11(1)**: 60-66.
- [69] **Svoboda k.p. &Hampson J.B.(1999)** . “Bioactivity of essential oils of selectedt emperate aromatic plants: antibacterial, antioxidant, anti inflammatory and Other related pharmacological activities”, Plant biology departement, Riverside campus ayr - SAC (Scottish Agricultural College), AuchincruiveAyr, Scotland, UK.
- [70] **Mohammedi Z. 2006**. Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielleset flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemecen. Thèse de Magistère de l’université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen.
- [71] **Boudjouref M.(2011)**. Etude de l’activité antioxydante et antimicrobienne d’extraitsd *Artemisiacampestris*L.p-51.
- [72] **Koechlin-Ramonatxo, C. (2006)**. Oxygène, stress oxydant et supplémentsations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), 165-177
- [73] **Losada-Barreiro, S., & Bravo-Diaz, C. (2017)**.Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 133, 379-402.
- [74] **Djoudi, M., Ghebrioua, S., &Laib, Y. E. (2017)**.Etude de l’activité antioxydante et anti-hémolytique des extraits de feuilles de citrus limon.
- [75] **Boubekri, C. (2014)**.*Etude de l’activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanummelongena par des techniques électrochimiques* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra).
- [76] **Amzal, H. (2010)**.*Étude de l’activité antioxydante des saponines du tourteau de l’arganier* (Doctoral dissertation, Université Mohammed V Agdal, Rabat, Maroc, 143p).
- [77] **Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., &Pridham, J. B. (1995)**. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids.*Free radical research*, 22(4), 375-383
- [78] **Mika, A., Minibayeva, F., Beckett, R., &Lüthje, S. (2004)**. Possible functions of extracellular peroxidases in stress-induced generation and detoxification of active oxygen species. *PhytochemistryReviews*, 3(1-2), 173-193.

- [79] **Khadidja BOUZID,(2014).***Contribution à l'étude des options de valorisation de l'espèce Arbutusunedo L. dans l'Ouest Algérien.*(Doctoral dissertation, Université DjillaliLiabés de Sidi Bel-Abbés).
- [80] **Croft, K. D. (1998).**The Chemistry and Biological Effects of Flavonoids and Phenolic Acids a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 854(1), 435-442.
- [81] **ARDJANI, T. E. A. (2017).** Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique (Doctoral dissertation, 07-01-2018)
- [82] **J.Debord ., J.** Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41. 2004.
- [83] **Skyllaris, C. K. (1999).**The Computational Modelling of Heavy Atom Chemistry (Doctoral dissertation, University of Cambridge).
- [84] **Mekelleche,.(2000-2001) .**Cours de post-graduation; option; chimie théorique.
- [85] **E. Schrödinger,** Quantisingals Eigenwertprolem, *Ann. Phys.* (1926)79 : 361-376.
- [86] **Born, M., & Oppenheimer, R. (1927).** Zur quanten theorie der molekeln. *Annalen der physik*, 389(20), 457-484
- [87] **Bellili, A. (2016).** Étude théorique et expérimentale de molécules d'intérêt astrochimique (Doctoral dissertation, Université Paris-Est).
- [88] **Hartree, D. R. (1928, January).** The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field.Part I. Theory and methods.In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* (Vol. 24, No. 1, pp. 89-110).Cambridge University Press.
- [89] **Fock,V.(1930).** Näherungs methode zurLösungdes quanten mechanischen Mehrkörper problems. *ZeitschriftfürPhysik*, 61(1-2), 126-148
- [90] **MECHERNENE, B.** Évaluation de l'activité antioxydante de quelques extraits de la racine de Bryoniadioica (Doctoral dissertation).
- [91] **Chtita, S. (2017).** Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments (Doctoral dissertation, Université Moulay Ismaïl, Meknès).
- [92] **Roothaan, C. C. J. (1951).**New developments in molecular orbital theory. *Reviews of modern physics*, 23(2), 69
- [93] **LOUANAS, H.(2011).**Prédiction théorique de l'activité antioxydante de composés d'espèces naturelles (thème de magister, Université elhadjlakhdar, Batna)

- [94] **Mathivon, K. (2013).** *Étude théorique de l'interaction molécule-substrat* (Doctoral dissertation, Paris Est).
- [95] **Al alam, A. F. (2009).** *Modélisation au sein de la DFT des propriétés des structures électronique et magnétique et de liaison chimique des Hydrures d'Intermétalliques* (Doctoral dissertation, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I).
- [96] **Orio, M. (2007).** *Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [97] **KohnÍ, W. (1964).** Inhomogeneous electron gas. *PhysicalReview*, 136(3B).
- [98] **Yamina, B.** Approche theoriquedft a l'étude de systemes moleculaires complexes et biomolécules comportant des métaux lourds chimiquement toxiques de lanthanides et d'actinides (Doctoral dissertation, Université de Batna 2-Mustafa Ben Boulaid).
- [99] **ARDJANI, T. E. A. (2017).** Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique (Doctoral dissertation, 07-01-2018)
- [100] **Guendouzi, A. (2015).**Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires (Doctoral dissertation).
- [101] **Paul cartier, NipaDeora, Polo Lan, Jonson Harmond and Larry Williams. Carlier, (2010).** Group gaussian user manuall.22, 150p.
- [102] **reizler R. M. and Gross E. K. U.(1990),** Density Functional Theory, An Approach to the Quantum many- Body Problem. Springer-Verlag, Berlin,.
- [103] **Callaway J., March N. H.** Density Functional Methods: Theory and Applications. University of Oxford, England.
- [104] **Chermette H.(1998).** Coordination Chemistry Reviews 178-180 ,699.
- [105] **RogerM. , Belkhiri L.(2005).** ,ThuéryP.Thérèse.Arliguie, Fourmigué M., Boucekkine A.,M. Ephritikhine Organometallics.24, 4941.
- [106] **Peter Atkins et Julio de Paula, Atkins' , (2002).**PhysicalChemistry, OxfordUniversityPress, 1149 p. (ISBN 0-19-879285-9), chap. 14 (« Molecular Structure »), p. 417-438.
- [107] **Taoufik A. 2014.** Etude expérimentale et computationnelle de quatre alcaloïdes de type β -carboline.

- [108] **Lamchouri F. et al.(2012).**Quantitative structure–activity relationship of antitumor and neurotoxic β -carboline alkaloids: nine harmine derivatives, *Res Chem Intermed* DOI 10.1007/s11164-012-0752-1.
- [109] **Chebil, L. (2006).**Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et *Pseudomonas cepacia*: études cinétique, structurale et conformationnelle (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).
- [110] **Sadasivam, K., & Kumaresan, R. (2011).**A comparative DFT study on the antioxidant activity of ‘Apigenin and scutellarein flavonoid compounds.*Molecular Physics*, 109(6), 839–852.
- [111] **Mariappan, G., Sundaraganesan, N., & Manoharan, S. (2012).**The spectroscopic properties of anticancer drug ‘Apigenin investigated by using DFT calculations, FT-IR, FT-Raman and NMR analysis.*Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 86–99.
- [112] **Yan-Zhen Zheng & Yu Zhou & Qin Liang & Da-Fu Chen & Rui Guo,(2016).**Theoretical studies on the hydrogen-bonding interactions between luteolin and water: a DFT approach. DOI 10.1007/s00894-016-3128-4. *J Mol Model*, 22:257
- [113] **Dhaouadi, Z., Nsangou, M., Garrab, N., Anouar, E.H., Marakchi, K., Lahmar S.(2009).**DFT study of the reaction of quercetin with O₂ and OH radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 904, p 35–42.
- [114] **Anthony, J.,(2007).**Thèse de Doctorat de l’institut national polytechnique de Lorraine.
- [115] **Humeau, C.; L.; Dehez, F.; Maigret, B.; Engasser, J. M.; Ghoul, M., J.(2006).***Chem. Eng. Data.*, 43,2232.

Résumé

Vu la diversité et la gravité des maladies qu'induit le stress oxydant, plusieurs équipes de chercheurs se sont investis dans la recherche de nouveaux antioxydants en vu de lutter contre le stress oxydant et ses pathologies associées.

Le but de cet humble travail est l'étude théorique de l'activité antioxydante des composés flavonoïdes présents dans la sauge (*salvia officinalis* L).

Les flavonoïdes sont des composés naturels qui peuvent être rencontrés dans une large variété de fruits et de légumes consommés quotidiennement par l'être humain. En plus de leur rôle dans la pigmentation des végétaux, certains de ces composés présentent des activités biologiques intéressantes, telle que l'action antioxydante.

La modélisation moléculaire des différents flavonoïdes : quercétine, luteolin, apéginine dans le vide a été effectuée en utilisant la méthode DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité), avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G, au moyen du logiciel Gaussian 09. Les résultats issus de la modélisation moléculaire ont été exploités, pour comparer la conformation et les propriétés électroniques des différents flavonoïdes.

Mots Clés : Flavonoïde, Antioxydant, DFT, *Salvia officinalis*, 'Apigenin, luteolin , quercétine.

Abstract

The diversity and severity of diseases induced by oxidative stress, several teams of researchers have invested in the search for new antioxidants seen fighting against oxidative stress and its associated pathologies.

The aim of this humble work is the theoretical study of the antioxidant activity of the flavonoid compounds present in sage (*salvia officinalis* L).

Flavonoids are naturally occurring compounds that may be encountered in a wide variety of fruits and vegetables consumed daily by humans. In addition to their role in the pigmentation of plants, some of these compounds have interesting biological activities, such as antioxidant action.

Molecular modeling different flavonoids quercetin, luteoline, apéginine in vacuum was carried out using the DFT (functional theory of density) with B3LYP functional and the base 6-31G, using the Gaussian 09 software. The results of molecular modeling have been exploited for comparing the conformation and the electronic properties of various flavonoids.

Keywords: Flavonoid, Antioxidant, DFT, *Salvia officinalis*, 'Apigenin, luteolin , quercetine.

ملخص:

نظرا لكثرة وخطورة الامراض الناجمة عن الإجهاد التأكسدي كرس عدد من الباحثين جهود في البحث عن مواد جديدة مضادة للأكسدة من أجل محاربة الإجهاد التأكسدي والأمراض المتعلقة به.

الهدف من هذا العمل المتواضع هو الدراسة النظرية للنشاط المضاد للأكسدة لمركبات الفلافونويد الموجودة في الميرمية .

مركبات الفلافونويد هي مركبات طبيعية يمكن العثور عليها على نطاق واسع في مجموعة متنوعة من الفواكه والخضروات التي يستهلكها الإنسان يوميا بالإضافة إلى دورها في تصبغ النباتات بعض هذه المركبات تظهر أنشطة بيولوجية مثيرة للاهتمام ، مثل العمل المضاد للأكسدة، تم إجراء النمذجة الجزيئية لمركبات الفلافونويد المختلفة: أبيجنين ، كيرسيتين، لوتولين في الفراغ باستخدام طريقة DFT (نظرية الكثافة الوظيفية) مع B3LYP الوظيفية وقاعدة 6-31G باستخدام برنامج Gaussain 09 . تم استخدام نتائج النمذجة الجزيئية لمقارنة التشكل والخصائص الالكترونية لمركبات الفلافونويد المختلفة.

الكلمات المفتاحية : الفلافونويد، مضادات الأكسدة ، الميرمية " أبيجنين، كيرسيتين، لوتولين " .