

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**ETUDE THEORIQUE DE LA RELATION STRUCTURE
ACTIVITE DANS DES SERIES DE FLAVONOÏDES**

Présenté par : FAREZ TASSADIT

Soutenu publiquement, le 13/07/2016, devant le Jury composé de :

<i>HIKEM</i>	<i>DJAMILA</i>	<i>M.C.B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>AMAR</i>	<i>ANISSA</i>	<i>M.C.B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>RAPPORTEUSE</i>
<i>LARABI</i>	<i>REZIKA</i>	<i>M.C.B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>
<i>BENMENSOUR</i>	<i>MOHAMED Ali</i>	<i>M.C.B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

Résumé

Ces dernières années, nous avons assisté à un regain d'intérêt des consommateurs pour les produits naturels. C'est pour cela que les industriels développent de plus en plus des procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale. Parmi ces nouveaux composés potentiellement intéressants, les antioxydants, tels que les flavonoïdes, ont été particulièrement étudiés en raison de leur utilisation dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires pour leurs effets bénéfiques pour la santé.

Les flavonoïdes sont des pigments naturels répandus dans tout le règne végétal où ils interviennent comme filtre UV et comme agent de protection contre des organismes pathogènes. Ils sont apportés au niveau de l'organisme grâce à la consommation des fruits, des légumes, des céréales et de boissons. La stabilité, la réactivité et les effets physiologiques des flavonoïdes sont couramment reliés à leur famille, à la nature de leurs substituants et à leur structure moléculaire (géométrie). De nombreuses études ont établi des relations entre les structures chimiques des flavonoïdes et leur pouvoir antioxydant.

Dans ce travail nous nous sommes proposés d'étudier théoriquement les propriétés physico-chimiques des dérivés des flavanones et flavones au moyen de la B3LYP/6-31G en utilisant le gaussian 09. Nous avons corrélé dans un premier temps l'activité antioxydante de ces composés avec l'énergie de l'orbitale moléculaire frontière HOMO. Nous avons aussi analysé l'influence du solvant et de la substitution sur la stabilité, la polarité et sur la propriété antioxydante. Nous avons ensuite calculé les propriétés physico-chimiques de ces composés, telles que la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et la masse moléculaires au moyen du module QSAR intégré dans le logiciel HyperChem 8.0.6.

Dédicace :



A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes chères frères et sœurs

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus. Que ce mémoire puisse vous traduire ma profonde affection.

A ma grande famille surtout mes nièces

En témoignage de mon respect et de mon amour.

A mes amies

En souvenir des agréables moments partagés

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de chimie théorique du Département de Chimie, Faculté des Sciences de l'UMMTO.

*Je tiens à remercier Madame **Anissa AMAR**, Maître de conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, de m'avoir encadré, je la remercie également pour son aide, son soutien, sa disponibilité tout au long de l'élaboration de ce mémoire en me faisant bénéficier de son expérience et de sa compétence. Je salue encore votre rigueur scientifique ainsi que vos grandes valeurs humaines. Qu'elle trouve ici toute ma gratitude.*

*J'exprime mes sincères remerciements à Madame **Djamila HIKEM**, Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, qui m'a fait honneur d'accepter de juger et d'être présidente de jury de ce travail.*

*J'exprime mes plus vifs remerciements à Madame **Razika LARABI**, Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur **Mohamed Ali Benmensour**, Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, d'avoir accepté de faire partie du jury.*

J'exprime ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour tous mes enseignants.

Je remercie également toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous.

TABLE DES MATIERES

Résumé	
Dédicaces	
Remerciements	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	1
Bibliographie.....	3
Chapitre I : Etude bibliographique sur les flavonoïdes	
I. Introduction.....	4
II. Structure chimique	5
III. Classification des flavonoïdes.....	5
IV. Localisation et distribution des flavonoïdes	6
V. Pharmacologie des flavonoïdes.....	6
V.1. La biodisponibilité.....	6
V.2. Pharmacocinétique.....	6
VI. Propriété physico-chimiques des flavonoïdes.....	7
VI.1. La solubilité des flavonoïdes.....	7
VI.2. Absorption des rayonnements UV.....	7
VII. Propriétés biologiques.....	8
VII.1. Propriétés antioxydante et antiradicalaire	8
VII.2. Propriétés chélatrices des ions métalliques	10
VII.3. Propriétés antibactériennes.....	11
VII.4. Propriétés anticancéreuses	11
VII.5. Propriétés anti inflammatoires.....	12
VII.6. Propriétés antivirales	12
VII.7. Propriétés antiallergiques	13
VII.8. Propriétés anti-ulcère.....	13
Bibliographie.....	14

CHAPITRE II: Les méthodes de la chimie quantique

I.	Introduction.....	16
II.	Equation de Schrödinger pour un système poly électronique.....	16
III.	Méthodes de Hartree-Fock.....	18
IV.	Méthodes Semi empiriques.....	19
V.	Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	20
V.1.	Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)	21
V.2.	Les équations de Kohn-Sham (KS)	21
V.3.	Différents types de fonctionnelles	22
VI.	Méthodes de solvation.....	23
VI. 1.	Modèle PCM (Polarized continuum model)	23
	Bibliographie.....	25

CHAPITRE III : Résultats et discussions

I.	Introduction.....	27
II.	Méthodes de calculs	29
III.	Relation structure-activité antioxydante des flavonoïdes.....	29
III.1.	Etude de la série1.....	31
III.2.	Etude de la série2.....	37
IV.	Etude des propriétés QSAR des dérivés de flavane et de flavone.....	41
IV.1.	Introduction.....	41
VI.2.	Les paramètres amphiphiliques.....	41
a.	La polarisabilité.....	41
b.	Volume et surface moléculaire.....	42
c.	Réfractivité molaire.....	42
d.	Energie d'hydratation.....	42
e.	L'hydrophobicité.....	43
VI.3.	Règle des 5 (règles de Lipinski)	44
IV.4.	Etude des propriétés QSAR des dérivés de flavanone et de flavone.....	44
	Bibliographie.....	48
	Conclusion générale.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

AH : Accepteur de proton

ATP : Adénosine triphosphate

AMP : Adénosine-mono phosphate

B3LYP : Fonctionnelle hybride Becke à 3 paramètres, la corrélation Lee, Yang et Par (LYP)

°C : Degré Celsius

CLOA : Combinaison linéaire d'orbitales atomiques

DFT : Density Functional Theory

DH : Donneur de proton

EH : Hydration Energy (Energie d'hydratation)

E_{HOMO} : Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital (Energie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée)

E_{LUMO} : Energy of the Lowest Occupied Molecular Orbital (Energie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante)

ΔE : Différence entre E_{HOMO} et E_{LUMO} (gap)

HF : Hartree-Fock

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital (orbite moléculaire la plus haute occupée)

iNOS : Oxyde nitrique synthase inducteur

IP : Ionisation Potential (potentiel d'ionisation)

NO : d'oxyde nitrique

LDA : Local Density Approximation

LDL : Low density lipoprotein (Lipoprotéines de basse densité)

Log P : Lipophile.

LUMO : Lowest Occupied Molecular Orbital (orbite moléculaire la plus basse vacante)

MM : Masse moléculaire

min: Minute

OA: Orbitale Atomique

OM: Orbitale Moléculaire

PAF : Platelet Activating Factor

PCM: Polarizable Continuum Model

pH : Potentiel d'hydrogène

Pol : Polarisabilité

QSAR : Relation Structure-Activité Quantitative

RDN : recouvrement différentiel nul

RM : Réfractivité molaire

SAA : Surface area (approx)

SAG : Surface grille

SCF : Self Consistent Field

μ : Moment dipolaire

u.m.a :unité de masse atomique

UV : Ultraviolet

V : Volume moléculaire

Zpe : Zero point energie

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure 1 : Motif flavane (a) et flavone (b) et numérotation systématique.....	5
Figure 2 : Piégeage des espèces réactives dérivées de l'oxygène (R•) par les flavonoïdes et la formation d'une structure stable.....	9
Figure 3. Critères structuraux essentiels pour avoir une bonne activité antiradicalaire (antioxydante) des flavonoïdes.....	10
Figure 4. Principaux sites impliqués dans la chélation des ions métalliques (Me ⁿ⁺)	11

Chapitre III

Figure 1 : Structure générale des flavonoïdes.....	27
Figure 2 : Critères structuraux essentiels pour avoir une bonne activité antiradicalaire (antioxydante) des flavonoïdes.....	28
Figure 3 : La liaison hydrogène.	42

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I

Tableau 1 : Absorption UV des flavonoïdes dans le méthanol.....	8
---	---

Chapitre III

Tableau 1: Les composés des deux séries considérées.....	30
Tableau 2 : Structures optimisées des composés de la série 1.....	32
Tableau 3 : Energies totales et moments dipolaires calculés pour les composés de la série 1.....	33
Tableau 4 : Energies des orbitales moléculaires frontières et le $g_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta E)$ calculés pour les composés de la série 1.....	33
Tableau 5 : Les orbitales moléculaires HOMO des composés de la série 1.....	36
Tableau 6 : Structures optimisées des composés de la série 2.....	37
Tableau 7 : Energies totales et moments dipolaires calculés pour les composés de la série 2.....	38
Tableau 8 : Energies des orbitales moléculaires frontières et le $g_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta E)$ calculés pour les composés de la série 1.....	38
Tableau 9 : Les orbitales moléculaires HOMO des composés de la série 2.....	40
Tableau 10 : Les paramètres physico-chimiques des flavane et de flavone.....	45
Tableau 11 : Les violations de règle de Lipinski.....	47

Introduction générale

Introduction générale

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne. Leur rôle est essentiel, tant au niveau de la découverte de nouveaux médicaments que du développement de ceux-ci. Les progrès rapides réalisés dans les logiciels et dans le matériel qui les accompagnent fait que la plus part des opérations qui étaient, jadis uniquement, réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires, pour autant qu'ils possèdent les notions élémentaires de mécanique quantique et autres équations qui ont trait aux molécules [1].

La modélisation moléculaire (chimie informatique) est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [2,3]. Cette science 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.

La chimie informatique associée à une représentation infographique des stéréochimies permet 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, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires [4].

La découverte de médicament est un processus long et complexe. Cette discipline peut intervenir à différents niveaux du processus de découverte d'un médicament.

Parmi les techniques de chemo-informatique nous pouvons citer les techniques de QSAR qui consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires.

Les techniques QSAR s'appuient sur le concept postulant que des structures similaires ont des propriétés similaires, plus les molécules sont différentes, plus il est difficile à corréler les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, alors que le contraire est plus aisé [5].

Ces dernières années, nous avons assisté à un regain d'intérêt des consommateurs pour les produits naturels. C'est pour cela que les industriels développent de plus en plus des procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale. Parmi ces

nouveaux composés potentiellement intéressants, les antioxydants, tels que les flavonoïdes, ont été particulièrement étudiés en raison de leur utilisation dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires pour leurs effets bénéfiques pour la santé.

Les flavonoïdes sont des pigments naturels répandus dans tout le règne végétal où ils interviennent comme filtre UV et comme agent de protection contre des organismes pathogènes. Ils sont apportés au niveau de l'organisme grâce à la consommation des fruits, des légumes, des céréales et de boissons.

Les flavonoïdes sont essentiellement connus pour leur action antioxydante. Ils participent à combattre les radicaux libres, ces molécules issues de l'oxygène et de l'azote, mises en cause dans de nombreux processus dégénératifs, accélérant le vieillissement des tissus et cellules. Le stress oxydatif occasionné par ces radicaux libres semble fragiliser la bonne santé de l'organisme. Les défenses naturelles servent à limiter leur effet, mais, parfois, l'organisme ne peut pas se défendre seul, notamment chez les personnes âgées, et nécessite de trouver de nouvelles armes à travers l'alimentation.

La stabilité, la réactivité et les effets physiologiques des flavonoïdes sont couramment reliés à leur famille, la nature de leurs substituants et à leur structure moléculaire (géométrie) [6-8].

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés dans ce travail, à l'étude de deux séries de flavonoïdes (flavone et flavanone) afin de corréler les propriétés physico-chimiques de ces composés à leur activité, en utilisant les méthodes de la chimie quantique.

Après cette introduction générale, le premier chapitre de ce mémoire sera consacré à une recherche bibliographique sur les flavonoïdes.

Dans le deuxième chapitre nous donnerons un aperçu sur les méthodes de la chimie quantique.

Le troisième chapitre présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.

Références

- [1] A.R. Leach, *Molecular Modelling: Principals and Applications*, Addison Wesley Longman Ltd, Edimbourg, Essex, England, 1996.
- [2] A.D. Mighell, V.L. Himes et J.R. Rodgers, *Acta Cryst.* A39, 1983, 737.
- [3] R.Terreux ; Thème « UE6 - Cycle de vie du médicament : Conception rationnelle » université Lyon 1, Faculté de Pharmacie (ISPB) Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique 8 avenue Rockefeller, 36373 Lyon Cedex 08, France.
- [4] S. Belaidi. M. Omari. T. Lanez. et A. Dibi. *J. Soc. Alger. Chim.* 14, 2004 ,27.
- [5] A.G. Maldonado, J. P. Doucet, M. Petitjean, B. T. Fan, *Molecular similarity and diversity in Chemo informatics : form theory to applications.* *Mol Divers*, 10, 2006, 39-79.
- [6] S. A. Van, B. E. Acker, D.-j.Van Den Berg, M. N. Tromp, D. H. Griffioen, W. P .Van. W. J. Bennekom, F.Van Der Vijgh, A. Bast, *Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids.* *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 1996, 331-342.
- [7] Z. Sroka, *Antioxidative and antiradical properties of plant phenolics.* *Z. Naturforsch*, 60, 2005, 833-843.
- [8] C. Aliaga, A. E. Lissi, *Comparison of the free radical scavenger activities of quercetin and rutin an experimental and theoretical study.* *Can. J. Chem.* 82, 2004, 1668-1673.

Chapitre I :
Etude Bibliographique

I. Introduction

Les plantes sont depuis toujours une source essentielle de médicaments. Aujourd'hui encore une majorité de la population mondiale, plus particulièrement dans les pays en voie de développement, se soigne uniquement avec des remèdes traditionnels à base de plantes. De l'aspirine au taxol, l'industrie pharmaceutique moderne elle-même s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux pour trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologique inédites [1].

Dans ce but, l'investigation des plantes représente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances ou de nouveaux "lead compounds", si l'on considère que chacune de ces plantes peut contenir des centaines, voire des milliers de métabolites secondaires [2]. Cette source semble inépuisable puisque seule une petite partie des 400'000 espèces végétales connues ont été étudiées sur les plans phytochimique et pharmacologique [1].

Les flavonoïdes désignent une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols [1]. Ils sont considérés comme les pigments quasiment universels des végétaux.

Le nom flavonoïde proviendrait du terme flavedo, désignant la couche externe des écorces d'orange [2], cependant d'autres auteurs supposaient que le terme flavonoïde a été plutôt prêté du flavus ; (flavus=jaune) [3].

Les flavonoïdes ont été isolés par le scientifique E.Chervreul en 1814, mais ont été réellement découverts qu'en 1930 par Albert Szent-Györgyui, désignés sous le nom de vitamine P, en raison de leur efficacité à normaliser la perméabilité des vaisseaux sanguins, cette dénomination fut abandonnée lorsqu'on se rendit compte que ces substances ne correspondaient pas à la définition officielle des vitamines, il devient clair que ces substances appartiennent aux flavonoïdes [4].

II. Structure chimique

Les flavonoïdes ont tous la même structure chimique de base, de ce fait, présentent le même élément structural. Ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux cycles aromatiques (A) et (B), qui sont reliés entre eux par une chaîne, en formant ainsi l'hétérocycle (C), (noyau 2-phényl-1-benzopyrane) (figure 1) [5]. Leur structure chimique commune est le motif flavone dérivant lui-même du motif flavane.

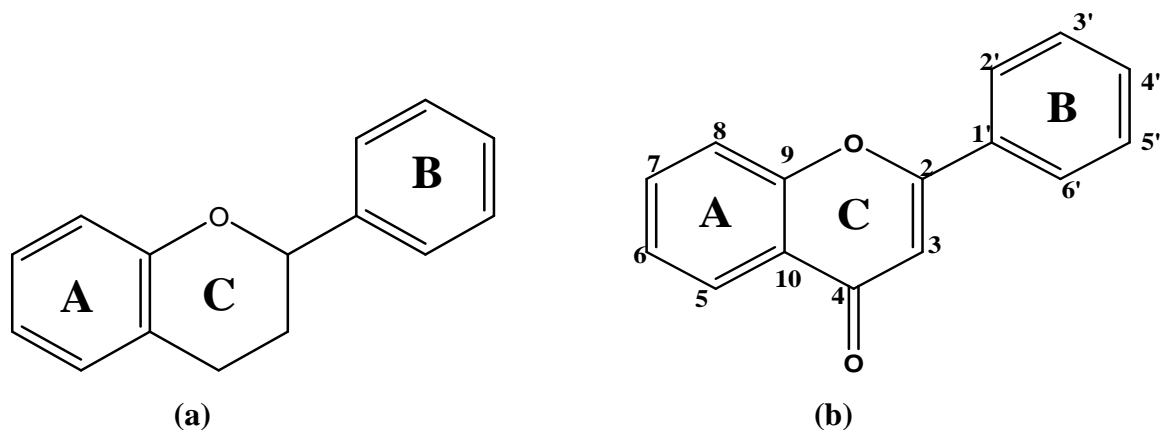


Figure 1. Motif flavane (a) et flavone (b) et numérotation systématique.

III. Classification des flavonoïdes

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C [6], 14 groupes différents ont été identifiés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés: flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, anthocyanidines [7].

Par ailleurs, selon le degré d'hybridation des carbones de la chaîne en C-3 et le mécanisme de cyclisation de cette chaîne, on distingue d'autres squelettes flavoniques telles que les chalcones, les dihydrochalcones et les auronnes.

IV. Localisation et distribution des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent une large répartition dans le monde végétal. Ils sont largement abondants dans les légumes feuillés (salade, choux, épinards, etc.), ainsi que dans les téguments externes des fruits. On les trouve principalement dans les agrumes : citrons, orange, pamplemousses et dans une moindre mesure : abricots, cerises, mûres, raisins, papayes, tomates et sarrasin. On en trouve également en quantité importante dans nombreuses plantes médicinales et très spécifiquement dans les herbes aromatiques comme le thym, le persil, le romarin et le céleri [10].

V. Pharmacologie des flavonoïdes

V.1. La biodisponibilité

Les études réalisées montrent que la biodisponibilité dépend de trois facteurs essentiels : La capacité de transport à travers la bordure en brosse des cellules d'entérocytes, l'intensité de la sécrétion intestinale des flavonoïdes conjugués vers la lumière intestinale et vers le sang et enfin la capacité de la sécrétion biliaire [14].

Les flavonoïdes présentent une faible biodisponibilité avec une élimination lente qui diffère d'un flavonoïde à l'autre. La quercétine par exemple présente un temps de demi-vie d'absorption de 52 min, de distribution de 228 min et d'élimination de 1008 min [15].

V.2. Pharmacocinétique

Seuls les flavonoïdes sous forme de génines (ou aglycones) sont susceptibles d'être réabsorbés. L'hydrolyse des liaisons hétérosidiques (reliant la génine à la chaîne sucrée) n'intervient que dans le côlon où les micro-organismes dégradent simultanément les flavonoïdes d'origine alimentaire [10]. Le foie est largement impliqué dans le métabolisme des flavonoïdes réabsorbés [11]. La muqueuse intestinale et le rein interviennent accessoirement dans ce métabolisme. Une fois réabsorbés, les flavonoïdes vont influencer plusieurs fonctions biologiques dont la synthèse protéique, la différenciation de la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, apportant des effets bénéfiques dans différentes pathologies chez l'être humain.

VI. Propriété physico-chimiques des flavonoïdes

VI.1. La solubilité des flavonoïdes

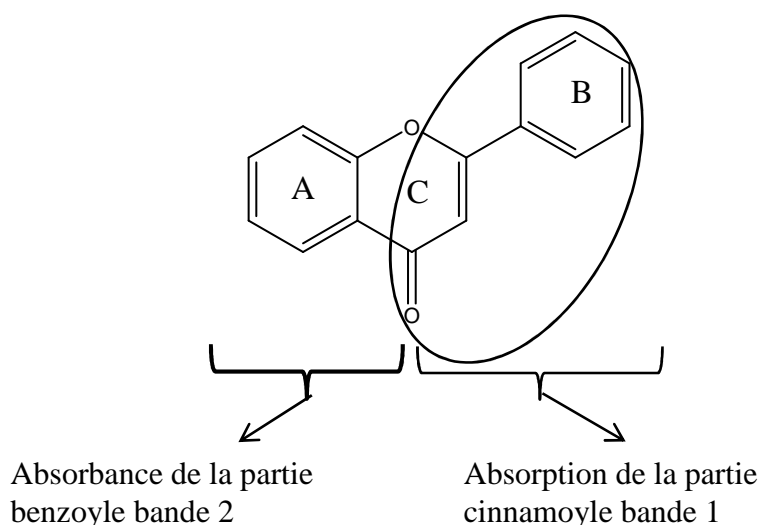
La solubilité des flavonoïdes dépend, en grande partie, de la nature et le nombre de substituants : plus le nombre de groupement hydroxyle libre est élevé, plus ils sont solubles dans les solvants polaires et vis-versa [12].

La solubilité des flavonols aglycones dans l'eau est en général très faible [13]. La solubilité des flavonoïdes dans l'eau et dans des solvants très apolaires dépendante du pH . En effet, à un pH=1.5, la solubilité de la naringénine est 25 mg/L, alors qu'à un pH=8 la solubilité est quatre fois plus élevée. D'autre part, les solubilités de la naringine et de la quercétine dans l'eau à 20°C sont respectivement de l'ordre de 125 mg/L et 0,5 g/L.

Selon Saidman et col. [14], le facteur principal influençant la solubilité de la flavone est sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec le solvant (H₂O).

VI.2. Absorption des rayonnements UV

L'action des flavonoïdes dans les plantes résulte en partie de leur effet filtre et de leur forte absorption dans le domaine UV du spectre [24]. Les spectres UV des flavonoïdes exhibent deux bandes d'absorption principales dans la région 240-400 nm. La bande I (300-395 nm) est considérée comme étant associée à l'absorption de la partie cinnamoyle (noyau B) du flavonoïde et la bande II (240-280 nm) à celle de la partie benzoyle comme l'indique le schéma suivant :



Le tableau 1, donne l'intervalle du maximum d'absorption des deux bandes en milieu méthanolique pour quelques types de flavonoïdes [16].

Tableau 1. Absorption UV des flavonoïdes dans le méthanol.

Type de compos flavonique	Bande 1	Bande 2
Flavone	310-350	250-280
Flavonol	330-385	250-280
Flavanone	300-310	275-295
isoflavone	310-330	245-275

Le maximum d'absorption d'une telle ou telle bande dépend du nombre et de la position des groupements hydroxyles ou méthoxyles sur le squelette flavonique.

L'augmentation du nombre de groupements hydroxyles fait déplacer le maximum d'absorption vers des longueurs d'onde plus élevées, par contre la substitution des groupements hydroxyles par des groupements méthoxyles ou glycosyles fait déplacer ce maximum vers des longueurs d'onde plus faibles.

VII. Propriétés biologiques

VII.1. Propriétés antioxydante et antiradicalaire

Les flavonoides possèdent une forte activité antioxydante qui est le principe de plusieurs activités biologiques douées par ces molécules [29].

L'activité du piégeage des radicaux libres est l'un des mécanismes importants de l'activité antioxydante.

Les flavonoïdes sont capables de piéger les radicaux libres en formant des radicaux flavoxyles moins réactifs, cette capacité peut être expliquée par leur propriété de donation d'un atome d'hydrogène à partir de leur groupement hydroxyle selon la réaction représentée ci-dessous :



Cette réaction de piégeage donne une molécule stable (RH) et un radical flavoxyyle (FLO•) ce dernier va subir un changement de structure; redistribution des électrons impaires sur le noyau aromatique pour donner des molécules de faible réactivité par rapport aux R•; en

outre les radicaux flavoxyles peuvent interagir entre eux pour former des composés non réactifs.

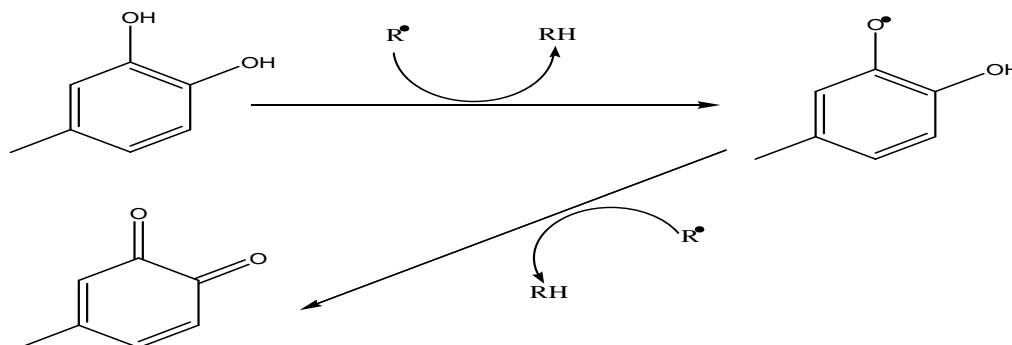
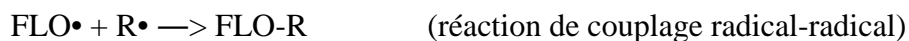


Figure 2. Piégeage des espèces réactives dérivées de l'oxygène (R•) par les flavonoïdes et la formation d'une structure stable [31].

De nombreuses études ont établi des relations entre les structures chimiques des flavonoïdes et leur pouvoir piègeur (scavenger) des radicaux libres. Ces travaux ont pu conclure que les composés les plus actifs sont ceux qui combinent les critères suivants :

-La structure ortho-dihydroxy sur le cycle B (groupement catéchol) confère la stabilité au radical flavonoxy et participe à la délocalisation des électrons.

-La double liaison C2=C3 en conjugaison avec la fonction 4-oxo sur le cycle C augmente la capacité radical scavenger des flavonoïdes.

-La présence du groupe 3-OH en combinaison avec la double liaison C2=C3 augmente également la capacité radicale scavenger des flavonoïdes (la substitution du groupement 3-OH conduit à la réduction de l'activité anti-oxydante).

A titre d'exemple ; la quercétine et la myricétine répondent à tous ces critères nécessaires pour avoir une activité antiradicalaire efficace et importante.

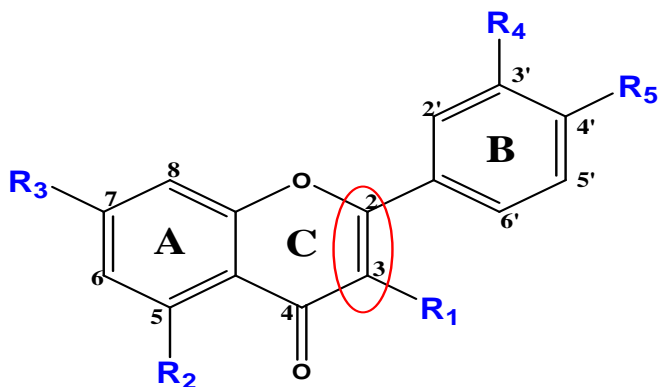


Figure 3. Critères structuraux essentiels pour avoir une bonne activité antiradicalaire (antioxydante) des flavonoïdes

VII.2. Propriétés chélatrices des ions métalliques

Les ions métalliques sont nécessaires pour le fonctionnement des processus biochimiques et physiologiques cellulaires, mais dans certains cas et lorsque leur mécanisme d'action n'est pas bien contrôlé ces mêmes ions peuvent être à l'origine d'une peroxydation lipidique, un stress oxydatif, ou une blessure des tissus [18].

Grâce à leur structure chimique spécifique, les flavonoïdes peuvent facilement chélater les ions métalliques en créant des composés complexes inactifs.

La chélation des ions métalliques nécessite trois sites principaux :

- Site situé entre le groupe 3' OH et le groupe 4' OH du cycle B ;
- Site situé entre le groupe 3OH et 4 C=O de l'hétérocycle C ;
- Site situé entre le groupe 5OH du cycle A et le groupe 4C=O de l'hétérocycle C .

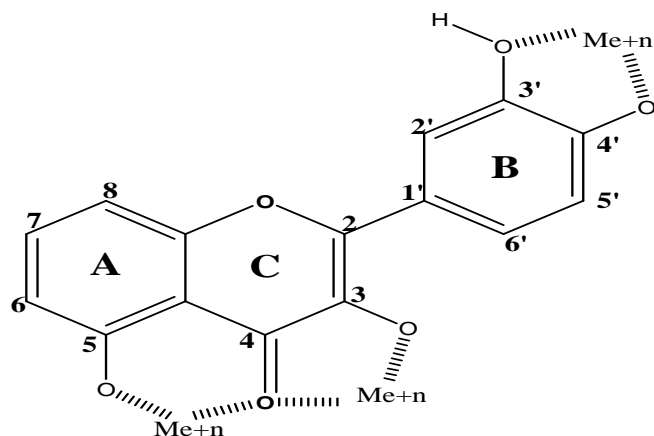


Figure 4. Principaux sites impliqués dans la chélation des ions métalliques (Me⁺ⁿ).

VII.3. Propriétés antibactériennes

La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques. La prescription à grande échelle et parfois inappropriée de ces agents a entraîné la sélection de souches multirésistantes d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration de nouveaux médicaments à base des plantes, sous forme de métabolites secondaires dont les composés phénoliques, sont toujours utilisés dans l'industrie alimentaire et cosmétique et comme agents antimicrobiens en médecine populaire.

Les flavonoïdes sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes. Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les protéases et les carbohydrases) ou d'autres interactions pour inactiver les adhésines microbiennes, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire [19].

VII.4. Propriétés anticancéreuses

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformations pouvant se dérouler pendant plusieurs années, donc la cancérogénèse est un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et finalement à un stade précoce de cancer [20]. Des recherches expérimentales suggèrent que les flavonoïdes sont parmi les substances susceptibles de retarder voire d'empêcher l'apparition de certains cancers, tout en réduisant d'une manière spécifique les risques d'en avoir chez les sujets humains.

Des études montrent que certains flavonoïdes particulièrement ; lutéoline, quercétine,

Kaempférol, apigénine, taxifoline inhibent d'une façon marquée la lipogenèse des cellules cancéreuses, d'autres flavonoïdes sont plutôt capables d'induire l'apoptose.

La quercétine et la rutine sont les deux flavonoïdes les plus conseillés pour prévenir l'apparition du cancer de l'appareil gastro-intestinal tandis que l'apigénine avec la quercétine ont la capacité à inhiber la phase de métastase.

VII.5. Propriétés anti inflammatoires

Une inflammation par définition est une réaction de défense immunitaire stéréotypée du corps à une agression (infection, brûlure, allergie...) qui se manifeste par une rougeur, un gonflement, une sensation de chaleur, une douleur qui semble pulser.

Au cours de l'inflammation, des produits bactériens déclenchent la production d'une grande quantité d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages et d'autres cellules sous l'action d'oxyde nitrique synthase inducteur (iNOS), bien que la libération de (NO) est très importante pour maintenir la dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation) mais des fortes concentrations peuvent conduire aux dommages oxydatifs [4], car une fois que le NO est formé il se peut qu'il va réagir avec l'anion superoxyde conduisant à la formation de peroxynitrite qui provoque l'endommagement des macromolécules cellulaires. Cependant une production en excès de NO durant une inflammation chronique résulte au développement du cancer [21-22].

VII.6. Propriétés antivirales

La stratégie de recherche d'un composé antiviral consiste à mesurer la réduction de l'infection virale des cellules en culture, une substance peut agir à différents niveaux du cycle viral :

- au niveau de l'adsorption du virus sur la cellule hôte ;
- au niveau de la pénétration du virus dans la cellule hôte ;
- au niveau-là de répllication du virus et la synthèse des protéines virales ;
- au niveau de l'assemblage et de la sortie du virus hors de la cellule hôte.

L'activité antivirale des flavonoïdes contre HIV peut être liée directement par leurs effets sur les enzymes responsables de son répllication (HIV-1 reverse transcriptase ou HIV-1

intégrase) par ailleurs d'autres flavonoïdes montraient une activité antivirale contre le virus d'influenza, HIV-1, HIV-2 [23]. Quercétine, apigénine, catéchine et hespéridine sont parmi les flavonoïdes caractérisés par leurs propriétés antivirales contre onze types de virus. Les flavonoïdes aglycones pourvus d'un groupement hydroxyle libre en C3 ont montré une bonne activité antivirale, les flavanes sont généralement plus efficaces que les flavones et les flavanones contre HIV-1 et HIV-2 [24].

VII.7. Propriétés antiallergiques

Ces effets antiallergiques sont attribués à l'influence des flavonoïdes sur la production de l'histamine. En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes, telles que l'AMP cyclique phosphodiesterase et ATPase Ca²⁺ dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des monocytes et des basophiles. Par exemple, l'ATPase Ca²⁺ dépendante dégrade l'ATP produisant ainsi de l'énergie afin de faciliter l'absorption du calcium par les membranes cellulaires, ce qui favorise la libération de l'histamine stockée dans les vésicules. En inactivant cette enzyme, la quercétine a montré un potentiel d'action supérieur à celui du cromoglycate de sodium utilisé comme médicament en empêchant la libération de l'histamine et d'autres substances endogènes qui causent l'asthme [1].

VII.8. Propriétés anti-ulcère

Dans des expériences réalisées sur des rats, il a été démontré que la quercétine et la naringénine jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection des cellules gastriques. Il a été suggéré que la quercétine exerce son activité via un mécanisme complexe impliquant la production du mucus, le piégeage des radicaux libres et également l'inhibition de la production leucotriènes [41].

D'autres études ont permis d'établir une relation étroite entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kaempférol, et la production de PAF (Platelet Activating Factor) qui est un agent ulcérogène potentiel. En effet, il s'est avéré que la réduction des dommages gastro-intestinaux est due probablement à l'inhibition du PAF par ces flavonoïdes.

Bibliographie

- [1] A. Marfak, (2003), Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Etude de Leur Réactivité avec Les Radicaux issus des Alcools : Formation de depsides. Thèse de doctorat. Université de LIMOGES.
- [2] G. Piquemal,(2008) ,Les flavonoïdes (en ligne) : http://www.detoursante.com/index.php?Option=com_content&view=article&id=166&Itemid=215.
- [3] A. Karaali, D. Boyacioğlu, G. Günez et B. Özçelik , (2004) , Flavonoids in fruit and Vegetables : their impact on food quality, nutrition and health–STREP or CA. European commission's the 6th framework programme for research. Istanbul technical university. Turkey.
- [4] R. J. Nijveldt, E. Van Nood, D. E. C .Van Hoorn, P. G. Boelens, K. Van Norren et P. A. M. Van Leeuwen , Flavonoids : a review of probable mechanisms of action and potential applications. American journal of clinical nutrition, 74, 2001, 418-425.
- [5] J.W. Erdman, J. D. Balentine, L. Arab, G. Beecher, J.T. Dwyer, J.Folts , Harnly, J. P.Hollman, C.L. Keen, G. Mazza , M .Messina, A .Scalbert , J. Vita , G. Williamson et J. Burrowes . Flavonoids and heart health: Proceeding of the ILSI North America flavonoids workshop, may 31-june 1, 2005, Washington. Journal of Nutrition, 137, 2007, 718-737.
- [6] P.G. Pietta, Flavonoids as antioxidants. Journal of natural products, 63, 2000, 1035-1042.
- [7] E.K. Heim, A.R. Tagliaferro, D.J. Bobilya, Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. The Journal of Nutritional Biochemistry,13, 2001, 572-584.
- [8] C. Remy, C. Manach, O .Texier, and F . Regeat, Intérêt nutritionnel des flavonoïdes. Med. Nutr. 32, 1996 , 17-27.
- [9] C. Vanessa, M. Christine, B. Catherine, C. Nicole, The splanchnic metabolism of flavonoids highly differed according to the nature of compound. Am J Physiol. 284, 2003, G980- 988.
- [10] V.D . Bokkenheuser, C.H . Shackleton, J .Winter, Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal Bacteroides from humans. Biochem. J. 248, 1987, 953.
- [11] T.Walle, Absorption and metabolism of flavonoids. Free Radic Biol. Med. 36, 2004, 829-37.
- [12] J. B. Harbone, T. J Mabry, et H. Mabry, (1975), Solubility of naringin in water. London, Solubility of naringin in water.

- [13] K . Saito, M. Kobayashi, Z. Gong, Y. Tanaka, et M. Yamazaki, "Direct evidence for anthocyanidin synthase as a 2-oxoglutaratedependent oxygenase: Molecular cloning and functional expression of cDNA from a red forma of *Perilla frutescens*." *Plant Journal*, 17, 1987, 181-189.
- [14] E. Saidman, A. Yurquina, R. Rudyk, M. Molina, F. H. Ferretti, "A theoretical and experimental study on the solubility, dissolution rate, structure and dipolar moment of flavone in ethanol." *Journal of Molecular Structure, THEOCHEM*, 585, 2002, 1-13.
- [15] J. B. Harborne, C. A. Williams, *Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry*, 55, 2000, 481-504.
- [16] J. Harborne, *Methods in Plant Biochemistry. Academic Press: Plant Phenolics*, 1, 1989,
- [17] A . Saija, M . Scalese, M . Lanza, D . Marzullo, F . Bonina, F .Castelli , *Flavonoids as antioxydant agents importance of their interaction with biomembranes .Free radical biology & medicine*, 19, 1995, 481-486.
- [18] A. K. Tiqwari, *Imbalance in antioxidant defence and human diseases : Multiple approach of natural antioxidants therapy. Current science*, 81, 2001, 1179-1181.
- [19] M. M. Cowan 1999. *Plant products as antimicrobial agents. Clinical microbiology reviews*,12, 1999, 564-570.
- [20] J. Pincemail, M. Meurisse, R. L. Imet et J. O. Defraigne, *Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. Vaisseaux, cœur, poumons*, 4, 1999, 4.
- [21] T. H. Tsai, P. G .Tsai et S. C. Ho, *Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used species. Journal of food science*. 70, 2004, C93-C97.
- [22] H. P. Kim, K. H. Son, H. W Chang et S. S. Kang, *Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mecanisms. Journal of Pharmacological Sciences*, 96, 2004, 229-245.
- [23] W. Bylka, I. Mathawska et N. A. Pilewski, *Natural flavonoid as antimicrobial agents. Journal of the American Nutraceutical Association*, 7, 2004, 24-26.
- [24] A. R .Tapas, D. M. Sakarkar et R. B. Kakde, *Flavonoids as nutraceuticals. Topical journal of pharmaceutical research*, 7, 2008, 1089-1099.
- [25] G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A .Izzo, F. Capasso, *Rev. Life Sci*. 65, 1999, 337-53.

Chapitre II :
Les méthodes de la chimie
quantique

I. Introduction

Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée.

On distingue généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Les méthodes non empiriques (ou ab initio), les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques, basées sur l'équation de Schrödinger dont la résolution vise à déterminer la fonction d'onde du système étudié. Dans ce cas, la fonction d'onde détermine complètement les propriétés du système étudié.
- La méthode dite de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et elle est actuellement très utilisée dans les calculs.

Dans ce qui suit, nous allons donner un aperçu sur les deux méthodes Hartree Fock et semi empirique et nous détaillerons la méthode que nous avons utilisée dans notre étude théorique à savoir la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour Density Functional Theory).

II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique

L'équation de Schrödinger [1] d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

$$H\Psi = E\Psi \tag{1}$$

E est l'énergie totale du système et H représente l'hamiltonien.

Ψ est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons.

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) l'opérateur hamiltonien s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \tag{2}$$

$$\hat{T}_E(r) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i \quad \text{Opérateur énergie cinétique électronique.}$$

$$\hat{T}_N(R) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2 M_K} \Delta_K \quad \text{Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux de masse } M_K.$$

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad \text{Opérateur d'attraction électron - noyau.}$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Opérateur de répulsion électron - électron.}$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad \text{Opérateur de répulsion noyau - noyau.}$$

$$\Delta_i : \text{opérateur Laplacien du } i^{\text{ième}} \text{ électrons est tel que : } \Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2},$$

Z_K, Z_L représentent les charges du $K^{\text{ième}}$ et $L^{\text{ième}}$ noyau.

r_{iK}, r_{ij} et r_{KL} caractérisent respectivement la distance entre l'électron i et le noyau K , la distance entre les deux électrons i et j et enfin la distance entre les noyaux K et L .

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- L'approximation non relativiste, qui consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.
- L'approximation de Born - Oppenheimer [2], basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci est dû à la masse beaucoup plus faible des électrons. Sur ce fait on peut considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux figés.

Dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule $\Psi(r, R)$ s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques $\Psi_{el}(r, R)$ par des fonctions nucléaires $\Psi_N(R)$:

$$\Psi(r, R) = \Psi_{el}(r, R) \Psi_N(R) \tag{3}$$

r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Le problème se réduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique:

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (4)$$

E_{el} est l'énergie électronique et \hat{H}_{el} est l'hamiltonien électronique donné par:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (5)$$

A cause du terme de répulsion électronique $\hat{V}_{EE}(r)$, La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes simples tels que l'hydrogène et les systèmes hydrogénéoïdes.

III. Les méthodes de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock [3, 4] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien (5) en utilisant une fonction d'onde Ψ écrite sous forme d'un déterminant de Slater [5]. La fonction d'onde est obtenue en partant de n'importe quel déterminant de Slater d'essai construit à partir de n spin orbitales (les n spin orbitales proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β).

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_m \right| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (7)$$

H_{el} représente l'hamiltonien du système.

Les équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit à base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock. Pour simplifier les équations Hartree-Fock, Roothaan a remplacé chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation CLOA (Combinaison linéaire d'orbitales atomiques)[6], donnée par la relation suivante :

$$\phi_k = \sum_{t=1}^N C_{tk} \varphi_t \quad (8)$$

L'introduction de cette approximation conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (9)$$

F est la matrice de Fock, e_k est l'énergie de l'OM ϕ_k et S est la matrice des intégrales de recouvrement.

La résolution du système séculaire (9), aboutit aux énergies e_k et aux coefficients C_{tk} des OM Φ_k .

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock (E_{HF}) appelée énergie de corrélation électronique [7] ; donné par :

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (10)$$

La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [8] et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...)[9].

IV. Les méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques [10]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût

des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.
- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.
- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [12], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que:

$$\int \varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i = \int \varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i \delta_{rs} \quad (11)$$

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

L'application du RDN donne trois niveaux d'approximation:

- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [13].
- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [14].
- L'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [15], qui consiste à négliger toutes les intégrales dans lesquelles intervient le recouvrement différentiel de deux orbitales atomiques appartenant à deux atomes différents.

V. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction $F[f]$ à toute fonction f . En d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [16, 17] qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique $\rho(r)$.

La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des N électrons dans le volume élémentaire dr et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégré sur les coordonnées des N-1 électrons, donnée par l'équation (12):

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad (12)$$

Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn [18].

V.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)

« La densité électronique $\rho(r)$ détermine le potentiel extérieur $V_{ext}(r)$ » Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque.

« Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système » Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur $v(r)$ est celle qui minimise cette énergie.

V.2. Les équations de Kohn-Sham (KS)

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel. Dans ces conditions, Kohn et Sham (1965) [19] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit:

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (13)$$

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ devient:

$$E[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{XC}[\rho(r)] \quad (14)$$

$$\text{Avec: } E_{XC}[\rho(r)] = [T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]] + [V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]] \quad (15)$$

Cette équation contient en particulier la différence en énergie cinétique des systèmes en interaction et sans interaction.

La résolution des équations de Kohn-Sham se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) et aboutit à l'énergie électronique totale du système.

Bien que les équations de Kohn-Sham soient semblables aux équations de Hartree-Fock, elles sont en réalité sans véritable point commun. En effet la description mathématique de la corrélation électronique n'est pas la même pour ces deux méthodes. Dans les méthodes *ab initio* il faut passer à des méthodes post-HF pour inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation, alors que dans la méthode DFT la corrélation est incluse dans l'énergie obtenue. Au plan pratique, la prise en compte de la corrélation électronique dans la DFT ne conduit pas à une augmentation considérable du temps de calcul comme c'est le cas dans les théories de type post Hartree-Fock [20].

Le véritable problème dans l'utilisation de la DFT est de trouver une bonne approximation de la fonctionnelle E_{xc} qui, bien qu'universelle est inconnue. On sait simplement qu'elle dépend du «trou d'échange corrélation» qui n'est autre que la zone de déplétion créée autour de l'électron par un autre électron du fait du respect du principe de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion de Coulomb qui empêche deux électrons de se trouver au même point de l'espace.

V.3. Différents types de fonctionnelles

En pratique on distingue trois grandes familles de fonctionnelles d'échange et de corrélation [21] :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation) [22] basées sur le modèle du gaz uniforme d'électrons. Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin α et une contribution des électrons de spin β .

- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction

utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86 [23] (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke [24] (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof) [25]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91[26] et LYP [27] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [24] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction [28].

- Les fonctionnelles de type hybride combinant une partie de l'énergie d'échange HF et des fonctionnelles de la densité. Nous citerons ici les fonctionnelles très connues comme B3LYP [26] avec 20 % d'échange Hartree-Fock, et PBE0 [27] avec 25 % d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnelles hybrides a été développée par différents groupes ; elles sont dites à séparation de portée (Range-Separated Hybrids, RSH) [28]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnelles ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

VI. Méthodes de solvation

La possibilité d'intégrer les effets du solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets du solvant.

Il existe deux grandes manières de représenter cet environnement : implicite et explicite. La différence fondamentale entre les deux schémas est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière atomique tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique.

VI. 1. Modèle PCM (Polarized continuum model)

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [29] et Onsager [30] sur les effets de solvation sur les molécules polaires. A partir de l'équation de Laplace (ou de

Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le « modèle de la cavité d'Onsager », souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field ».

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple.

Une méthode plus sophistiquée, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [31-34]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrite par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit 'morceau' (tessera).

Bibliographie

- [1] E. Schrödinger, Ann. Physik, 79, 1926, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84, 1927, 457.
- [3] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24, 1928, 89.
- [4] V. Fock, Z. Physik, 61, 1930, 126.
- [5] J. C. Slater, Phys. Rev., 35, 1930, 509, *ibid*, 34, 1959, 1293.
- [6] C. C. J. Roothaan : Rev. Mod. Phys. 23, 1951, 69.
- [7] A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. *Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms*, New Haven, Conn , Yale-University Press, 1970.
- [8] I. Shavitt, *Methods of electronic structure theory*, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.
- [9] C. Möller and M. S. Plesset, Phys. Rev. 46, 1934, 618.
- [10] J. L. Rivail, *Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes*, Inter Editions, Paris, 1989.
- [11] C. J. Cramer, *Essential of Computational Chemistry Theories and models*, John Wiley & Sons, England, 2004.
- [12] R. G. Parr, J. Chem. Phys. 20, 1952, 239.
- [13] J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal , J. Chem. Phys. 43, 1965, S136.
- [14] J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, J. Chem. Phys. 47, 1967, 2026.
- [15] M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99, 1977, 4899.
- [16] a) L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc. 23,1927, 452. b) Fermi, E. Rend. Accad., 1927, 6, 602.
- [17] a) E. Z. Fermi, Phys., 48, 1928, 73; b) E. Z. Fermi, Rend. Accad. 7, 1928, 342.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136, 1964, 864.
- [19] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A, 140, 1965, 1133.
- [20] W. Kutzelnigg, W. Klopper, J. Chem. Phys. 94, 1985, 1991.
- [21] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem. 111, 2007, 10439.

- [22] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* 58, 1980, 1200 . b) T. Ziegler, *Chem. Rev.* 91, 1991, 651.
- [23] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B.* 33, 1986, 8800.
- [24] A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* 38, 1988, 3098.
- [25] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 1996, 3865. b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 78, 1997, 1396.
- [26] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B.* 46, 1992, 6671.
- [27] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* 37, 1988, 785.
- [28] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* 91, 2003, 146401.
- [29] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 2, 1934, 767.
- [30] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 7, 1939, 911.
- [31] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1936, 1486.
- [32] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 55, 1981, 117.
- [33] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 16, 1995, 1449.
- [34] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 94, 1994, 2027.

Chapitre III :
Résultats et discussions

I. Introduction

Les flavonoïdes représentent une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux. Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes, dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones, les anthocyanes et les tanins [1-3].

Les flavonoïdes sont des polyphénols complexes dont la structure est constituée de deux noyaux aromatiques (noyaux A et B) et d'un hétérocycle oxygéné (cycle C) [4].

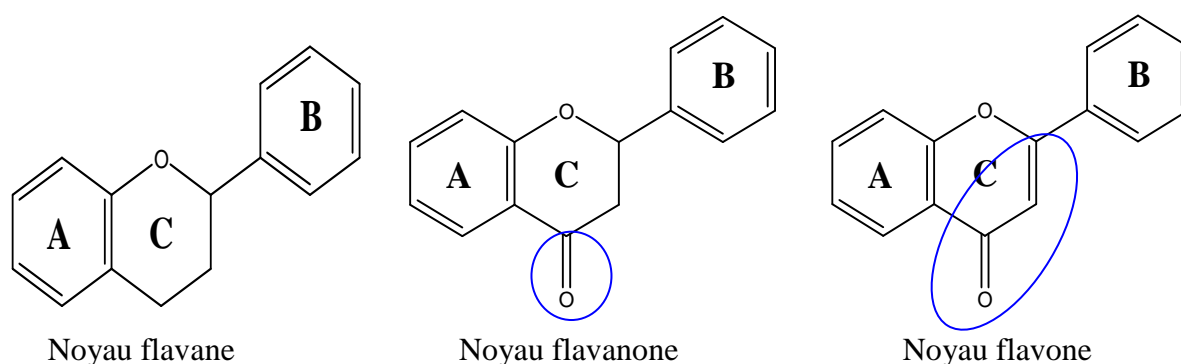


Figure 1. Structure générale des flavonoïdes

Ces dernières années, une importance particulière a été accordée aux propriétés antioxydantes des flavonoïdes [5,6].

De nombreuses études ont établi des relations entre les structures chimiques des flavonoïdes et leur pouvoir piègeur des radicaux libres. Ces travaux ont pu conclure que les composés les plus actifs sont ceux qui combinent les critères suivants [7-9]:

- ✓ La présence d'une fonction catéchol sur le cycle B.

La configuration des hydroxyles du noyau B est le paramètre structural le plus significatif de l'activité antioxydante. Les radicaux phénoxy sont stabilisés par la présence d'un hydroxyle en ortho de celui qui a cédé son atome d'hydrogène. En effet, cette stabilité résulte de la délocalisation de l'électron non apparié et de la formation d'une liaison hydrogène.

- ✓ La présence d'un motif énone dans le cycle C.

La double liaison entre C2 et C3 et la fonction carbonyle en C4 permet une délocalisation électronique stabilisante du radical phénoxy.

- ✓ La présence de groupement hydroxyle en position 3.

La glycosylation ou la méthylation de l'hydroxyle en position 3 des flavonols conduit à une diminution importante de l'activité antioxydante. Cet effet est moins marqué lorsque les autres groupements phénoliques sont substitués. La présence d'un groupement hydroxyle en position 3 renforce donc les propriétés antioxydantes dans le cas où le cycle C est insaturé.

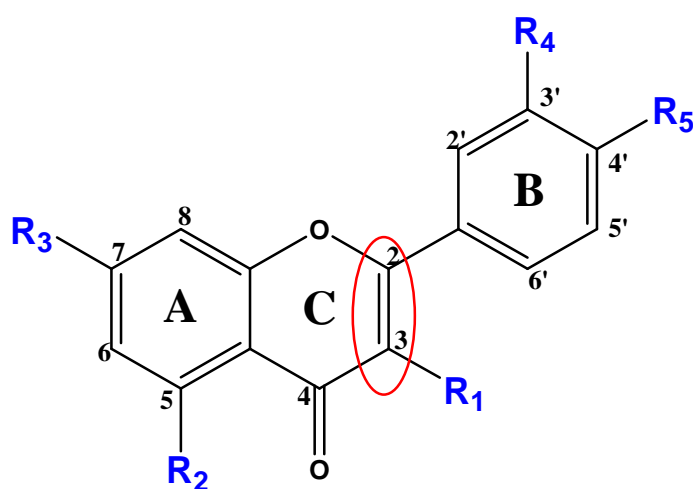


Figure 2. Critères structuraux essentiels pour avoir une bonne activité antiradicalaire (antioxydante) des flavonoïdes

Dans ce contexte se situe le travail réalisé dans ce mémoire, qui concerne une étude théorique de deux séries de flavonoïdes. L'objectif est de corréler et d'expliquer les relations entre les propriétés électroniques et l'activité antioxydante des composés sélectionnés, dont nous mettrons en évidence chacun des critères cités ci-dessus.

Nous étudierons ensuite quelque propriété physico-chimique de ces composés, telles que la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation, la réfraction molaire et le volume moléculaire. Notre but est d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité.

II. Méthodes de calculs

Les résultats de calculs présentés dans ce mémoire sont effectués au moyen de la méthode DFT (de l'anglais : Density Fonctionnal Theory, pour la théorie de la fonctionnelle de la densité en français) en utilisant la chaîne de programme Gaussian 09 [10]. Une optimisation complète de géométrie est effectuée sur toutes les molécules considérées en utilisant la fonctionnelle B3LYP [11] et la base d'orbitale atomique 6-31G. Ces calculs d'optimisation de géométrie sont suivis d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration. Pour modéliser les effets du solvant, nous avons fait appel au modèle PCM (polarizable continuum model) [12]. En outre, nous avons utilisé le logiciel GausView [13] pour visualiser les résultats obtenus, pour dessiner les structures en trois dimensions et les orbitales moléculaires frontières. Les propriétés QSAR ont été calculées par le module « propriété QSAR » au moyen du logiciel HyperChem 8.0.6, en utilisant les géométries préalablement optimisées au niveau B3LYP/6-31G.

III. Relation structure-activité antioxydante des flavonoïdes

Les molécules étudiées dans ce mémoire, sont classées dans deux séries (série 1 pour les flavanones et série 2 pour les flavones) et diffèrent par la nature du substituant et par le site de substitution. Les composés des deux séries, possèdent le même squelette de base la seule différence entre eux est la présence ou non d'une double liaison dans le cycle C entre C2 et C3 (Figure 2).

Nous donnons dans le tableau 1, les différents composés sélectionnés, pour chacun d'eux nous avons précisé la nature des substituants et les sites de substitution.

Tableau1. Les composés des deux séries considérées.

Composés	Nom	Substituants	*Activité antioxydante
Séries 1 (flavanone)			
Composé 1	Flavanone 2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-one	R1=R2= R3=R4=R5=H	-23.0
Composé 2	Narigénine 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	R1=R4=H, R2= R3=R5=OH	47.4
Composé 3	Eriodictyol 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	R1=H, R2= R3= R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	/
Composé 4	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	R1=R2= R3= R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	/
Composé 5	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-methoxy-2,3-dihydrochromen-4-one	R1=OCH ₃ , R2=R3=R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	/
Séries 2 (flavone)			
Composé 6	Flavone 2-phenyl-4H-chromen-4-one	R1=R2= R3=R4=R5=H	-1.5
Composé 7	Apignine 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	R1=R4=H, R2= R3=R5=OH	/
Composé 8	Diosmétine 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	R1=H, R2= R3= R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	/
Composé 9	Quercétine 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one	R1=R2= R3= R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	63.0
Composé 10	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-methoxy-4H-chromen-4-one	R1=OCH ₃ , R2=R3=R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho	/
Composé 11	2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one	R1=R2= R3= R4=R5=OH, R4 et R5 en ortho et méta	/

*Valeurs expérimentales [14]

III.1. Etude de la série1

Rappelons que l'objectif visé par notre travail, est l'étude théorique de la propriété anti oxydante de deux séries de flavonoïdes. A cet effet nous avons jugé utile de considérer l'effet du milieu biologique sur la stabilité des composés sélectionnés. Rappelons que le milieu biologique est constitué de 80 % d'eau, nous avons donc considéré le solvant H₂O (de constante diélectrique $\epsilon = 78.39$) dans notre simulation.

Nous avons effectué une optimisation complète de la géométrie de tous les composés, en utilisant la fonctionnelle B3LYP, combinée avec la base d'orbitale atomique 6-31G, en utilisant la chaine de programmes Gaussian09. Ces géométries ont d'abord été optimisées en phase gazeuse et ensuite ré-optimisées dans le solvant (H₂O) en utilisant le modèle PCM (Polarisable Continuum Model). Un calcul des fréquences des modes normaux de vibration a été effectué sur toutes les structures optimisées au même niveau de calcul afin de confirmer qu'ils correspondent à des minima sur la surface d'énergie potentielle.

Les structures optimisées des composés constituant la série 1 (flavanones) sont regroupées dans le tableau 2. Les résultats des énergies totales et des moments dipolaires sont donnés dans le tableau 3, tandis que les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO (La plus haute orbitale moléculaire occupée) et LUMO (la plus basse orbitale moléculaire vacante) et le gap ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 2. Structures optimisées des composés de la série 1.

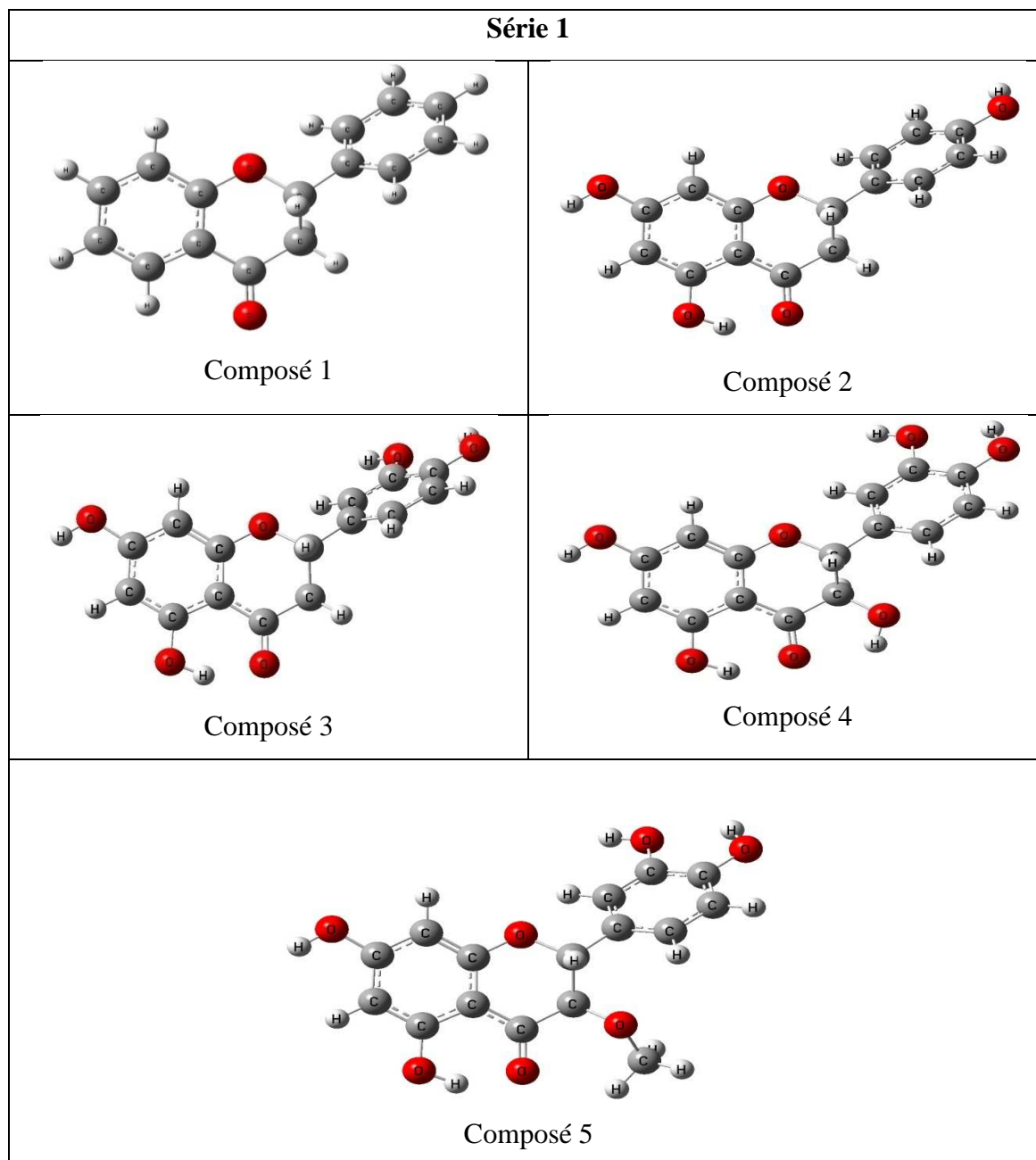


Tableau 3. Energies totales et moments dipolaires calculés pour les composés de la série 1.

Composés	Phase gazeuse		Solvant (H ₂ O)	
	E+zpe (Kcal/mol)	μ (Debye)	E+zpe (Kcal/mol)	μ (Debye)
Composé 1	-457362.31	2.52	-457368.92	2.27
Composé 2	-598913.00	2.50	-598926.00	2.89
Composé 3	-646094.68	2.65	-646109.33	2.97
Composé 4	-693270.74	4.31	-693285.59	4.34
Composé 5	-717907.37	4.66	-717921.82	4.46

Tableau 4. Energies des orbitales moléculaires frontières et le gap_{HOMO-LUMO} (ΔE) calculés pour les composés de la série 1.

Composés	Phase gazeuse			Solvant (H ₂ O)		
	E _{HOMO} (e.V)	E _{LUMO} (e.V)	*ΔE (e.V)	E _{HOMO} (e.V)	E _{LUMO} (e.V)	*ΔE (e.V)
Composé 1	-6.43	-1.74	4.69	-6.49	-1.90	4.59
Composé 2	-6.26	-1.81	4.45	-6.31	-1.91	4.40
Composé 3	-6.04	-1.86	4.54	-6.07	-1.91	4.15
Composé 4	-5.80	-2.24	3.56	-5.75	-2.16	3.59
Composé 5	-5.84	-2.03	3.81	-5.85	-2.04	4.81

* ΔE= |E(LUMO) – E(HOMO)|

Les résultats consignés dans le tableau 3 montrent que les structures optimisées sont influencées par la présence du solvant. En effet, les énergies calculées sont plus basses dans H₂O, indiquant que ces composés sont plus stables en solution qu'en phase gazeuse. A titre d'exemple, l'écart énergétique entre l'état gazeux et l'état solvaté pour le composé 1 est de 6.61 Kcal/mol, et pour le composé 5 cet écart est plus élevé, il vaut 14.45 Kcal/mol.

Nos résultats indiquent que la polarité des composés étudiés dépend du nombre de groupement OH substitué sur le squelette flavanone. Nos calculs en phase gazeuse donnent l'ordre de polarité suivant :

Composé 5 > Composé 4 > Composé 3 > Composé 1 > Composé 2

Nous notons une légère diminution dans la valeur du moment dipolaire (0.02 D) en passant du composé 1 au composé 2. En substituant un OH en ortho de l'hydroxyle du cycle B (passage du composé 2 au composé 3), la polarité augmente de 2.50 D à 2.65 D respectivement. Nous notons la même augmentation dans la polarité du composé 4 (substitué par un OH en position 3 du cycle C) par rapport au composé 3.

Il est important de souligner que cet ordre de polarité reste inchangé en présence de H₂O, cependant les composés étudiés sont plus polaire dans le solvant qu'en phase gazeuse. Cette augmentation dans la polarité est plus prononcée dans le cas du composé 2 et vaut 1.39 D.

Nous avons aussi calculé les énergies des orbitales moléculaires frontières des composés étudiés. Rappelons que l'énergie de la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital : l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) représente la capacité de donner un électron; son énergie est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque nucléophile.

L'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire à fournir pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Selon le théorème de Koopmans [15], le potentiel d'ionisation (IP) est défini comme $I = - E_{\text{HOMO}}$. Le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé. En effet, plus l'énergie de la HOMO est élevée, plus l'énergie d'ionisation est faible, le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement.

Nos résultats montrent que l'énergie de la HOMO augmente avec l'augmentation du nombre de groupement hydroxyles substitués. La molécule 1 étant la référence, elle ne possède aucun groupement OH. En comparaison avec cette dernière, la substitution avec trois groupements OH (deux sur le cycle A et un sur le cycle B) dans le composé 2, fait augmenter la valeur de l'énergie de la HOMO de 0.17 e.V (en phase gazeuse) et de 0.18 (dans H₂O) et de ce fait le pouvoir antioxydant de ce composé. Ce résultat est en bon accord avec les résultats expérimentaux disponibles, qui montrent l'augmentation de l'activité antioxydante en passant du composé 1 au composé 2 (tableau 1)

Nos calculs montrent que la substitution avec un hydroxyle en ortho du OH du cycle B (passage de la molécule 2 à la molécule 3) fait augmenter le pouvoir antioxydant de ce composé (l'énergie de la HOMO augmente de 0.22 e.V en phase gazeuse et 0.24 e.V dans le solvant). Ce résultat est en bon accord avec l'expérience [5-7] et montre que la configuration des hydroxyles du noyau B est un paramètre structural significatif de l'activité antioxydante.

La présence du groupement hydroxyle en position 3 du cycle C fait augmenter aussi la capacité antioxydante de ces composés. En effet nous notons une augmentation de 0.24 e.V (en phase gazeuse)/0.32 e.V (dans H₂O) dans l'énergie de la HOMO du composé 4 en comparaison avec le composé 3.

La méthylation de l'hydroxyle en position 3 des flavanols conduit à une diminution de l'activité antioxydante (une diminution de l'énergie de la HOMO dans le composé 5 par rapport au composé 4). Cette diminution vaut 0.04 e.V en phase gazeuse et 0.1 e.V dans H₂O.

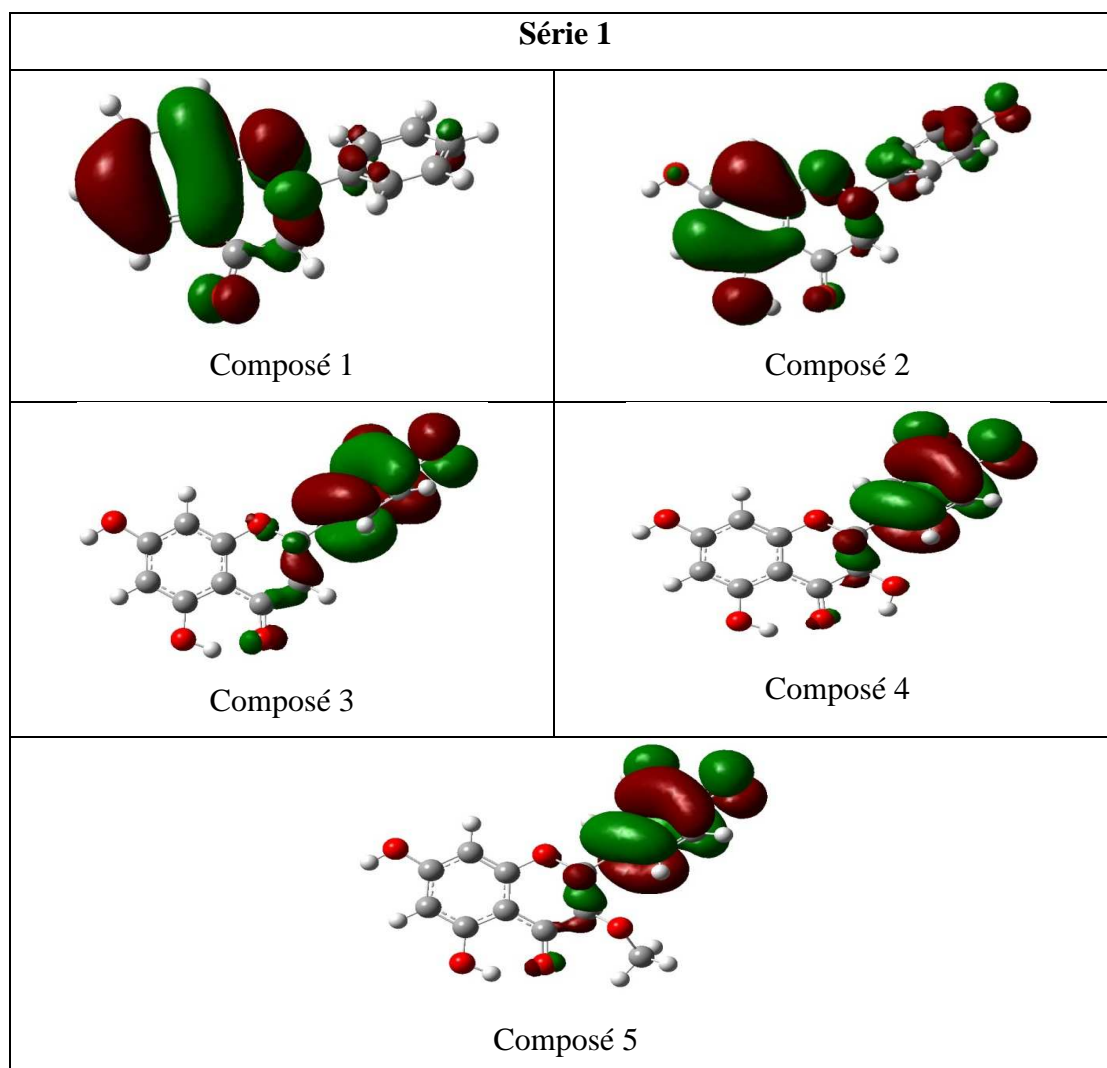
Nous avons aussi considéré un autre paramètre énergétique dans notre étude, à savoir la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO (Gap_{L-H}). Quand l'écart énergétique LUMO-HOMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand ce gap énergétique est faible, un écoulement facile des électrons en découle, ce qui rend la molécule molle et plus réactive, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acide and Base).

D'après les résultats consignés dans le tableau 4, nous notons que le composé 1 présente le gap énergétique le plus élevé en phase gazeuse et dans le solvant, ce composé est le moins réactif de la série.

Le composé 4 est le plus réactif de la série, son gap énergétique est le plus faible quel que soit le milieu considéré.

Nous avons représenté dans le tableau 5, les orbitales moléculaires HOMO des composés de la série 1, calculées au niveau B3LYP/6-31G.

Tableau 5. Les orbitales moléculaires HOMO des composés de la série 1.



Nos résultats montrent que la HOMO du composé 1 est localisée sur les deux cycles A et C avec une très faible densité sur le cycle B. Avec la substitution d'un hydroxyle sur le cycle B dans le composé 2, la HOMO est délocalisée sur tout le squelette moléculaire avec une importante densité sur le cycle B. Dans les composés 3, 4 et 5 substitués avec deux OH en ortho sur le cycle B, nous notons un transfert spectaculaire de la densité de la HOMO sur le cycle B. Ce résultat très important indique que la réactivité de ces composés (3, 4 et 5) est centrée sur le cycle B et montre que la présence d'une fonction catéchol sur le cycle B est le paramètre structural le plus significatif de l'activité antioxydante.

III.2. Étude de la série 2

Nous présentons dans cette partie les résultats obtenus pour les composés de la série 2 (les flavones). Rappelons que la différence entre les composés de cette série par rapport à la première série présentée ci-dessus est la présence d'une double liaison C2 et C3 sur le cycle C.

Les structures optimisées au niveau B3LYP/6-31G sont représentées dans le tableau 6. Dans le tableau 7 nous donnons les résultats des énergies totales et des moments dipolaires des composés flavones en phase gazeuse et dans H₂O. De plus, les énergies des orbitales moléculaires frontières ainsi que le $\text{gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ sont consignés dans le tableau 8.

Tableau 6. Structures optimisées des composés de la série 2.

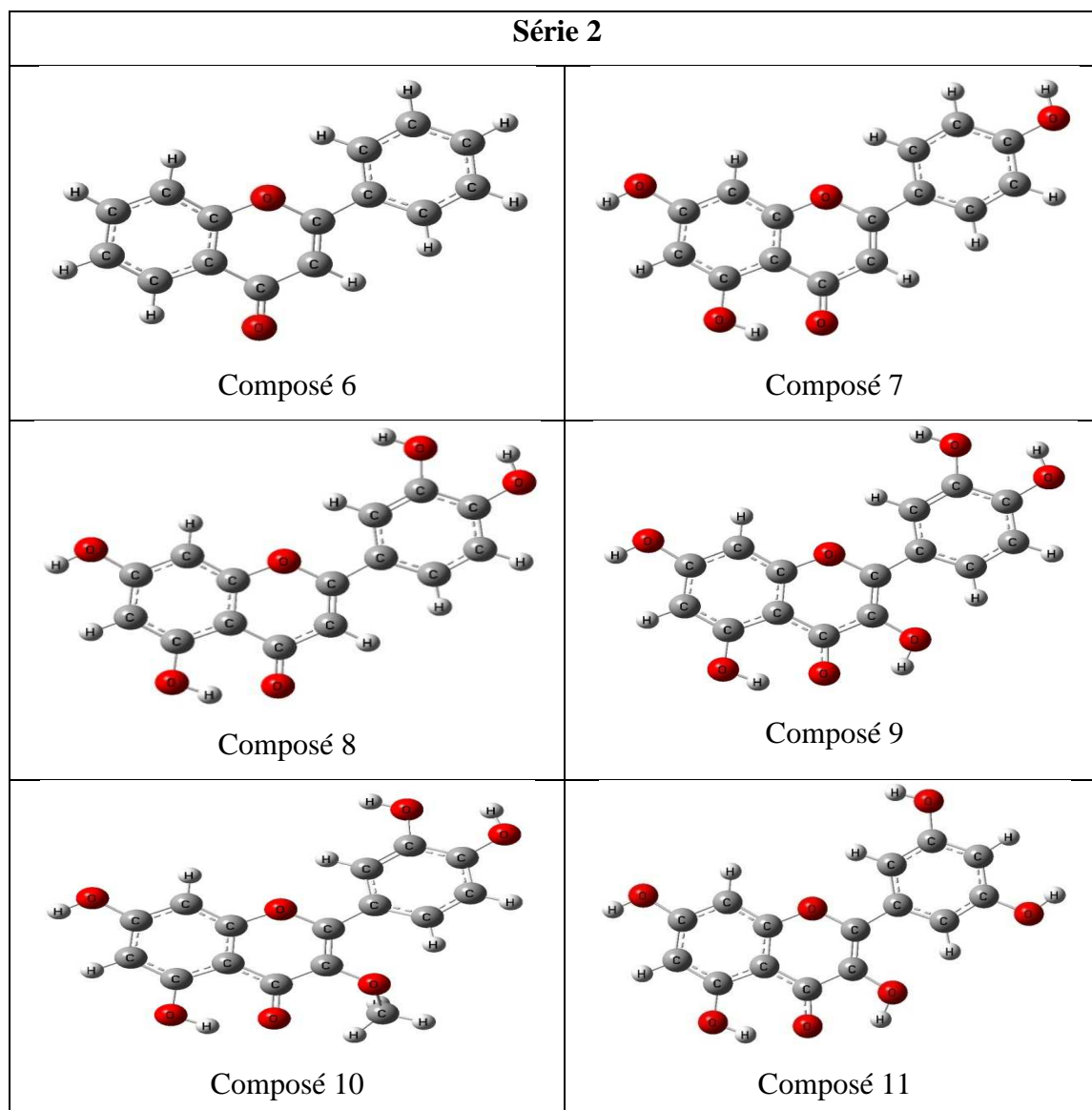


Tableau 7. Energies totales et moments dipolaires calculés pour les composés de la série 2.

Molécules	Phase gazeuse		Solvant (H ₂ O)	
	E+zpe (Kcal/mol)	μ (Debye)	E+zpe (Kcal/mol)	μ (Debye)
Molécule 6	-456622.45	4.27	-456629.33	5.92
Molécule 7	-598174.04	5.15	-598186.80	7.16
Molécule 8	-645355.70	4.86	-645369.62	6.80
Molécule 9	-692537.45	4.62	-692550.41	5.90
Molécule 10	-717169.53	4.90	-717183.16	6.18
Molécule 11	-692534.57	4.92	-692549.14	5.97

Tableau 8. Energies des orbitales moléculaires frontières et le gap_{HOMO-LUMO} (ΔE) calculés pour les composés de la série 2.

Molécules	Phase gazeuse			Solvant (H ₂ O)		
	E _{HOMO} (e.V)	E _{LUMO} (e.V)	*ΔE (e.V)	E _{HOMO} (e.V)	E _{LUMO} (e.V)	*ΔE (e.V)
Molécule 6	-6.42	-1.98	4.44	-6.45	-2.14	4.31
Molécule 7	-6.13	-2.06	4.07	-6.17	-2.16	4.01
Molécule 8	-6.00	-2.12	3.88	-6.04	-2.20	3.85
Molécule 9	-5.71	-2.22	3.49	-5.73	-2.30	3.43
Molécule 10	-5.79	-2.10	3.70	-5.91	-2.21	3.71
Molécule 11	-6.01	-2.32	3.69	-6.05	-2.36	3.68

* ΔE= |E(LUMO) – E(HOMO)|

Les résultats obtenus montrent que les structures des flavones (série 2) sont plus planes que les flavanones (série 1). Ceci assure une meilleure conjugaison le long de tout le squelette moléculaire des flavones et leur confère une meilleure stabilité.

Les flavone sont plus polaires que les flavanones . La présence de la double liaison sur le cycle C améliore donc la conjugaison le long de la molécule, et de ce fait la polarité de ces composés.

Notons aussi que les flavones sont plus polaires dans H₂O par rapport à la phase gazeuse. La plus grande augmentation dans la polarité est relevée pour le composé 7 avec une valeur de 2.01 D.

Les énergies de la HOMO calculées pour les flavones sont supérieures à celles calculées pour les flavanones, en phase gazeuse et dans le solvant. L'augmentation la plus prononcée est notée pour le composé 7 et la plus faible pour le composé 6, et ce quel que soit le milieu considéré. Ce résultat montre que la présence de la double liaison sur le cycle C est un paramètre important de l'activité antioxydante (les flavones ont une activité antioxydante importante comparé aux flavanones).

La comparaison des énergies de la HOMO calculées pour les composés de la série 2 donne les mêmes conclusions que pour la série 1.

L'énergie de la HOMO est sensible au nombre de groupement hydroxyle substitués sur les composés. En effet le composé 6 qui n'a aucun groupement OH substitué, présente la plus faible énergie de la HOMO.

Le pouvoir antioxydant du composé 8 est plus important que celui du composé 7, du fait de la substitution d'un hydroxyle en ortho sur le cycle B.

La plus grande augmentation dans l'énergie de la HOMO (dans le pouvoir antioxydant) est notée lors de la substitution avec un OH en position 3 du cycle C (la différence dans l'énergie de la HOMO entre les composés 8 et 9 vaut 0.29 e.V et 0.31 e.V en phase gazeuse et dans H₂O respectivement). Ce résultat montre l'importance de ce paramètre pour l'activité antioxydante de ces composés.

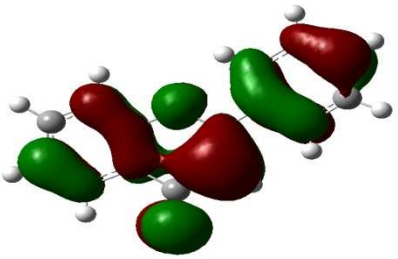
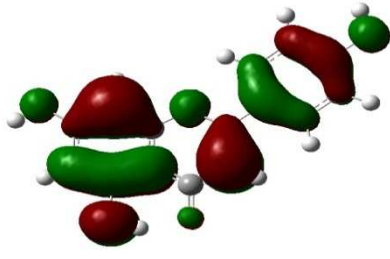
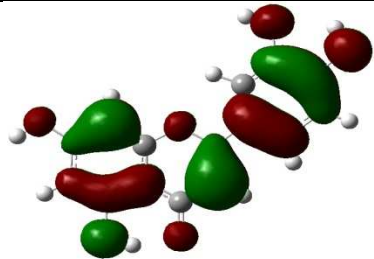
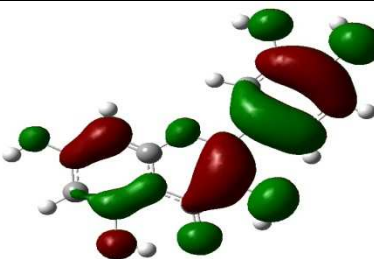
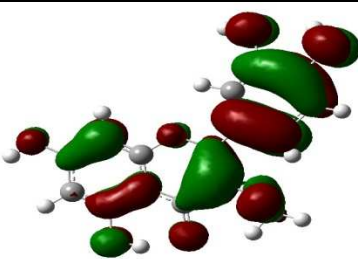
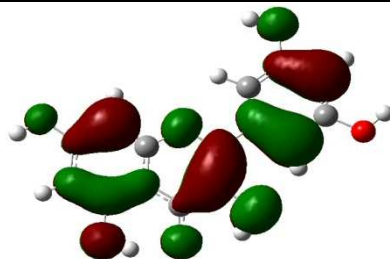
En passant du composé 9 au composé 10 l'énergie de la HOMO diminue du fait de la méthylation de l'hydroxyle en position 3 du cycle C.

Dans cette série nous avons considéré un autre paramètre, celui de la position des deux hydroxyles sur le cycle B. Le composé 11 est l'analogue du composé 9, pour le composé 9 les deux hydroxyles en question sont en ortho et pour le composé 11 en meta. Ce changement conduit à une diminution du pouvoir antioxydant du composé 11 comparé au composé 9. En effet nous notons une diminution de l'énergie de la HOMO dans le composé 11 par rapport au composé 9. Cette diminution vaut 0.30 e.V en phase gazeuse et 0.32 e.V dans H₂O.

Il est intéressant de souligner que le composé 9 est plus stable que le composé 11 (Tableau 7). La configuration ortho des deux hydroxyles sur le cycle B engendre une liaison hydrogène intramoléculaire qui stabilise ce composé 9 par rapport au composé 11. Ce résultat est en bon accord avec les observations expérimentales [5-7].

La comparaison des écarts énergétiques HOMO-LUMO donne le composé 6 le moins réactif et le composé 9 le plus réactif de la série 2.

Tableau 9. Les orbitales moléculaires HOMO des composés de la série 2.

Série 1	
 Composé 6	 Composé 7
 Composé 8	 Composé 9
 Composé 10	 Composé 11

La représentation des surfaces des orbitales moléculaires frontières indique que contrairement au composé 1 (la HOMO est localisée sur les cycles A et C), pour son analogue le composé 6 la HOMO est délocalisée sur l'ensemble de la molécule. Ceci est dû à la présence de la double liaison C2=C3 (dans le composé 6) qui assure la conjugaison entre le cycle C et B. Pour les autres composés (7-11) la HOMO est toujours délocalisée sur tout le squelette moléculaire avec une densité sur les OH substitués. Il est important de noter que pour le composé 11 (les deux OH sur le cycle B sont en meta), un des hydroxyles sur le cycle B ne présente aucune densité, montrant encore l'importance de la fonction catéchol dans l'activité antioxydante des flavonoïdes.

IV. Etude de la relation quantitative structure-activité (QSAR) des dérivés de flavanone et de flavone

IV.1. Introduction

Un objectif important pour ce travail est d'évaluer le domaine physico-chimique des deux séries de composés considérées à une activité biologique.

Une relation quantitative structure -activité (en anglais : Quantitative structure activity relationship ou QSAR, parfois désignée sous le nom de relation quantitative structure-propriété - en anglais : quantitative structure-property relationship ou QSPR) est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique [16].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation QSAR prend la forme générale suivante :

Activité biologique = fonction {paramètre(s)} [17].

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [18].

Les principaux paramètres entrant en jeu dans l'activité d'une molécule sont: le volume et la surface moléculaire, la lipophilie, l'énergie d'hydratation, réfractivité molaire, polarisabilité et masse moléculaire.

VI.2. Les paramètres amphiphiliques

a. La polarisabilité

La polarisabilité c'est la facilité avec laquelle le nuage électronique peut se déformer sous l'effet d'un champ électrique (proportionnelle au volume atomique $4/3\pi r^3$ et au nombre d'électrons) [19].

$$P = \alpha \cdot E \quad (1)$$

P : dipôle qui est créé ; α : polarisabilité ; E : champ électrique

b. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont définis par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de Van der Waals de la molécule considérée [20]. Le volume est donné par la relation

$$V = MM/d \tag{2}$$

MM: est la masse moléculaire ; d: est la densité

c. Réfractivité molaire

Il est généralement désigné comme une simple mesure du volume occupé par un atome ou par un groupe d'atomes [21], cependant la RM peut être obtenue à l'aide de l'expression suivante :

$$RM = \frac{MM}{d} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} \tag{3}$$

MM : la masse moléculaire ; n: l'indice de réfraction ; d : la densité ; MM/ d : le volume ; $(n^2-1)/(n^2+1)$: Facteur de correction

d. Energie d'hydratation

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [22].

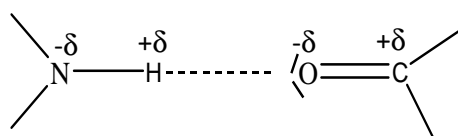


Figure 3. La liaison hydrogène.

Dans la figure ci-dessus, l'oxygène (O) est le site accepteur (accepteur de proton H) et l'azote (N) est le site donneur (donneur de proton H).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [23].

Pour les petites molécules, dont tous les fragments accessibles au solvant, l'énergie libre d'hydratation est donnée par:

$$\Delta G_{\text{Hyd}} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{\text{fri}} \quad (4)$$

Où ΔG_{fri} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i , N est le nombre total des fragments dans la molécule.

e. L'hydrophobicité

Le caractère hydrophobe d'un médicament est crucial en ce qui concerne la facilité avec laquelle elle traverse les membranes cellulaires et peut également être un facteur important lors de ses interactions avec le récepteur, il est donc important de pouvoir le quantifier [24].

Le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques [25].

$\text{Log } P$ est l'un des paramètres largement utilisées dans des études (QSAR), un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes.

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante:

$$\text{Log } P = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}} \quad (5)$$

- $0 < \text{Log } P < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\text{Log } P < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- $\text{Log } P > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [26].

VI.3. Règle des 5 (règles de Lipinski)

La règle de Lipinski [27] est l'ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physicochimiques de la drogue, cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité, et qu'elle a été établie à partir d'une liste de composés ayant passé avec succès les tests cliniques de phase II.

Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement:

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

IV.4. Résultats

Dans cette partie nous avons étudié quelque propriété physico-chimique des dérivés de flavanone et de flavone. Une caractérisation basée sur des profils de propriétés physico-chimiques telles que le calcul de la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et la masse moléculaires. Ces propriétés ont été calculées par le module « propriété QSAR » au moyen du logiciel HyperChem 8.0.6, en utilisant les géométries préalablement optimisées au niveau B3LYP/6-31G en utilisant le Gaussian09.

Les résultats des calculs des paramètres physicochimiques pour les deux séries sont représentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Les paramètres physico-chimiques des flavanones et des flavones.

Composé		SAA A ^{o2}	SAG A ^{o2}	V A ^{o3}	Log p	EH Kcal/mol	RM A ^{o3}	Pol A ^{o3}	MM u.m.a
Série 1	1	336.13	429.47	688.09	4.63	5.01	19.87	25.55	224.26
	2	368.86	460.01	745.99	4.10	24.04	24.02	27.46	272.26
	3	372.05	468.53	764.33	3.93	29.46	25.41	28.10	288.26
	4	373.41	470.55	778.70	3.51	32.43	26.51	28.73	304.26
	5	413.33	500.41	835.40	3.78	29.56	31.26	30.57	318.28
Série 2	6	331.29	419.89	666.56	5.10	5.95	12.50	25.36	222.24
	7	363.52	439.79	725.50	4.57	25.05	16.65	27.27	270.24
	8	366.81	449.06	744.45	4.40	30.52	18.04	27.90	286.24
	9	368.50	453.28	759.05	4.22	33.99	19.42	28.54	302.24
	10	406.99	483.03	816.08	4.16	30.50	24.46	30.38	316.27
	11	379.23	454.20	762.19	4.22	34.26	19.42	28.54	302.24

SAA : Surface area (approx) ;

SAG : Surface grille ;

V : Volume moléculaire;

logP : Lipophile ;

EH : Énergie d'hydratation ;

RM : Réfractivité molaire ;

Pol : Polarisabilité;

MM : Masse moléculaire.

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre croissant de la polarisabilité pour les composés de la première série est : 1 < 2 < 3 < 4 < 5 et l'ordre croissant de la polarisabilité pour les composés de la seconde série est : 6 < 7 < 8 < 9-11 < 10.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue évolue dans l'ordre croissant suivant :

Série 1 : 1 < 2 < 3-5 < 4

Série 2 : 6 < 7 < 8-10 < 9 < 11

Notons que cette énergie augmente avec l'augmentation du nombre de sites donneurs de protons. En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent par les molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons avec l'atome d'hydrogène [28].

L'énergie d'hydratation la plus faible est calculée pour le composé 1 (série 1) et le composé 6 (série 2), ces composés ne présentent aucun site donneur de proton. La substitution avec 3 OH (composé 2 et composé 7) fait augmenter l'énergie d'hydratation de 19 Kcal/mol comparée au composés 1 et 6 respectivement.

Cette énergie augmente aussi pour les composés 3, 4, 8 et 9 avec l'augmentation du nombre de groupements OH. Pour les composés 5 et 10 cette énergie est plus basse, elle est équivalente à celle des composés 3 et 8 respectivement. Ce résultat est dû à la méthylation du OH en position 3 du cycle C.

La comparaison entre les résultats montre qu'il n'y a pas une grande différence entre l'énergie d'hydratation des composés de la série 1 avec leurs analogues de la série 2.

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo [29] ont démontrés que les molécules très lipophiles sont réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires.

LogP est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand LogP augmente, la solubilité dans l'eau diminue donc l'absorption diminue. D'autre part, une valeur positive pour le log P indique que le composé est trop lipophile. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique donc une meilleure liaison aux protéines plasmatiques, l'élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et de la tolérance gastrique [30].

Les résultats obtenus par calcul de Log P de dérivés de flavanone et de flavone, montrent que tous les composés présentent un coefficient de partage Log P > 0. Ces composés ont un caractère hydrophobe. On note que plus le nombre de groupement OH augmente, plus la solubilité augmente.

Ces résultats donnent l'ordre de solubilité suivant :

Série 1 : $1 < 2 < 3 < 5 < 4$

Série 2 : $6 < 7 < 8 < 9-11 < 10$

Tous les composés étudiés ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, donc ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

Tableau 11. Les violations de règle de Lipinski

Composé	*AH	*DH	N° de violation	
Série 1	1	2	0	0
	2	2	3	0
	3	2	4	0
	4	2	5	0
	5	3	4	0
Série 2	6	2	0	1
	7	2	3	0
	8	2	4	0
	9	2	5	0
	10	3	4	0
	11	2	5	0

*AH : Accepteur de proton, DH : Donneur de proton

Les résultats de calcul (tableau) prouvent que tous les composés étudiés à l'exception du composé 6, satisfont aux règles de Lipinski.

- ✓ $MM < \text{ou} = 500 \text{ u.m.a}$;
- ✓ $\log P < \text{ou} = 5$;
- ✓ nombre de donneurs d'hydrogène $< \text{ou} = 5$;
- ✓ nombre de d'accepteurs d'hydrogéné $< \text{ou} = 10$;
- ✓ pas plus de 5 cycles fusionnés.

Le composé 6 présente un logarithme décimal du coefficient de partage ($\log P$) supérieur à 5 et de ce fait présente une seule violation des règles de Lipinski. Ce composé peut donc avoir des problèmes avec la biodisponibilité.

Nos résultats montrent que les autres composés étudiés théoriquement n'aient pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

Bibliographie

- [1] A. Marfak, (2003), Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Etude de Leur Réactivité avec Les Radicaux issus des Alcools : Formation de depsides. Thèse de doctorat. Université de LIMOGES.
- [2] J.R. E. Middleton, K . Chithan, The impact of plant flavonoids on mammalian biology implications for immunity, inflammation and cancer. In: J.B. Harborne, editor. The Flavonoids: advances in research since 1986. London, UK: Chapman and Hall; 1993.
- [3] J.M .Grange, R.W. Davey. Antibacterial properties of propolis (bee glue). J. R. Soc. Med. 83,1990, 159–60.
- [4] J .W. Erdman, J. D. Balentine, L. Arab, G .Beecher, J. T . Dwyer, J . Folts, Harnly, J. P .Hollman, C. L. Keen , G. Mazza , M .Messina, A . Scalbert, J .Vita, G.Williamson. et J . Burrowes. Flavonoids and hearthealth: Proceeding of the ILSI North America flavonoids workshop, may 31-june 1, 2005, Washington. Journal of Nutrition., 137, 2007, 718-737.
- [5] B. Halliwell, C. Cross. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. Environ. HealthPersp. 102, 1994, 5-12.
- [6] S. Athamena (2009),"Etude quantitative des flavonoïdes des grainent de cuminum cyminum et les feuilles de Rosmarinus officinalis et l'évaluation", Mémoire magister, Université Batna.
- [7] S. A. Van, B. E. Acker, D-j. Van Den Berg, Tromp, D. H. Griffioen,; W. P .Van. Bennekom, W. J. F.Van Der Vijgh, A. Bast, Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. Free Radical Biology and Medicine, 20, 1996, 331-342.
- [8] Z. Sroka, Antioxidative and antiradical properties of plant phenolics. Z. Naturforsch C 60, 2005, 833-843.
- [9] C. Aliaga, A. E. Lissi, Comparison of the free radical scavenger activities of quercetin and rutin an experimental and theoretical study. Can. J. Chem. 82, 2004, 16-73.
- [10] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al., Gaussian09, Revision D. 01; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 2009.
- [11] a) A.D. Becke, Phys. A .Rev, 38, 1988, 3098. b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B, 37, 1988, 785. c) P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, J. Phys. Chem. 98, 1994, 11623.
- [12] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Chem. Rev. 105, 2005, 2999.

- [13] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W. L. Hovell, R. Gilliland, GaussView, Version 3.09, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, 2003.
- [14] Burda, S.; Oleszek, W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 2774-2779
- [15] T. A. Koopmans, *Physica*, 1, 1933, 104.
- [16] V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R. J. Bacquet et M.D. Erion, *Journal of computational chemistry*, 14, 1993, 1019
- [17] Huynh thi ngocphuong ; thèse de doctorat « synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (qsar/2d) d'analogues benzo [c] phenanthridiniques». Université d'Angers. 2007, pp108.
- [18] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose et J. N. Weinstein, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1039, 1990, 356.
- [19] B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p 376, Editions Mir, Moscou, 1980.
- [20] Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", Masson, paris, 1978.
- [21] M. Roberts, *J. Am. Medicinal chemistry; Chem. Soc.*, 1953, 75, 2167,.
- [22] M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Analyse des systèmes tenase et prothrombinase par bioinformatique structurale: prédiction de complexes macromoléculaires et proposition d'agents anti-coagulants, Université Paris 5, 2005.
- [23] G. Pépe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, *Eur. J. Med. Chem.* 37, 2002, 865.
- [24] B. Ehresmann, B. Martin, A.H.C. Horns, T. Clark, *Journal of Molecular Modeling*, 9, 2003, 342- 347.
- [25] A. Carpy, *Analisis.* 27, 1999, 3.
- [26] F. Louafi, « Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés » ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; 2013, P 63-PP 53.
- [27] C. Lipinski, F. Lombardo, B. Dominy, P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews.* 64, Supplement, 2012, 4.
- [28] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.* 14, 2004, 27.
- [29] N. Wendpagnagdé, P. Rachel, thèse doctorat, université de Bamako, 2005 p:37 -39.
- [30] S. Schultes, C. Graaf Haaksma, E. Iwan, O. J. Kramer *Drug Discovery Today: Technologies*, 7, 2010, 157.

Conclusion

Conclusion

Le travail présenté dans ce mémoire concerne l'étude théorique des propriétés antioxydante et QSAR de deux séries de flavonoïdes. Notre simulation est effectuée au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base d'orbitale atomique 6-31G avec le logiciel Gaussian09. Pour calculer les propriétés QSAR, nous avons fait appel au logiciel HyperChem 8.0.6.

Nous avons trouvé que les structures optimisées des flavanones et flavones sont plus stables en solution qu'en phase gazeuse. En raison de l'amélioration de la planéité dans les flavones, ces derniers sont plus stables que les flavanones.

Nos résultats indiquent que la polarité des composés étudiés est sensible au milieu utilisé et dépend du nombre de groupement OH substitué sur le squelette moléculaire.

Le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières a montré que la propriété antioxydante des flavonoïdes dépend du nombre de groupement OH substitué.

La configuration des hydroxyles du noyau B est un paramètre structural significatif de l'activité antioxydante. Nous avons noté aussi que la présence du groupement hydroxyle en position 3 du cycle C fait augmenter aussi la capacité antioxydante de ces composés. La méthylation de ce dernier conduit à une diminution importante de l'activité antioxydante.

Nous avons noté un transfert spectaculaire de la densité de la HOMO sur le cycle B lors de la substitution avec une fonction catéchol.

Notre analyse basée sur les propriétés QSAR a montré que tous les critères des règles Lipinski sont vérifiés pour les deux séries des molécules étudiées, à l'exception de composé 6 qui possède une valeur de $\log P > 5$. Théoriquement, les composés étudiés n'ont pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.