

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés

Mémoire de Projet de Fin d'Etudes

2^{ème} Année Master

***Étude théorique de l'influence de la coordination
métallique sur la réactivité et le potentiel thérapeutique
des flavonoïdes naturels***

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie chimique

Présenté par :

AIDI Amani

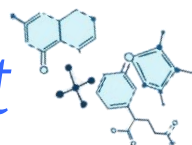
HADJADJ Khalida

Sous la direction de :

Dr CHOUARFA. F

Juin 2025

Remerciement



En premier lieu, nous exprimons notre profonde gratitude à Allah, le Tout-Puissant, qui nous a comblées de santé, de patience, de persévérance et de volonté tout au long de ce parcours, et qui nous a guidées vers la voie du savoir et de l'accomplissement.

*Nous remercions chaleureusement nos **chers parents** pour leur soutien inconditionnel, leurs prières et leurs encouragements constants tout au long de notre parcours. Leur présence bienveillante a été un pilier essentiel dans cette étape.*

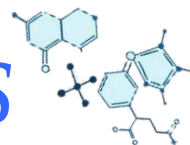
*Nos remerciements les plus sincères vont à **Dr. Chouarfa Fella**, notre encadreuse, pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique, ses conseils précieux et son accompagnement tout au long de ce travail. Sa confiance et son engagement ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire.*

*Nous exprimons également notre reconnaissance à **l'ensemble des enseignants** qui ont assuré notre formation et nous ont transmis leur savoir avec passion et professionnalisme.*

Nos pensées reconnaissantes vont à toutes les personnes qui, de près ou de loin, nous ont soutenues durant cette période, ne serait-ce que par un mot d'encouragement ou un geste amical.

*Enfin, nous remercions les **membres du jury** pour le temps qu'ils consacrent à l'évaluation de ce mémoire, ainsi que pour leurs remarques constructives qui contribueront à l'amélioration de notre travail.*

Dédicaces



À ma douce maman *Moufida*, berceau de mon courage,

À mon père *Abdellah*, pilier silencieux de mes rêves,

À mes frères *Rahim* et *Hakim*, mes gardiens de l'ombre,

À ma sœur *Soumaira*, douce étoile dans mes nuits d'effort,

À mes nièces *Raounak*, *Dania* et *Kotouf*, éclats de joie pure,

À mes neveux *Foufi* et *Simou*, rires qui allègent les jours lourds.

À mon amie *Selma*, présence fidèle aux heures incertaines,

À *Khalida*, mon binôme, ma complice d'aventure et de ténacité.

Et parce que la quête du savoir est aussi une forme de résistance...

À *Gaza*, qui m'a appris à persévérer en toutes circonstances,

à tenir bon,

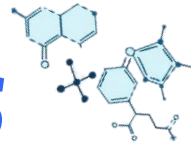
à croire encore,

à semer la lumière là où l'ombre voulait tout prendre.

Je dédie ce travail à chacun d'eux, avec gratitude et amour.

Mani..

Dédicaces



J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

A ma très chère mère qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi.

A mon très cher père pour ses encouragements son soutien surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

A mes sœurs Magda , Wiam , Maya pour leur soutien et leur amour.

A ma chère binôme Amani pour sa patience et disponibilité.

A tous mes camarades de promotion de Master (GC).

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail .

Khalida..

Résumé

La recherche sur les substances naturelles à des fins thérapeutiques est devenue un domaine particulièrement prometteur ces dernières années. Parmi ces composés, les flavonoïdes se distinguent par leur fort potentiel pharmacologique, notamment leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses.

Il est d'ailleurs connu que leur activité peut être modulée par l'interaction avec certains métaux. En effet, la formation de complexes métalliques avec les flavonoïdes peut conduire à une amélioration significative de leurs propriétés biologiques et physico-chimiques.

Ce projet de fin d'études s'inscrit donc dans ce cadre : il vise à mieux comprendre les mécanismes antioxydants des complexes métalliques de flavonoïdes, tels que la quercétine et l'apigénine à travers des approches de modélisation moléculaire et de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Les résultats obtenus mettent en lumière l'importance des interactions métal-ligand dans la modulation des propriétés physico-chimiques de ces composés, et permettent de mieux comprendre l'impact de la complexation métallique sur leur potentiel antioxydant.

Mots-clés : Quercétine, Apigénine, Complexes métalliques, cuivre, DFT, Antioxydant.

Abstract

Research into natural substances for therapeutic purposes has emerged as a particularly promising field in recent years. Among these compounds, flavonoids stand out for their strong pharmacological potential, notably due to their antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer properties. It is well known that their activity can be modulated through interaction with certain metals. Indeed, the formation of metal flavonoid complexes can lead to a significant enhancement of their biological and physicochemical properties.

Therefore, this final-year project aims to better understand the antioxidant mechanisms of metal flavonoid complexes, specifically quercetin and apigenin, using molecular modeling approaches and density functional theory (DFT).

The results obtained highlight the crucial role of metal ligand interactions in modulating the physicochemical properties of these compounds and provide insights into how metal complexation impacts their antioxidant potential.

Keywords: Quercetin, Apigenin, Metal Complexes, Copper, DFT, Antioxidant.

ملخص

البحث في المواد الطبيعية لأغراض علاجية ظهر كمجال واعد بشكل خاص في السنوات الأخيرة. من بين هذه المركبات، تبرز الفلافونويدات بفضل إمكاناتها الدوائية القوية، خصوصاً نظراً لخصائصها المضادة للأكسدة، والمضادة للالتهاب، والمضادة للسرطان. ومن المعروف أن نشاطها يمكن تعديله من خلال التفاعل مع بعض المعادن؛ فتكوّن معقدات بين الفلافونويد والمعادن يمكن أن يؤدي إلى تحسين كبير في خصائصها البيولوجية والفيزيوكيميائية. لذا يهدف هذا المشروع النهائي إلى فهم آليات النشاط المضاد للأكسدة لمركبات الفلافونويد المعدنية، وتحديدًا الكيرسيتين وأبيجينين باستخدام تقنيات النمذجة الجزيئية ونظرية دالة الكثافة. وتُبرز النتائج المحققة الدور المحوري لتفاعلات المعدن-الليجاند في تعديل الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، وتقديم رؤى عميقة حول كيفية تأثير المجمعات المعدنية على قدراتها المضادة للأكسدة.

الكلمات المفتاحية: الكيرسيتين، الأبيجينين، المركبات المعدنية، النحاس، DFT، مضاد للأكسدة.

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviation	
Introduction générale.....	1
Références.....	3

Chapitre I : Rappels Bibliographiques

I.1. Introduction.....	5
I.2. Intérêt de l'usage des molécules naturelles.....	5
I.3. Aperçu sur les antioxydants.....	6
I.4. Les flavonoïdes.....	7
I.4.1. Définition.....	7
I.4.2. Structure.....	8
I.4.3. Classification des flavonoïdes.....	8
I.4.4. Activités biologiques des flavonoïdes.....	9
I.4.4.1. Propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres.....	9
I.4.4.2. Mécanisme d'action des flavonoïdes.....	10
I.5. Complexes métalliques des flavonoïdes.....	11
I.6. Chimie et biologie des métaux.....	12
I.7. Rôle biologique du cuivre.....	13
I.8. Chimie de coordination du cuivre.....	13
I.9. Conclusion.....	14
Références.....	15

Chapitre II : Flavonoïdes : Quercétine et Apigénine

II.1. Introduction.....	17
II.2. La quercétine.....	17
II.2.1. Caractéristiques physico-chimiques de la quercétine.....	18
II.2.2. Sources naturelles.....	19
II.2.3. Activités biologiques et pharmacologiques.....	20
II.2.3.1. Activité antioxydante.....	20

II.2.3.2. Activité anti-Inflammatoire.....	20
II.2.3.3. Activité antimicrobienne.....	21
II.3. L'Apigénine.....	21
II.3.1. Caractéristiques physico-chimiques de l'apigénine.....	22
II.3.2. Sources naturelles de l'apigénine.....	22
II.3.3. Activités biologiques et pharmacologiques.....	23
II.3.3.1. Activité antioxydante.....	23
II.3.3.2. Activité anti-Inflammatoire.....	23
II.3.3.3. Activité antimicrobienne.....	24
II.4. Conclusion.....	24
Références.....	25

Chapitre III : Approches Et Outils Théoriques

III.1. Introduction.....	28
III.2. Mécanique quantique.....	28
III.2.1. Equation de Schrödinger.....	28
III.2.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	29
III.2.2.1. Fonctionnelle B3LYP.....	30
III.2.2.2. Base LACVP**.....	30
III.2.3. Propriétés électroniques.....	31
III.2.3.1. Orbitales moléculaires frontières.....	31
III.2.3.2. Moment dipolaire.....	31
III.2.4. Indices de réactivité globaux.....	31
III.2.4.1. Energie d'ionisation.....	32
III.2.4.2. Affinité électronique.....	32
III.2.4.3. Hardness.....	32
III.2.4.4. Softness.....	32
III.2.4.5. Electronegativité.....	32
III.2.4.6. Potentiel chimique.....	33
III.2.4.7. Electrophilicité.....	33
III.2.5. Indices locaux.....	33
III.2.5.1. Indices de FUKUI.....	33
III.2.5.1. Energie d'ionisation moyenne locale.....	34
III.2.6. Descripteurs électroniques relatifs aux mécanismes antioxydants.....	34

III.2.6.1. Energie de dissociation de liaison.....	34
III.2.6.2. Potentiel d'ionisation.....	34
III.3. Mécanique moléculaire.....	35
III.3.1. Bases théoriques.....	35
III.3.2. Champ de force.....	35
III.4. Outils utilisés.....	36
III.4.1. Maestro.....	36
III.4.2. Jaguar.....	37
III.4.3. Macro model.....	37
III.4.4. Materials science.....	37
III.5. Conclusion.....	37
Références.....	38

Chapitre IV : Discussion Des Résultats

IV.1. Introduction.....	42
IV.2. Molécules utilisées.....	42
IV.2.1. Ligands.....	42
IV.2.2. Complexes métalliques.....	42
IV.3. Discussion des résultats.....	43
IV.3.1. Propriétés électroniques.....	43
IV.3.2. Indices de réactivité.....	45
IV.3.2.1. Indices globaux.....	45
IV.3.2.2. Indices locaux.....	47
IV.3.2.2.1. Indices de FUKUI.....	47
IV.3.2.2.2. Energie d'ionisation moyenne locale.....	50
IV.3.3. Prédiction du mécanisme antioxydant favorable.....	52
IV.3.3.1. Énergie de dissociation des liaisons.....	52
IV.3.3.2. Potentiel d'ionisation.....	54
Références.....	56
Conclusion Générale.....	58

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1: Effet antioxydant.....	6
Figure I.2 : Aliments riches en antioxydant.....	7
Figure I.3 : Structure générale des flavonoïdes	8
Figure I.4 : Classification des flavonoïdes	9

Chapitre II

Figure II.1: Sources naturelles contenant la quercétine	20
Figure II.2 : Activités biologiques et pharmacologiques	21
Figure II.3 : Aliments riches en apigénine	22

Chapitre IV

Figure IV.1. Structure 2D de la Quercétine et de l'Apigénine.....	42
Figure IV.2. Structures 2D des complexes de Cuivre avec Quercétine et Apigénine.....	43
Figure IV.3. Structure générale des flavonoïdes.....	48
Figure IV.4. Présentation des surfaces ALIE du (a)Quercétine et (b)Cu(Quercétine) ₂ ..	50
Figure IV.5. Présentation des surfaces ALIE du (a) Apigénine et (b) Cu(Apigénine) ₂ ...	51

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau II.1 : Caractéristiques physico-chimiques de la quercétine.....	18
Tableau II.2 : Caractéristiques physico-chimiques de l'apigénine.....	22

Chapitre IV

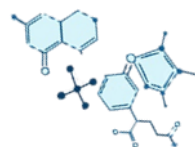
Tableau IV.1 : Energies des OMFs, Gap d'énergie et moment dipolaire.....	44
Tableau IV.2 : Propriétés électroniques relatives à la réactivité globale.....	45
Tableau IV.3 : Représentation des orbitales HOMO et des indices f_{NN}^{HOMO} de la Quercétine et du complexe Cu(Quercétine) ₂	48
Tableau IV.4 : Représentation des orbitales HOMO et des indices f_{NN}^{HOMO} de l'Apigénine et du complexe Cu(Apigénine) ₂	49
Tableau IV.5 : Valeurs des BDE calculées en (kcal/mol).....	52
Tableau IV.6 : Valeurs des IP calculées en (kcal/mol).....	54

Liste des abréviations

ALIE	Average Local Ionization Energy
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
B3LYP	Becke, 3-Parameter, Lee-Yang-Parr
BDE	Bond Dissociation Energy
Cu²⁺	Ion cuivre (II)
DFT	Density Functional Theory
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EA	Electron Affinity
f*, f, f°	Indices de Fukui
GGA	Generalized Gradient Approximation
GROMOS	Groningen Molecular Simulation Package
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IE	Ionization Energy
IP	Ionization Potential
IR	InfraRed
Jaguar	Logiciel de chimie quantique Schrödinger
LACVP	Los Alamos Core Valence Potential
LDA	Local Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MacroModel	Outil de mécanique moléculaire Schrödinger
Maestro	Interface graphique Schrödinger
Materials Science	Module Schrödinger pour matériaux cristallins
MM	Mécanique Moléculaire
MQ	Mécanique Quantique
OMF	Orbitales Moléculaires Frontières
OPLS	Optimized Potentials for Liquid Simulations

pKa	Constante de dissociation acide
$\rho(\mathbf{r})$	Densité électronique
S	Softness (Mollesse chimique)
SET	Single Electron Transfer
SPASIBA	Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability
UV	UltraViolet
ΔE	Écart énergétique entre HOMO et LUMO
χ	Électronégativité
η	Dureté chimique (Hardness)
μ	Moment dipolaire
ω	Électrophilicité

Introduction Générale



Introduction

La recherche de composés bioactifs d'origine naturelle connaît un intérêt croissant dans les domaines de la pharmacie, de la nutrition et des cosmétiques, en raison de leur efficacité thérapeutique, de leur faible toxicité et de leur compatibilité environnementale. Contrairement aux composés de synthèse, ces substances possèdent souvent une meilleure biodégradabilité et une moindre accumulation dans les tissus biologiques. Cette orientation s'inscrit pleinement dans les objectifs du développement durable, qui promeut la valorisation de la biodiversité pour répondre à des enjeux sanitaires et sociétaux contemporains [1].

Parmi ces substances, les métabolites secondaires en particulier les polyphénols, occupent une place prépondérante. Ces composés présentent une grande diversité structurale (noyaux aromatiques, groupes hydroxyles, carbonyles, etc.) leur conférant une multitude d'activités biologiques : antioxydante, antimicrobienne, antivirale, anti-inflammatoire, et même anticancéreuse. Leur structure modulable, leur origine végétale abondante et leur capacité à interagir avec diverses cibles biologiques font d'eux des candidats privilégiés pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques [2].

Les flavonoïdes, classe majeure de polyphénols, se trouvent largement distribués dans le règne végétal. Ils assurent des fonctions physiologiques essentielles dans les plantes, comme la protection contre les rayonnements UV, la défense contre les agents pathogènes, ou la régulation de la croissance. Chez l'humain, leur activité antioxydante est particulièrement étudiée, car elle permet de neutraliser les radicaux libres impliqués dans le stress oxydatif, un facteur clé dans le développement de nombreuses pathologies chroniques telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives [3].

Cependant, les propriétés biologiques des flavonoïdes peuvent être modulées ou améliorées par complexation avec des ions métalliques, notamment les métaux de transition comme Cu^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} ou Mn^{2+} . Cette interaction ligand-métal permet de modifier les propriétés électroniques et géométriques du flavonoïde, influençant sa stabilité, sa solubilité, sa réactivité et parfois sa biodisponibilité. De nombreuses études ont démontré que les complexes métalliques de flavonoïdes peuvent présenter une activité antioxydante accrue, en agissant par différents mécanismes : piégeage direct des radicaux libres, inhibition des enzymes pro-oxydantes, ou chélation des métaux pro-oxydants [4].

Dans ce contexte, la chimie de coordination se révèle être un outil fondamental pour étudier les interactions entre ligands organiques et centres métalliques. Elle permet d'analyser en profondeur les modifications structurales et électroniques induites par la coordination, ainsi que leur impact sur la réactivité chimique ou biologique des complexes formés [5].

Parallèlement, le développement de méthodes de modélisation moléculaire, en particulier celles fondées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), a ouvert de nouvelles perspectives pour l'étude des complexes métalliques bioactifs. Ces méthodes permettent de simuler les géométries, d'évaluer les énergies de complexation, de décrire la répartition électronique et d'anticiper les propriétés antioxydantes des molécules avec une grande précision[6].

Dans le cadre du présent travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique des complexes de cuivre(II) formés avec deux flavonoïdes d'intérêt thérapeutique : la quercétine et l'apigénine. À travers des calculs DFT, nous cherchons à mieux comprendre l'impact de la coordination métallique sur leurs propriétés physico-chimiques et antioxydantes, en mettant en relation leur structure électronique avec leur réactivité.

Ce mémoire s'articule autour de quatre chapitres suivis d'une conclusion générale :

- ✓ **Chapitre 1** : Présentation d'un état de l'art sur les flavonoïdes, leurs propriétés biologiques, et les effets de leur complexation métallique.
- ✓ **Chapitre 2** : présentation générale des deux flavonoïdes étudié Quercétine et Apigénine.
- ✓ **Chapitre 3** : Description des méthodes de modélisation moléculaire, en particulier la DFT, ainsi que des logiciels et des paramètres utilisés.
- ✓ **Chapitre 4** : Présentation des résultats de simulation et discussion des influences structurales et électroniques induites par la coordination cuivre-flavonoïde.

Enfin, une conclusion générale viendra résumer les principaux résultats, discuter des limites du travail réalisé et proposer des perspectives de recherche futures.

Références

- [1] **Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020).** Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803.
- [2] **Karakaya, S. (2004).** Bioavailability of phenolic compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(6), 453–464.
- [3] **Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008).** Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585(2-3), 325–337.
- [4] **Khabnadideh, S. et al. (2006).** Synthesis of copper (II) complexes of flavonoids and study of their antioxidant properties. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 5(4), 229–233.
- [5] **Cotton, F. A., Wilkinson, G. (1999).** *Advanced Inorganic Chemistry* (6th ed.). Wiley.
- [6] **Parr, R. G., & Yang, W. (1989).** *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.

Chapitre I

Rappels Bibliographiques

I.1. Introduction

Ce chapitre présente une revue approfondie de la littérature sur les antioxydants, en particulier les flavonoïdes, en explorant les recherches antérieures, les études scientifiques et les avancées récentes dans ce domaine. À travers une analyse critique des connaissances existantes, nous identifions les lacunes et les questions non résolues, tout en mettant en évidence les approches courantes et les découvertes majeures. Cette rétrospective nous a permis d'orienter notre méthodologie de recherche, d'adapter nos protocoles et d'affiner notre cadre d'analyse afin d'assurer la pertinence et la validité de notre travail. Ainsi, cette étude constitue un socle solide pour approfondir la compréhension du rôle des flavonoïdes en tant qu'antioxydants et explorer leurs potentielles applications.

I.2. Intérêt de l'usage des molécules naturelles

Depuis l'Antiquité, les composés naturels jouent un rôle fondamental dans la pharmacologie et la médecine traditionnelle. Grâce à leur diversité structurale et à leurs propriétés biologiques variées, ces molécules issues des plantes, des microorganismes ou d'autres sources naturelles constituent une source inestimable pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Leur capacité à interagir avec des cibles biologiques spécifiques en fait des candidats prometteurs pour la recherche en chimie médicinale, notamment dans la lutte contre diverses pathologies, allant des maladies infectieuses aux troubles chroniques [1].

En outre, lors de la synthèse d'un produit, les chimistes ont généralement besoin d'exemples de médicaments naturels efficaces en guise de modèles structuraux et fonctionnels pour pouvoir concevoir rationnellement des médicaments ayant une structure moléculaire analogue [2]. Les plantes médicinales sont extrêmement nombreuses. En effet, les estimations indiquent que plus de 13000 espèces de plantes sont utilisées comme remèdes traditionnels par diverses cultures dans le monde [3].

Les plantes synthétisent une grande diversité de métabolites secondaires, dont les polyphénols, qui jouent un rôle essentiel dans divers processus biologiques. Ces composés d'origine naturelle possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anticancéreuses et protectrices pour le système cardiovasculaire. Grâce à leur potentiel thérapeutique avéré, ils suscitent un intérêt croissant en recherche biomédicale et pharmaceutique, constituant ainsi une source prometteuse pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et la mise au point de traitements innovants [4].

L'exploitation des molécules naturelles à des fins thérapeutiques constitue un axe de recherche en plein essor. De nombreuses études ont mis en évidence leur efficacité et leur

potentiel pharmacologique, notamment dans la découverte de nouveaux médicaments aux effets secondaires réduits et mieux ciblés. Grâce aux avancées en biotechnologie et en chimie médicinale, ces composés offrent des alternatives prometteuses pour le développement de traitements innovants et durables, contribuant ainsi à une approche plus naturelle et efficace en santé publique [5].

I.3 Aperçu sur les antioxydants

Les antioxydants sont des molécules naturellement présentes dans de nombreux aliments et qui ont pour fonction de capter les radicaux libres (figure I.1). Ces derniers endommagent nos cellules, y compris l'ADN, et sont responsables notamment du vieillissement des cellules. Les antioxydants sont les vitamines A, C et E ainsi que toute la famille des polyphénols [6].

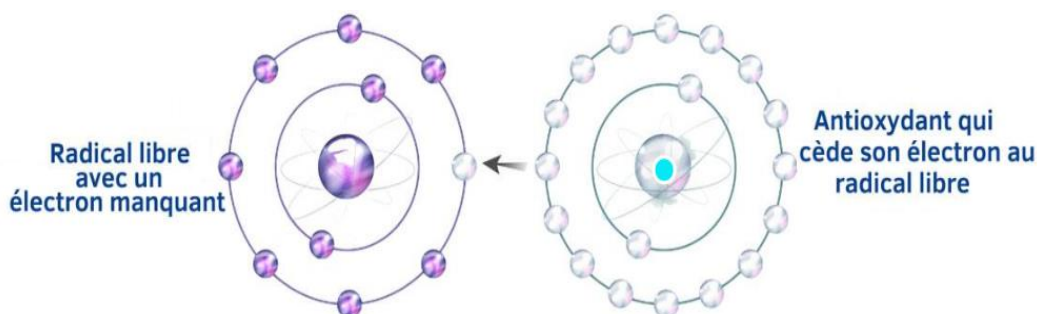


Figure I.1: Effet antioxydant

Les antioxydants se classent en deux catégories principales : les antioxydants naturels et les antioxydants synthétiques.

➤ **Antioxydants naturels**

Les antioxydants naturels sont des composés bioactifs présents dans les organismes vivants, principalement dans les plantes, et qui jouent un rôle clé dans la protection contre le stress oxydatif. Ils neutralisent les radicaux libres, prévenant ainsi les dommages cellulaires et contribuant à la prévention de nombreuses maladies chroniques [7]. Les antioxydants naturels se trouvent dans les fruits, légumes, noix, graines et herbes, et comprennent des vitamines, des minéraux et des composés phytochimiques (Figure I.2).

➤ **Antioxydants synthétiques**

Les antioxydants synthétiques sont des composés artificiels largement utilisés dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique pour prolonger la durée de conservation des produits en empêchant leur oxydation. Ils sont aussi employés dans diverses formulations pour protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Cependant, leur

usage suscite des préoccupations quant à leur innocuité, ce qui encourage la recherche d'alternatives naturelle [7].



Figure I.2 : Aliments riches en antioxydants

Dans cette étude, nous nous sommes focalisées sur les flavonoïdes, une classe de polyphénols naturels abondamment étudiée pour ses remarquables propriétés biologiques et ses multiples applications en santé et en médecine.

I.4. Les flavonoïdes

I.4.1. Définition

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6 000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux. Les flavonoïdes sont rencontrés dans les fruits (notamment du genre Citrus où ils représentent jusqu'à 1 % des fruits frais) et les légumes. Des boissons telles que le vin rouge, le thé, le café et la bière en contiennent également des quantités importantes. Les flavonoïdes sont retrouvés également dans plusieurs plantes médicinales. Des remèdes à base de plantes renfermant des flavonoïdes ont été utilisés en médecine traditionnelle de par le monde [9].

I.4.2. Structure

Les flavonoïdes appartiennent à la grande famille des polyphénols. Ces derniers se subdivisent en 10 classes dont les flavonoïdes sont la classe la plus abondante. À eux seuls, ils représentent 60% des composés polyphénoliques. Les flavonoïdes sont constitués d'un même élément structural de base formé par deux cycles benzéniques (cycles A et B), reliés par une chaîne linéaire à trois carbones qui forme un hétérocycle oxygéné (cycle C) [10]. (Figure I.3) Les flavonoïdes sont divisés en six sous-classes principales. Les variations de structure au sein d'une même classe de composés se fait par rapport à leur structure moléculaire. Elle se fait en fonction de :

- La position de la liaison entre les cycles B et C ;
- Le degré de saturation du cycle C ;
- Le degré d'oxydation et d'hydroxylation de l'hétérocycle central C [10].

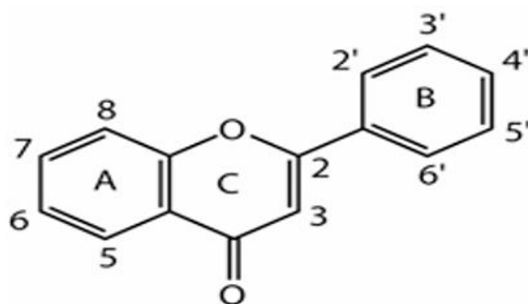


Figure I.3 : Structure générale des flavonoïdes [11].

I.4.3. Classification des flavonoïdes

Selon le niveau d'oxydation et d'insaturation du cycle C, les flavonoïdes sont classés en plusieurs sous-familles : flavanones, dihydroflavonols, flavones, flavonols, isoflavones, anthocyanes, flavan-3-ols et tannins condensés. Les composés d'une même catégorie se différencient par le nombre et l'emplacement des groupes hydroxyles, leur degré de polymérisation ainsi que la présence éventuelle de substituants tels que les groupes méthoxyle, méthyle ou phényle [12]. La figure I.4 illustre les principaux représentants de chaque sous-classe ainsi que les fruits et légumes qui en sont particulièrement riches.

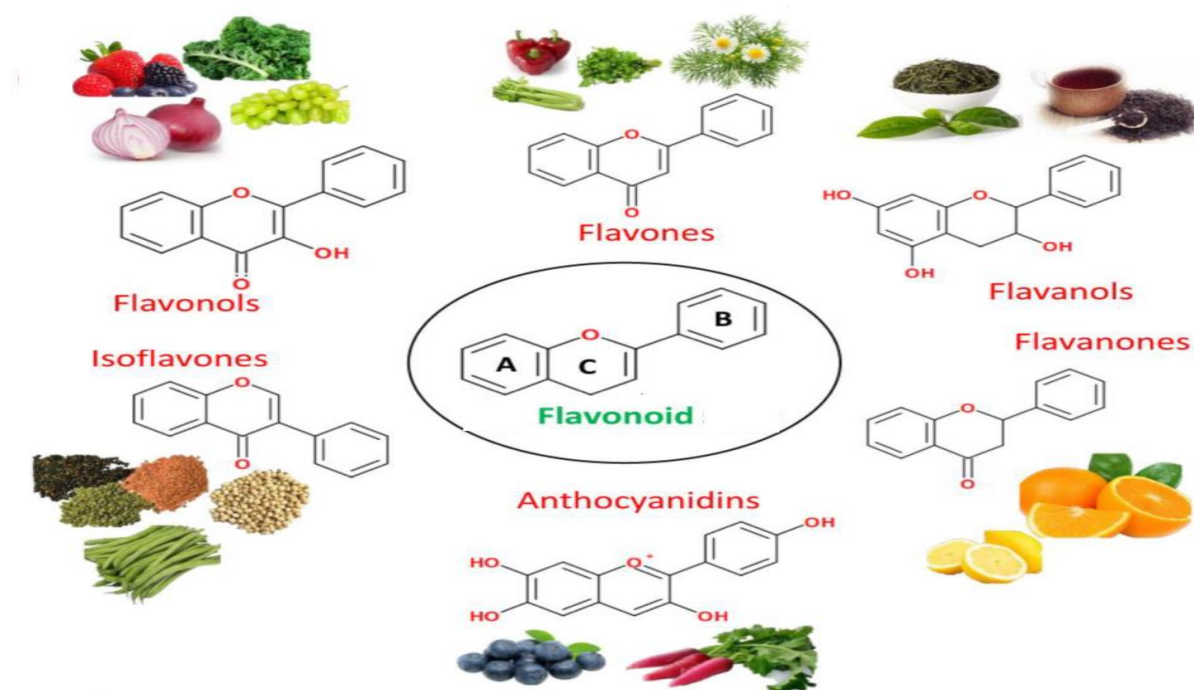


Figure I.4 : Classification des flavonoïdes [13].

I.4.4. Activités biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont suscité un intérêt croissant en raison de leur impact sur la santé humaine. Des études épidémiologiques ont établi des liens entre la consommation de ces molécules et la réduction du risque de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et les troubles neurodégénératifs. Les flavonoïdes sont également réputés pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses. Leurs effets bénéfiques sur la santé vasculaire, la fonction immunitaire et la santé mentale sont également de plus en plus étudiés [9].

I.4.4.1. Propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres

L'une des propriétés les plus étudiées des flavonoïdes est leur puissant effet antioxydant, notamment leur capacité à neutraliser les radicaux libres. Lorsqu'un organisme est exposé à une agression (facteurs environnementaux, stress physiologique, etc.), ses constituants cellulaires peuvent subir un processus d'oxydation, entraînant un déséquilibre connu sous le nom de stress oxydatif. Ce phénomène conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui peuvent être classées en deux catégories principales [10] :

- **Les radicaux libres**, qui incluent :
 - Les radicaux hydroxyles ($\text{OH}\cdot$)
 - Les anions superoxydes ($\text{O}_2^{\cdot-}$)

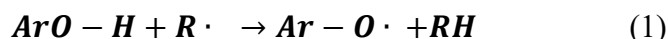
- Les radicaux peroxydes ($\text{ROO}\cdot$)
- Les radicaux alkoxydes ($\text{RO}\cdot$)
- **Les ions oxygénés et peroxydes**, tels que :
 - Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
 - L'acide hypochloreux (HOCl)

Grâce à leur structure chimique riche en groupements hydroxyles, les flavonoïdes interviennent en piégeant ces espèces réactives, réduisant ainsi les dommages oxydatifs causés aux cellules et contribuant à la protection de l'organisme contre diverses pathologies liées au stress oxydatif.

Le paragraphe suivant présente une synthèse du mécanisme d'action des flavonoïdes dans la neutralisation des radicaux libres.

1.4.4.2 Mécanisme d'action des flavonoïdes

L'activité anti-oxydante des flavonoïdes peut se produire selon trois mécanismes distincts : piégeage de radicaux libres, inhibition d'enzymes notamment des oxydo-reductases (peroxydases, lipooxygénases, cyclo-oxygénases) et complexation de cations métalliques comme les cations des métaux de transitions : Fe^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} et d'autres [14]. Les propriétés anti-radicalaires des flavonoïdes sont liées à leur capacité à donner un atome d'hydrogène phénolique à un radical. L'abstraction d'un atome d'hydrogène par un radical peut être décrite comme suit :



Par ailleurs, il est reconnu que les flavonoïdes sont capables de stopper l'action des radicaux libres par transfert d'un atome d'hydrogène selon un des principaux mécanismes de piégeage :

- **Transfert d'un atome d'hydrogène (hydrogenatomtransfer : HAT)** : Il est connu que le mécanisme HAT confère aux polyphénols une excellente capacité antioxydante. La réactivité des antioxydants selon ce mécanisme est mesurée en calculant la BDE qui est l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH (Bond Dissociation Energy, BDE) [15].

Ce mécanisme est représenté par les équations suivantes :



$$\text{BDE} = \Delta\text{H}(\text{ArO}\cdot) + \Delta\text{H}(\text{H}\cdot) - \Delta\text{H}(\text{ArOH}) \quad (3)$$

Notons que plus la BDE d'un phénol est faible, plus son caractère donneur d'hydrogène est fort.

- **Transfert d'un électron (Single Electron Transfer : SET)** : C'est un autre mécanisme important pour illustrer la capacité antioxydante des polyphénols [16]. Un électron peut être

transféré d'un antioxydant à un radical libre, générant le radical cationique correspondant. Notons que ce mécanisme est estimé par le potentiel d'ionisation (Ionization Potential, IP), formulé selon les équations suivantes :



$$IP = \Delta H(ArOH \cdot) + \Delta H(e^{-}) - \Delta H(ArOH) \quad (5)$$

Les faibles valeurs d'IP sont favorables à l'augmentation de la réactivité du transfert d'électrons.

I.5. Complexes métalliques des flavonoïdes

Les flavonoïdes, métabolites secondaires végétaux, possèdent une capacité remarquable à complexer les ions métalliques, ce qui influence fortement leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Cette interaction a suscité un intérêt croissant dans la recherche scientifique, en raison de son impact sur diverses activités, notamment antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobienne et anticancéreuse [17].

Au fil des années, de nombreuses études ont été menées pour synthétiser et caractériser de nouveaux complexes flavonoïdes-métaux, visant à améliorer leurs propriétés bioactives. Les flavonoïdes agissent principalement comme ligands dans la formation de complexes métalliques grâce à leurs groupes hydroxyles phénoliques et carbonyles. Ces groupes fonctionnels permettent la chélation des métaux en formant des liaisons stables, ce qui peut renforcer leur activité antioxydante ou, selon le métal impliqué, engendrer un effet pro-oxydant [18].

Certains complexes, tels que ceux formés avec le cuivre et le fer, ont démontré une activité biologique accrue par rapport aux flavonoïdes libres. Par exemple, des études ont montré que les complexes de la quercétine avec Fe(III) et Cu(II) présentaient une capacité antioxydante et antiproliférative améliorée, ce qui pourrait être exploité dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [19].

La structure des complexes formés dépend du type de flavonoïde et de l'ion métallique impliqué, ce qui influence leurs interactions biologiques, distinctes de celles des flavonoïdes parents [20]. Par exemple, les complexes de la quercétine et du génistéine avec des ions de métaux de transition modifient considérablement les propriétés chimiques de ces flavonoïdes [21,22].

De plus, les flavonoïdes agissent souvent comme donneurs d'hydrogène, favorisant la formation de complexes de coordination métallique stables [23]. Les groupes hydroxyles phénoliques sont fréquemment déprotonés pour faciliter cette coordination [24]. De nombreuses études suggèrent que les flavonoïdes forment principalement des complexes avec

un rapport métal-ligand (M:L) de 1:2 et présentent de bonnes constantes de stabilité [25,26]. Les sites chélatants dans les flavonoïdes incluent les groupes hydroxyles et la fonction cétone[22]. L'efficacité de la liaison des flavonoïdes aux ions métalliques est étroitement liée à la nature et à l'état des ions métalliques de transition.

Bien que de nombreuses recherches aient été réalisées sur la chélation des métaux par les flavonoïdes, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la structure et la réactivité de ces complexes. Une exploration approfondie de ces interactions permettra d'optimiser leurs applications biomédicales et pharmaceutiques, en particulier dans le traitement des maladies liées au stress oxydatif [27].

Nous avons donc analysé l'impact de la complexation des flavonoïdes avec des métaux, en mettant l'accent sur le cuivre.

1.6. Chimie et biologie des métaux

La chimie et la biologie des métaux sont des domaines d'étude interdisciplinaires qui explorent les interactions entre les métaux et les systèmes biologiques. Ces disciplines couvrent une large gamme de sujets, allant de la structure et de la fonction des métalloprotéines à la toxicité des métaux, en passant par le développement de nouveaux médicaments à base de métaux [28]. Les chercheurs dans ces domaines s'efforcent de créer de nouveaux traitements pour diverses maladies en exploitant les propriétés uniques des métaux. Les métaux jouent un rôle indispensable dans la vie, étant essentiels à de nombreuses fonctions biologiques. Des métaux tels que le fer, le zinc, le cuivre et le magnésium sont cruciaux pour le transport de l'oxygène, la catalyse des réactions enzymatiques et le maintien de la structure des protéines[29]. Ces éléments sont nécessaires au bon fonctionnement des processus vitaux et à la stabilité de divers systèmes biologiques. En revanche, certains métaux, notamment les métaux lourds tels que le mercure et le plomb, peuvent être toxiques pour l'organisme. Leur accumulation excessive peut entraîner des effets néfastes sur la santé, affectant divers systèmes organiques [30]. La chimie des métaux étudie la coordination, la réactivité et les propriétés des complexes métalliques dans les systèmes biologiques, avec des implications dans la conception de médicaments, la catalyse enzymatique artificielle et la biotechnologie. En combinant des approches de la chimie inorganique, de la biochimie et de la biologie, ces domaines approfondissent notre compréhension des systèmes biologiques et ouvrent de nouvelles applications scientifiques et médicales. Il est intéressant de noter que la plupart des métaux essentiels à la vie appartiennent au groupe des métaux de transition du tableau périodique. Ces métaux présentent des propriétés chimiques et physiques uniques qui les rendent parfaitement adaptés à leurs rôles biologiques. En effet, le développement de produits pharmaceutiques

incorporant un cation métallique nécessite une connaissance approfondie de la chimie de coordination du métal et des propriétés des ligands. Nous allons maintenant présenter une description du métal utilisé dans notre travail de master, à savoir le cuivre.

I.7. Rôle biologique du cuivre

Le cuivre est un oligo-élément indispensable à de nombreux processus biologiques dans l'organisme humain. Il intervient notamment dans le métabolisme énergétique, la formation du tissu conjonctif et le développement du système nerveux central [31]. De plus, il participe à la régulation du système immunitaire et à la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Présent dans divers tissus et organes, le cuivre joue un rôle crucial pour assurer le bon fonctionnement global de l'organisme. Le cuivre, en plus de ses fonctions biologiques essentielles, possède des propriétés anticancéreuses importantes. Il régule la croissance cellulaire et l'angiogenèse, inhibe la prolifération des cellules cancéreuses et participe à la modulation des processus inflammatoires et oxydatifs liés au cancer. De plus, il potentialise l'efficacité d'autres agents anticancéreux et peut favoriser l'accumulation sélective de médicaments dans les cellules tumorales, tout en régulant la réponse immunitaire contre les tumeurs. Néanmoins, il est crucial de maintenir un équilibre approprié du cuivre dans l'organisme, car des niveaux trop élevés ou trop bas peuvent avoir des effets délétères sur les systèmes biologiques. En effet, un excès de cuivre peut s'avérer toxique, tandis qu'une carence peut entraîner des troubles de santé. Il est donc essentiel de veiller à un apport adéquat de cuivre pour bénéficier de ses propriétés anticancéreuses tout en évitant les déséquilibres indésirables [32].

I.8. Chimie de coordination du cuivre

Le cuivre, un élément de transition aux propriétés remarquables, se distingue par son numéro atomique 29 et son symbole Cu. Appartenant au groupe 11 du tableau périodique, il présente une valence variable, lui permettant de former une multitude de complexes avec divers ligands organiques [33]. Ces ligands, véritables partenaires moléculaires, influencent considérablement les propriétés chimiques et la réactivité des complexes de cuivre, modulant ainsi leur activité catalytique. La stabilité de ces complexes de coordination dépend de plusieurs facteurs clés, tels que la nature des ligands, la géométrie de coordination adoptée par le cuivre et son état d'oxydation [34]. Le cuivre(II), avec sa configuration d^9 caractéristique et son comportement paramagnétique, privilégie généralement une géométrie carrée plane dans ses complexes. Toutefois, d'autres structures telles que les pyramides à base carrée (coordination cinq), ainsi que des arrangements octaédriques ou tétraédriques, ont également été rapportées.

I.9. Conclusion

En conclusion, ce premier chapitre a permis de dresser un bilan scientifique des connaissances actuelles sur les antioxydants, et plus particulièrement sur les flavonoïdes, en mettant en lumière leurs propriétés et leur capacité à former des complexes métalliques. La revue de la littérature a non seulement révélé les approches et découvertes majeures dans ce domaine, mais a également permis d'identifier des lacunes et des questions non résolues, pour orienter nos futures investigations. Ce fondement permettra d'approfondir la compréhension du rôle des flavonoïdes en tant qu'antioxydants et d'explorer de manière plus ciblée leurs potentielles applications dans divers domaines scientifiques et thérapeutiques.

Références

- [1] **Biljana Bauer Petrovska** (2012) Historical Review of Medicinal Plants usage. *Pharmacogn Rev.*6, 1 5.
- [2] **Small E, Catling PM** (2000) Les cultures médicinales canadiennes. Presses scientifiques du CNRC, Ottawa (Ontario), Canada. p 281.
- [3] **Tyler VE** (1993) The honest herbal. 3rd ed. Pharmaceutical Products Press (Haworth Press) Binghamton, NY. p 375.
- [4] **Belaid A, Bellil** (2017) Nawel Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des polyphénols de la rue fétide *Ruta graveolens*. Mémoire master en biologie Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
- [5] **Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., & Quinn, R. J.** (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 111-129.
- [6] **Site web : Antioxydants** : définition, bienfaits, aliments, consulté le 27/0/2025.
- [7] **Halliwell & Gutteridge, J.M.C.**(2015). Free Radicals in Biology and Medicine. 5th Edition, Oxford University Press, New York.
- [8] **Brewer** .2011.Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10, 221-247.
- [9] **K.Ghedira** (2005) Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Springer, *Phytothérapie* Numéro 4: 162-169.
- [10] **Elise Emeraux** (2019) Propriétés biologiques des flavonoïdes : étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante. Thèse de doctorat Université de lorraine.
- [11] **Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ** (2017) Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity .*AdvNutr.* 8, 423–35.
- [12] **Havsteen BH** (2002) The biochemistry and the medical significance of flavonoids. *PharmacolTher.* 96, 67-202.
- [13] **Rabidas, Shyam Sunder, et al.**(2023) “A Comprehensive Review on Anti-Inflammatory Response of Flavonoids in Experimentally-Induced Epileptic Seizures.” *Brain Sciences* 13.1 (2023): 102.
- [14] **Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J, Aruoma OI** (1995) The characterization of antioxidants. *Food ChemToxicol.* 33, 601-617.
- [15] **Wright JS, Johnson ER, Dilabio GA** (2001) Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J Am Chem Soc.* 123, 1173–1183.
- [16] **Leopoldini M, Marino T, Russo N, Toscano M** (2004) Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism. *J PhysChem A.* 108, 4916-4922.
- [17] **Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D. P., Li, S., Chen, Y. M., & Li, H. B.** (2019). Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients*, 8(9), 515.

- [18] Kalinowska, M., Sienkiewicz-Gromiuk, J., Świdorski, G., Pietryczuk, A., & Lewandowski, W. (2018). The antioxidant activity of flavonoids is enhanced by their ability to chelate metals. *Journal of Molecular Structure*, **1165**, 314-321.
- [19] Li, J., Zhao, Y., Yu, J., & Chen, X. (2020). The role of flavonoid-metal complexes in cancer therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **30**(5), 127094.
- [20] Payan-Gomez SA, Flores-Holguin N, Perez-Hernandez A, Pinon-Miramontes M, Glossman-Mitnik D (2011) Computational molecular characterization of the flavonoid Morin and its Pt(II), Pd(II) and Zn(II) complexes. *J Mol Model*. 17,979–985.
- [21] Bukhari SB, Memon S, Mahroof-Tahir M, Bhanger MI (2009) Synthesis, characterization and antioxidant activity copper-quercetin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 71, 1901–1906. complex.
- [22] Dowling S, Regan F, Hughes H (2010) The characterisation of structural and antioxidant properties of isoflavone metal chelates. *J Inorg Biochem*. 104,1091–1098.
- [23] Chen W, Sun S, Cao W, Liang Y, Song J (2009) Antioxidant property of quercetin–Cr(III) complex: The role of Cr(III) ion. *J Mol Struct*. 918,194–197.
- [24] Pereira RM, Andrades NE, Paulino N, Sawaya AC, Eberlin MN, Marcucci MC, Favero GM, Novak EM, Bydlowski SP (2007) Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity. *Molecules*. 12, 1352–1366.
- [25] Pekal A, Biesaga M, Pyrzynska K (2011) Interaction of quercetin with copper ions: Complexation, oxidation and reactivity towards radicals. *Biometals*. 24, 41–49.
- [26] Malesev D and Kunti V (2007) Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions. *J Serb Chem Soc*. 72,921–939.
- [27] Chen, L., Xie, W., Li, Y., Zhang, N., & Feng, Y. (2022). Advances in the biomedical applications of flavonoid-metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, **459**, 214412.
- [28] Dhar, S. (Ed.). (2013) *Metal Ions in Biological Systems: Studies of Some Biomedical and Environmental Problems (AEMB, Vol 40)*. Springer Science & Business Media. Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K. &
- [29] Valko, M. (2022) Essential metals in health and disease. *Chem Biol interac*, 367, 110173.
- [30] Hu, H. (2002) Human health and heavy metals exposure. *Life support: The environment and human health*, 4, 1-12.
- [31] Desai, V., & Kaler, S. G. (2008) Role of copper in human neurological disorders. *Am J Clin Nutr*, 88(3), 855S-858S.
- [32] Wang, Z., Jin, D., Zhou, S., Dong, N., Ji, Y., An, P., & Luo, J. (2023) Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers. *Front Oncol*, 13, 1123420.
- [33] Olsson, M. H., Ryde, U., Roos, B. O., & Pierloot, K. (1998) On the relative stability of tetragonal and trigonal Cu (II) complexes with relevance to the blue copper proteins. *J Biol Inorg Chem*, 3, 109-125.

- [34] **Muthaiah, S., Bhatia, A., & Kannan, M.** (2020) Stability of metal complexes. Stability and Applications of Coordination Compounds, 1-18

Chapitre II

Flavonoïdes : Quercétine Et Apigénine

II.1. Introduction

Ce chapitre propose une exploration ciblée de deux flavonoïdes : la quercétine et l'apigénine. En s'appuyant sur des données issues de la littérature scientifique, nous présentons de manière structurée leurs caractéristiques chimiques, leurs principales sources naturelles, ainsi que leurs voies de biosynthèse dans les plantes. L'analyse se poursuit par l'examen de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques, mettant en évidence leurs effets potentiels dans divers contextes de santé. Cette étude approfondie constitue un cadre de référence solide pour la suite de notre travail, en renforçant la pertinence du choix de ces molécules dans notre démarche scientifique.

II.2. La quercétine

La quercétine, qui a le nom chimique 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone un flavonoïde présent dans les fruits et légumes, possède des propriétés biologiques uniques qui améliorent le rendement mental et physique et réduit le risque d'infection [1]. La quercétine est la plus abondante des flavonoïdes. Elle est constituée de 3 cycles et 5 groupements hydroxyles. La quercétine est aussi un élément constitutif des autres flavonoïdes. Elle se produit dans les aliments comme aglycone (attaché à une molécule de sucre). Seul un petit pourcentage de quercétine ingérée sera absorbé dans le sang [2].

II.2.1 Caractéristiques physico-chimiques de la quercétine

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la quercétine sont résumées dans le tableau II.1 [3].

Tableau II.1: Caractéristiques physico-chimiques de la quercétine

Propriété	Valeur / Description
Nom IUPAC	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone
Formule brute	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Masse molaire	302,24 g/mol
Apparence	Poudre jaune cristalline
Point de fusion	~316–317 °C (avec décomposition)
Solubilité dans l'eau	Très faible (≤ 1 mg/mL)
Solubilité dans solvants organiques	Bonne solubilité dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone, le DMSO
Densité	Environ 1,8 g/cm ³
pKa (acidité des groupes OH)	Environ 6,74
Absorption UV-Visible	Pics principaux : 256 nm et 374 nm
Stabilité	Sensible à la lumière, à l'oxydation, à la chaleur et aux milieux alcalins
Température de stockage	Température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité

II.2.2 Sources naturelles

La quercétine est un flavonol abondamment présent dans une grande variété d'aliments d'origine végétale, ainsi que dans certaines boissons, sous forme fraîche ou transformée.

► Aliments riches en quercétine

Les meilleures sources alimentaires de quercétine sont la livèche et les câpres, ces dernières pouvant en contenir jusqu'à 234 mg/100 g à l'état cru, ce qui en fait des sources exceptionnelles [4]. D'autres aliments d'origine végétale, comme les pommes, l'oignon rouge, le raisin, les petits fruits, les agrumes, le brocoli, les cerises, sont également riches en quercétine. Ce flavonoïde est aussi présent dans certaines boissons, notamment le thé, ainsi que dans des plantes médicinales telles que le ginkgo biloba et le millepertuis. D'autres aliments comme le chocolat noir, le piment fort, le sureau noir, la myrtille ou encore le cassis en contiennent également [4].

► Formes glycosidiques et sources végétales

Sous forme glycosidique, la quercétine est très répandue dans les plantes, principalement sous la forme de quercétine 3-rutinoside, aussi appelée rutine, qui est la forme la plus courante. On la retrouve dans les fruits, les feuilles et les racines de nombreuses plantes médicinales telles que l'aubépine chinoise (*Crataegus pinnatifida* Bunge), le persil, la renouée orientale (*Polygonum orientale* L.), la cataire, la menthe du Canada, ainsi que le Ginkgo biloba L [5].

► Variations géographiques et agricoles

La concentration en quercétine varie également en fonction des régions géographiques et des habitudes alimentaires. Par exemple, au Japon, l'oignon et le thé vert en sont les principales sources en hiver, tandis que la laitue rouge, le poivron vert, l'asperge et la tomate prennent le relais en été. En Australie, les aliments riches en quercétine incluent notamment le thé noir, le thé vert, le café, les pommes, la laitue, les haricots verts, le raisin, la tomate et l'oignon [5].

► Concentrations spécifiques et facteurs de variation

Certaines espèces présentent des concentrations très élevées :

- Câpres crues : jusqu'à 234 mg/100 g,
- Livèche : jusqu'à 180 mg/100 g,
- Oignon rouge : teneur maximale dans les anneaux extérieurs et la base de la racine,
- Tomates biologiques : contiennent 79 % de quercétine en plus que les tomates cultivées de manière conventionnelle [5,6].

► Compléments alimentaires

Outre sa présence dans les aliments, la quercétine est aussi disponible sous forme de compléments alimentaires, dont la consommation doit cependant être encadrée par un professionnel de santé [7].

Les principales sources naturelles de quercétine sont illustrées dans la Figure II.1, présentant les aliments et plantes riches en ce flavonoïde.

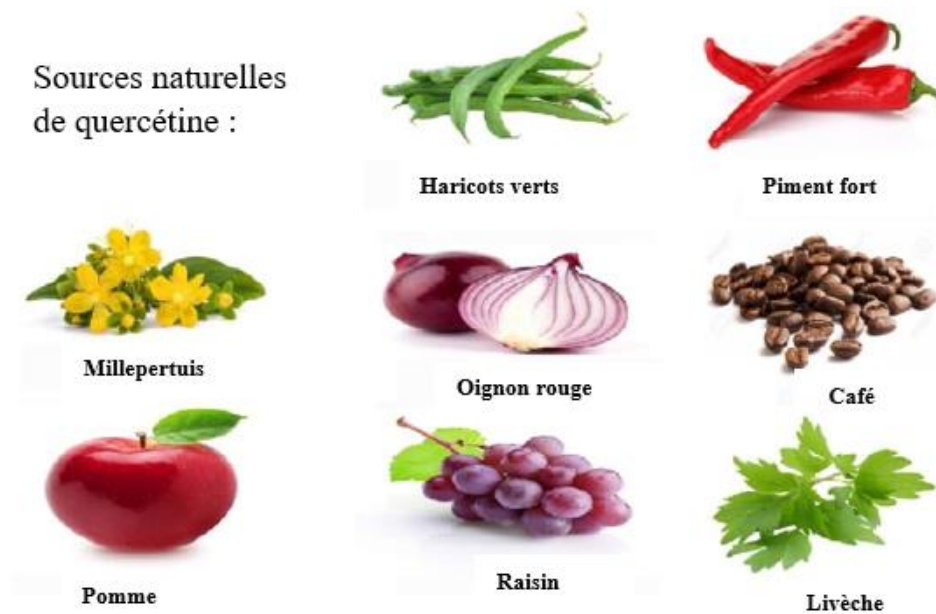


Figure II.1: Sources naturelles contenant la quercétine

II.2.3. Activités biologiques et pharmacologiques**II.2.3.1. Activité antioxydante**

La quercétine est un flavonoïde reconnu pour sa puissante activité antioxydante. Grâce à sa structure chimique spécifique, elle neutralise efficacement les espèces réactives de l'oxygène (ERO), réduisant ainsi le stress oxydatif. Elle est considérée comme le flavonoïde le plus actif, contribuant à éliminer les radicaux libres et à prévenir le vieillissement cellulaire prématuré, les maladies cardiovasculaires, ainsi que certains types de cancers [8,9].

II.2.3.2. Activité anti-inflammatoire

La quercétine possède des effets anti-inflammatoires importants. Elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier celles produites par les macrophages, les neurones et les cellules pulmonaires. Des études in vitro et sur des modèles animaux ont montré une réduction significative de l'inflammation. Chez l'homme, une

amélioration des symptômes a été rapportée chez les patients souffrant de prostatite chronique après une cure de quercétine [10-12].

II.2.3.3. Activité antimicrobienne

La quercétine possède une activité antimicrobienne notable, en particulier contre plusieurs souches bactériennes et virales. Elle agit en perturbant la perméabilité de la membrane cellulaire des bactéries, en inhibant certaines enzymes bactériennes essentielles, ainsi qu'en perturbant la réplication virale. Des études ont démontré son efficacité contre des bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que contre certains virus comme le virus de l'herpès simplex (HSV) et l'influenza [13].

L'ensemble de ces effets biologiques et pharmacologiques fait de la quercétine une molécule prometteuse pour diverses applications thérapeutiques. La figure II.2 ci-dessous résume visuellement les principales activités de la quercétine

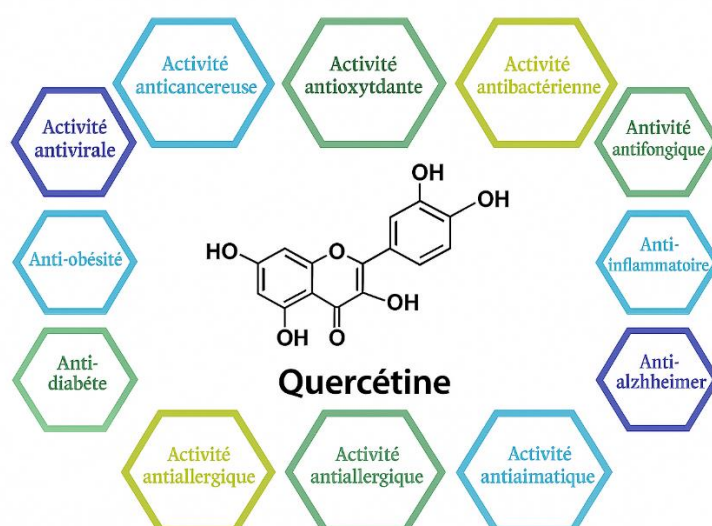


Figure II.2 : Activités biologiques et pharmacologiques

II.3. L'apigénine

L'apigénine, qui a le nom chimique 4',5,7-trihydroxyflavone est une substance naturelle de la classe des flavones qui est un aglycone de multiples glycosides naturels [14], et que l'on retrouve dans de nombreux fruits, légumes et plantes médicinales, notamment dans le persil, la camomille, le céleri et les oranges. Elle est connue pour ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et neuroprotectrices [15].

II.3.1 Caractéristiques physico-chimiques de l'apigénine

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'apigénine sont résumées dans le tableau II.2 [3].

Tableau II.2 : Caractéristiques physico-chimiques de l'apigénine.

Propriété	Valeur / Description
Nom IUPAC	4',5,7-trihydroxyflavone
Formule brute	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
Masse molaire	270,24 g/mol
Apparence	Poudre jaune cristalline
Point de fusion	~345 °C
Solubilité dans l'eau	Très faible (≤ 1 mg/mL)
Solubilité dans solvants organiques	Bonne solubilité dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone, le DMSO
Densité	Environ 1,7 g/cm ³
pKa (acidité des groupes OH)	Environ 7,77
Absorption UV-Visible	Pics principaux : 268 nm et 336 nm
Stabilité	Sensible à la lumière, à l'oxydation, à la chaleur
Température de stockage	Température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité

II.3.2 Sources naturelles de l'apigénine

L'apigénine est une flavone largement présente dans divers aliments d'origine végétale et certaines boissons, tant sous forme fraîche que séchée.

➤ Présence dans les boissons

L'apigénine est l'un des principaux composés actifs du thé à la camomille, qui en contient entre 0,8 % et 1,2 %. Ce type de boisson est également riche en huiles essentielles, responsables de ses propriétés aromatiques, aromatisantes et colorantes. Par ailleurs, l'apigénine est aussi détectée dans des boissons fermentées telles que la bière et le vin rouge[16].

➤ Aliments riches en apigénine

Cette molécule est abondante dans de nombreux fruits, légumes, et herbes aromatiques. Les principales sources alimentaires sont le persil, la camomille, le céleri, les épinards, les artichauts et l'origan (Figure II.3). Il est important de souligner que les formes séchées de ces plantes présentent des concentrations significativement plus élevées en apigénine [16].

➤ **Concentrations spécifiques**

Des analyses quantitatives ont permis de mesurer des teneurs très variables selon les matrices végétales. Les valeurs les plus élevées ont été observées dans :

- Le persil séché : jusqu'à 45 035 µg/g,
- Les fleurs de camomille séchées : entre 3 000 et 5 000 µg/g,
- Les grains de cactus : 786,5 µg/g,
- La vigne chinoise et les baies de cactus : de 622 à 240,2 µg/g [17].



Figure II.3 : Sources naturelles contenant l'apigénine

II.3.3 Activités biologiques et pharmacologiques

II.3.3.1. Activité antioxydante

L'apigénine possède une forte capacité antioxydante grâce à la présence de plusieurs groupements hydroxyles sur sa structure flavonique. Ces groupes permettent la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), réduisant ainsi le stress oxydatif cellulaire. En outre, l'apigénine stimule l'activité d'enzymes antioxydantes endogènes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase. Cette activité contribue à la prévention des dommages oxydatifs dans les tissus, notamment dans le système cardiovasculaire et le cerveau. [18]

II.3.3.2. Activité anti-inflammatoire

L'apigénine agit sur différentes voies de signalisation impliquées dans la réponse inflammatoire. Elle inhibe notamment l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une

enzyme clé dans la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Elle réduit également la libération de cytokines telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β . Ces mécanismes confèrent à l'apigénine un fort potentiel anti-inflammatoire, utile dans des pathologies chroniques telles que l'arthrite ou les maladies métaboliques [19].

II.3.3.3. Activité antimicrobienne

L'apigénine présente également une action antibactérienne et antivirale contre divers agents pathogènes. Elle agit en perturbant la membrane bactérienne et en inhibant certaines enzymes microbiennes. Elle a montré une efficacité contre des souches telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et même certains virus comme l'herpès simplex [20].

II.4 Conclusion

Ce chapitre a permis de présenter en détail deux flavonoïdes majeurs : la quercétine et l'apigénine. À travers l'analyse de leurs caractéristiques physico-chimiques, de leurs sources naturelles et de leurs activités biologiques et pharmacologiques, nous avons mis en évidence leur importance dans le domaine de la santé humaine. La quercétine se distingue par sa structure hautement hydroxylée, qui lui confère une activité antioxydante puissante, ainsi que des propriétés anti-inflammatoires, antivirales et cardio protectrices. De même, l'apigénine, avec sa structure plus légère, présente une excellente biodisponibilité et un large spectre d'activités pharmacologiques, incluant des effets antioxydants, antimicrobiens, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

Ces deux composés, bien que différents par certains aspects chimiques, partagent un potentiel thérapeutique prometteur, notamment dans la prévention de pathologies liées au stress oxydatif et à l'inflammation chronique.

References

- [1] **BENDIB Souria ,MANAA Hayet.** (2021).Docking moléculaire : Quercétine – SARS-CoV 2 ,Mémoire Master en Biochimie université Frères Mentouri Constantine 1 .
- [2] **Hamamdia Fatima Zohra** (2010),Recherche des stilbènes et des flavonoïdes dans diverses variétés de tomate et effet de la transformation en conserve de tomate sur la composition chimique de celle-ci. Mémoire de Magistère en chimie appliquée Université 8 mai 1945 Guelma.
- [3] Site web : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin> (consulté le 5 avril 2025)
- [4] Site web : <https://www.naturaforce.com/pages/quercetine> (consulté le 7 avril 2025).
- [5] **Häkkinen, S. H., Kärenlampi, S. O., Heinonen, I. M., Mykkänen, H. M., &Törrönen, A. R.**(1999).Content of the Flavonoid Quercetin, Myricetin, and Kaempferol In 25 Edible Berries. Journal Of Agricultural and Food Chemistry. 47(6),2274–2279. doi:10.1021/jf9811065
- [6] **Wiczowski, W., Romaszko, J., Bucinski, A., Szawara-Nowak, D., Honke, J., Zielinski, H., & Piskula.**(2008). **M. K. Quercetin from Shallots (*Allium cepa* L. var. aggregatum) Is More Bioavailable Than Its Glucosides.** The Journal of Nutrition. 138(5), 885–888. doi:10.1093/jn/138.5.885.
- [7] Site web : <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/quercetine> (consulté le 7 avril 2025).
- [8] **Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S.**(2016).Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. Pharmacogn Rev. 10 (20) : 84 9.
- [9] **Biler M, Biedermann D, Valentová K, Křen V, Kubala M.**(2017).Quercetin and its analogues: optical and acido-basic properties. Phys Chem Chem Phys;19:26870–26879.
- [10] **SAHI Yamina Nihel Terki Hassane Neyla Latifa,** (2016). Les effets antioxydants de la quercétine, mémoire master en biologie université de Tlemcen.
- [11] _Site web : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417116/> (consulté le 10 avril 2025).
- [12] **LOKE, Wai Mun, PROUDFOOT, Julie M., STEWART, Scott, McKINLEY, Allan J., NEEDS, Paul W., KROON, Paul A., HODGSON, Jonathan M., et CROFT, Kevin D.**(2008).Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: Lack of association between antioxidant and

- lipoxygenase inhibitory activity. Food and Chemical Toxicology, vol. 46, no. 4, p. 1300–1308.
- [13] **KATZKE, F., SHOSKES, D. A., SENDER, M., POLIAKIN, R., GAGLIANO, K., et RAJFER, J.**(2001).Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. Techniques in Urology, vol. 7, no 1, p. 44–46.
- [14] **SHOSKES, Daniel A., ZEITLIN, Scott I., SHAHED, Asha, et AJFER, Jacob.**(1999).Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology vol. 54, no 6, p. 960–963.
- [15] **ABDELMOUMENE Salima SEDIRA Anfel SEDIRA Soumia**, Etude de l'effet protecteur de l'apigénine contre le cancer : mécanismes d'action , memoire master en Biochimie appliquée,Centre universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila.
- [16] **Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J.**(1999).Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology.54(6):960–3. doi:10.1016/S0090-4295(99)00284-8.
- [17] **McKay, D.L., Blumberg, J.B.**(2006).Un examen de la bioactivité et des avantages potentiels pour la santé du thé à la camomille (*Matricaria recutita* L.) Phytother Res.; 20 : 519–530.
- [18] **Sung, B., Chung, H. Y., and Kim, N. D.** (2016). Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy. J. Cancer Prev. 21,216–226. doi: 10.15430/JCP.2016.21.4.216.
- [19] **Salehi, B., et al.**(2020). Recent insights into the biological functions of apigenin. EXCLI Journal, 19, 247–270.
- [20] **Yang, D., Zhang, X., Liu, T., et al.**(2023). Inhibitory Effects of Apigenin-7-O-glucoside on Biofilm Formation of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Antibiotics, 12(4), 616.

Chapitre III :

***Approches Et Outils
Théoriques***

III.1. Introduction

L'avènement de l'informatique a profondément bouleversé le domaine de la chimie, plaçant l'ordinateur au cœur des outils essentiels du chimiste moderne, au même titre que les instruments de laboratoire classiques [1]. Cette évolution a donné naissance à une nouvelle discipline : la recherche *in silico*, qui repose sur l'utilisation de simulations numériques et de modélisations informatiques pour explorer les systèmes chimiques et biologiques. Cette approche permet de prédire et d'analyser des comportements moléculaires complexes, ouvrant la voie à une compréhension plus fine des interactions à l'échelle atomique et facilitant l'accélération des processus de découverte scientifique.

La modélisation moléculaire constitue l'un des axes majeurs de cette démarche, s'appuyant principalement sur deux cadres théoriques : la mécanique quantique, qui permet une description électronique des molécules, et la mécanique moléculaire, utilisée pour simuler les mouvements et interactions entre atomes dans des systèmes plus vastes [2]. Dans ce contexte, ce chapitre expose les méthodes théoriques et les outils logiciels utilisés pour la modélisation des systèmes étudiés dans le cadre de notre recherche.

III.2. Mécanique quantique**III.2.1. Equation de Schrödinger**

La mécanique quantique étudie les systèmes d'intérêt chimique en explorant le comportement des particules subatomiques de manière précise et détaillée. La MQ est basée sur la résolution et l'application de l'équation de Schrödinger [3] ci-dessous, qui est une équation fondamentale indépendante du temps.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Où $\hat{H}$ est l'opérateur hamiltonien du système composé de n électrons et de N noyaux, E l'énergie totale du système et ψ la fonction d'onde associée à ce système.

La résolution de l'équation (1) donne théoriquement accès à toutes les propriétés du système étudié. Cependant, cette équation ne peut être résolue analytiquement que pour les systèmes mono-électroniques. En pratique, pour les systèmes à plusieurs électrons, il est nécessaire d'introduire des approximations numériques afin d'obtenir des solutions approximatives [4,5].

Pour les systèmes à plusieurs électrons, la résolution de l'équation de Schrödinger nécessite l'utilisation de différentes méthodes avec différents niveaux d'approximation. Parmi ces méthodes, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) est largement recommandée

dans de nombreux domaines de recherche. Elle se base sur la densité électronique, représentée par ρ , plutôt que sur la fonction d'onde ψ .

III.2.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité

Le principe de la théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory : DFT), présenté en 1964 par Hohenberg et Kohn [6], est que les propriétés exactes de l'état fondamental d'un système formé de noyaux et d'électrons sont totalement déterminées par sa densité électronique. Puis en 1965, Kohn et Sham explicitent la forme de l'énergie. Ils déterminent le système d'équations à résoudre en montrant qu'il existe une fonctionnelle universelle permettant de calculer l'énergie d'un système quantique à N particules à partir de la densité électronique (ρ) [7]. La relation suivante exprime la densité électronique totale d'un système :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad (2)$$

Toutes les propriétés d'un système d'électrons peuvent être dérivées de sa densité électronique. En connaissant la densité exacte $\rho(r)$, il est possible de déterminer l'énergie totale du système dans son état fondamental $E[\rho]$:

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + \int \rho(r)V(r) dr + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (3)$$

Où $T[\rho(r)]$ est l'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction possédant la même densité $\rho(r)$ que le système réel. Les deux termes suivants (dans l'intégrale) caractérisent respectivement l'énergie d'attraction noyaux-électrons et l'énergie de répulsion bi-électronique. Le dernier terme $E_{xc}[\rho(r)]$ est l'énergie d'échange-corrélation.

Aucun des termes de l'équation de Schrödinger n'est défini de manière exacte. C'est pourquoi différentes approches ont été développées pour approximer ces termes. Parmi les plus populaires, citons, par ordre de précision croissante :

- **Les fonctionnelles de la densité locale (LDA)**, qui ne dépendent que de la densité électronique $\rho(r)$ [8].
- **Les fonctionnelles de gradient généralisé (GGA)**, qui dépendent de la densité électronique $\rho(r)$ et de son gradient $\nabla\rho(r)$ [9].
- **Les fonctionnelles hybrides**, comme B3LYP [10], qui combinent des approches LDA et GGA avec des données expérimentales ou des calculs à plus haut niveau.

Dans le contexte de notre étude, nous avons choisi d'employer une fonctionnelle hybride, en l'occurrence le modèle **B3LYP**. Cette méthode est réputée pour offrir un bon équilibre entre la fiabilité des résultats et la modération des ressources de calcul requises, ce qui la rend adéquate pour l'analyse de systèmes moléculaires complexes. La section suivante est

consacrée à la présentation détaillée de cette fonctionnelle et à son rôle spécifique dans notre démarche théorique.

III.2.2.1. Fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est l'une des plus populaires et des plus utilisées en DFT. Son succès réside dans sa construction hybride, qui combine plusieurs types d'approximations pour le calcul de l'énergie électronique. Le terme "**B3**" désigne la combinaison de trois fonctionnelles d'échange de Becke, paramétrées selon trois formes différentes [11]. Quant au terme "**LYP**", il représente la contribution de la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr [12].

La fonctionnelle B3LYP s'est distinguée par sa précision remarquable dans une large gamme d'applications, allant de la détermination de la structure moléculaire à l'étude des propriétés électroniques, des réactions chimiques et des spectres vibratoires. Cette polyvalence en fait un outil de choix pour de nombreux domaines de la chimie, notamment la chimie organique, inorganique et la catalyse [13].

Il est toutefois crucial de souligner que chaque fonctionnelle présente ces propres forces et limites. Le choix de la fonctionnelle la plus adaptée dépend donc de la nature du système étudié et des propriétés spécifiques recherchées.

La base de calcul adoptée dans cette étude est détaillée ci-dessous afin de préciser les fondements de notre approche.

III.2.2.2. Base LACVP**

L'ensemble de bases LACVP constitue une combinaison spécifique de fonctions gaussiennes contractées, largement adoptée en chimie quantique computationnelle, notamment dans les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Conçu pour représenter efficacement les corrélations électroniques, ce jeu de bases permet d'obtenir des résultats fiables et précis, en particulier dans l'étude de systèmes complexes comprenant des éléments lourds, souvent caractérisés par une structure électronique sophistiquée [14].

Ce jeu de bases associe différentes fonctions optimisées pour reproduire fidèlement la densité électronique ainsi que des propriétés moléculaires essentielles telles que la géométrie, les énergies d'interaction, les spectres électroniques ou encore la réactivité chimique [15]. Il est notamment très utilisé dans l'analyse des complexes métalliques et des systèmes bioinorganiques.

L'option ** (comme dans LACVP**) indique l'ajout de fonctions de polarisation sur tous les atomes, à l'exception des métaux de transition, afin d'améliorer la description des effets électroniques fins et des interactions polarisables dans les systèmes étudiés [16]. Cette

amélioration est cruciale pour affiner les prédictions, en particulier dans le cadre de systèmes métalliques ou macromoléculaires.

Cependant, le choix de l'ensemble de bases reste dépendant du type de molécule, des éléments présents et des objectifs de l'étude. Il existe une grande variété de jeux de bases, chacun offrant des avantages spécifiques selon le contexte de modélisation [17].

III.2.3. Propriétés électroniques

III.2.3.1. Orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires dites frontières sont : l'orbitale HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), qui est l'orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie et l'orbitale LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), qui est l'orbitale non occupée la plus basse en énergie. Ces orbitales frontières présentent un intérêt dans l'étude de la réactivité des systèmes chimiques. L'énergie de l'HOMO, contenant les électrons de plus haute énergie, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule. Quant à l'énergie de la LUMO, elle renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule [18]. La différence d'énergie entre l'HOMO et la LUMO, appelée gap énergétique (ΔE), est un paramètre clé pour déterminer la réactivité et la stabilité des structures moléculaires.

III.2.3.2. Moment dipolaire

Le moment dipolaire est une propriété essentielle qui permet de visualiser la répartition des charges à l'intérieur d'une molécule [19]. Il mesure la séparation de charge entre les pôles positifs et négatifs de la molécule. La définition classique du moment dipolaire (μ) est donnée par la formule suivante :

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \vec{r}_i \quad (4)$$

Un moment dipolaire élevé indique une répartition de charge asymétrique, tandis qu'un moment dipolaire faible indique une répartition de charge plus équilibrée. Cette propriété est cruciale pour comprendre les interactions intermoléculaires, la solubilité et d'autres phénomènes liés à la polarité des molécules.

L'unité de μ dans le système international est le Coulomb-mètre (Cm). En pratique, on utilise le Debye (D), avec $1D = 3,33 \cdot 10^{-30}$ Cm

III.2.4. Indices de réactivité globaux

Les indices globaux de la réactivité chimique font référence à des paramètres utilisés pour évaluer et quantifier la réactivité chimique d'un système. Ils fournissent une mesure globale de la tendance d'une molécule à réagir avec d'autres substances.

III.2.4.1. Energie d'ionisation

L'énergie d'ionisation (IE) est une mesure de l'énergie requise pour enlever un électron d'un système. Elle représente l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (avec N électrons) au cation (avec N-1 électrons) [20]. L'IE peut être exprimée en utilisant l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (EHOMO) et est donnée par l'expression :

$$IE = -E_{HOMO} \quad (5)$$

III.2.4.2. Affinité électronique

L'affinité électronique (EA) est une mesure de la capacité d'une molécule ou d'un atome à capturer un électron. Elle représente l'énergie gagnée lors de l'addition d'un électron à une espèce neutre, conduisant à la formation d'un anion (avec N+1 électrons) [21]. L'EA est liée à l'énergie de la LUMO, l'orbite où sera placé l'électron capturé, par l'expression suivante :

$$EA = -E_{LUMO} \quad (6)$$

III.2.4.3. Hardness

La dureté absolue (hardness), notée η , exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons [22]. Elle est calculée en utilisant les valeurs de l'énergie d'ionisation (IE) et de l'affinité électronique (EA) du système. La formule pour calculer la dureté absolue est :

$$\eta = \frac{(IE - EA)}{2} \quad (7)$$

III.2.4.4. Softness

La softness (ou mollesse), notée S, est une propriété complémentaire à la dureté chimique (η). Elle s'exprime comme l'inverse de la dureté et traduit la facilité avec laquelle une molécule peut se déformer et accepter des électrons [23]. La formule pour calculer la softness est la suivante :

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (8)$$

III.2.4.5. Electronegativité

L'électronégativité (χ) est une mesure de la tendance d'un atome à attirer une paire d'électrons partagée vers lui-même lorsqu'il forme une liaison chimique avec un autre atome. Elle quantifie la capacité relative d'un atome à attirer des électrons dans une liaison chimique [23]. L'électronégativité peut être calculée en utilisant les valeurs de l'énergie d'ionisation (IE) et de l'affinité électronique (EA) du système. La formule pour calculer l'électronégativité est :

$$\chi = \frac{IE + EA}{2} \quad (9)$$

III.2.4.6. Potentiel chimique

Le potentiel chimique (μ) constitue une grandeur essentielle en chimie théorique, représentant la tendance d'une espèce chimique à acquérir ou céder des électrons. Il reflète ainsi la nature électrophile ou nucléophile d'un composé. Ce potentiel est inversement lié à l'électronégativité : plus une espèce est électronégative, plus son potentiel chimique est faible, traduisant une forte attraction des électrons (cas des électrophiles). À l'inverse, les nucléophiles, qui cèdent aisément des électrons, présentent un potentiel chimique plus élevé [24].

Par ailleurs, le potentiel chimique entretient également un lien avec la dureté chimique. Les électrophiles efficaces sont généralement caractérisés par une faible dureté, ce qui les rend plus enclins à accepter des électrons. Les nucléophiles, en revanche, se distinguent par une dureté plus élevée, traduisant une résistance à la perte d'électrons.

$$\mu = -\chi \quad (10)$$

III.2.4.7. Electrophilicité

L'électrophilicité (ω), introduite par Parr en 1969 [25], est une mesure de la capacité d'une molécule à attirer et à capturer des électrons dans une réaction chimique. Elle permet de quantifier le caractère électrophile d'une molécule, c'est-à-dire sa tendance à accepter des électrons d'autres espèces chimiques. Pour qu'une espèce soit considérée comme un bon électrophile, elle doit présenter une valeur élevée du potentiel chimique ($|\mu|$) et une faible dureté chimique (η) [26]. L'électrophilicité est définie comme suit :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (11)$$

III.2.5. Indices locaux

III.2.5.1. Indices de FUKUI

Les indices de Fukui sont des outils puissants en chimie quantique qui permettent de prédire les sites les plus réactifs d'une molécule [27]. Ils indiquent les zones de la molécule les plus susceptibles d'interagir avec d'autres molécules ou réactifs, fournissant des informations précieuses pour la conception de nouvelles réactions chimiques ou la modification des propriétés de molécules existantes.

Le calcul des indices de Fukui repose sur les coefficients des orbitales moléculaires frontières (OMFs), qui représentent la contribution de chaque atome à la formation des orbitales moléculaires occupées (HOMO) et inoccupées (LUMO) de la molécule.

En fonction du type d'attaque que subit la molécule dans une réaction chimique (électrophile, nucléophile ou radicalaire), trois types d'indices de Fukui peuvent être définis :

$$f^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \quad (12)$$

$$f^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \quad (13)$$

$$f^0 = \frac{[q_k(N + 1) - q_k(N - 1)]}{2} \quad (14)$$

Avec :

$q_k(N)$: la population électronique de l'atome K dans une molécule neutre,

$q_k(N + 1)$: la population électronique de l'atome K dans un système anionique,

$q_k(N - 1)$: la population électronique de l'atome K dans un système cationique.

III.2.5.2. Energie d'ionisation moyenne locale

L'énergie moyenne d'ionisation ALIE (Average Local Ionization Energy) est l'énergie nécessaire pour arracher un électron du point « r » dans l'espace d'un système chimique. Les valeurs les plus faibles de cette énergie indiquent les régions, autour du squelette moléculaire, où les électrons sont les moins liés à la molécule. Ces régions indiquent les sites, du système moléculaire, favorables à céder des électrons [28].

Dans cette étude, les surfaces d'énergie locale d'ionisation ont été exploitées afin d'identifier les zones de la molécule les plus susceptibles de libérer des électrons, ce qui se reflète par les valeurs les plus basses de cette énergie. Ces surfaces fournissent des informations précieuses sur les sites réactifs potentiels et les régions de la molécule qui sont particulièrement sensibles aux attaques électrophiles.

III.2.6. Descripteurs électroniques relatifs aux mécanismes antioxydants

III.2.6.1. Energie de dissociation de liaison

L'énergie de dissociation de liaison (BDE, Bond Dissociation Energy) correspond à l'énergie nécessaire pour rompre une liaison chimique particulière dans une molécule, en formant des radicaux libres. Ce paramètre est essentiel pour comprendre le comportement antioxydant d'un composé [29].

En effet, une valeur faible de BDE indique qu'un composé est capable de donner facilement un atome d'hydrogène (ou un électron), ce qui est crucial dans les mécanismes de neutralisation des radicaux libres. Lors de ce processus, la molécule antioxydante cède un atome d'hydrogène pour stabiliser un radical, freinant ainsi la propagation des réactions d'oxydation.

Cette réaction de transfert d'hydrogène permet de limiter les dommages oxydatifs au niveau cellulaire et contribue à la protection des biomolécules contre le stress oxydatif.

III.2.6.2. Potentiel d'ionisation

Le potentiel d'ionisation (IP) est un paramètre clé dans le mécanisme antioxydant reposant sur le transfert monoélectronique (SET, Single Electron Transfer). Il correspond à

l'énergie nécessaire pour arracher un électron à un atome ou une molécule neutre, entraînant la formation d'un cation.

Dans le cadre du mécanisme SET, les antioxydants exercent leur action en transférant un électron à un radical libre, neutralisant ainsi sa réactivité potentiellement nocive. Un antioxydant présentant un faible potentiel d'ionisation est plus apte à céder un électron, ce qui favorise le processus de neutralisation des radicaux libres.

Ce transfert d'électron conduit à la formation d'un couple redox, dans lequel l'antioxydant devient un radical relativement stable, tandis que le radical libre initial est désactivé. Ce mécanisme permet ainsi de limiter les réactions en chaîne oxydatives et de protéger les structures cellulaires contre les dommages induits par le stress oxydatif [30].

III.3. Mécanique moléculaire

III.3.1. Bases théoriques

La mécanique moléculaire (MM), apparue dans les années 1930, est une méthode non quantique largement utilisée pour la pré-optimisation des structures moléculaires, dans le but de faciliter et d'accélérer la convergence des calculs ultérieurs effectués par des méthodes quantiques. Contrairement à la mécanique quantique, cette approche ne prend pas en compte explicitement les électrons : elle se base uniquement sur les positions des noyaux atomiques pour estimer l'énergie du système.

L'énergie potentielle d'un système est calculée à partir de paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles, torsions) et d'interactions intermoléculaires telles que les forces de Van der Waals, les interactions électrostatiques, et parfois les liaisons hydrogène impliquant des atomes non liés directement. L'ensemble de ces contributions est intégré dans une formulation mathématique appelée champ de force (force field), qui permet de modéliser le comportement des molécules avec une bonne efficacité computationnelle [31].

III.3.2. Champ de force

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions intramoléculaires entre les atomes liés et non liés. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle ou stérique) et les paramètres qui la composent [32].

$$E_S = E_l + E_a + E_t + E_{vdW} + E_{elec} + E_{HB}$$

Où E_l est l'énergie de liaison covalente entre deux atomes, E_a l'énergie associée aux angles formés par deux liaisons consécutives, E_t est associée aux angles de torsion, E_{vdW} est l'énergie

des interactions non-covalentes de van der Waals, E_{elec} est l'énergie des interactions électrostatiques et E_{HB} est associée aux liaisons hydrogènes.

Différents champs de forces ont été développés et qui se distinguent par l'expression mathématique des divers termes et aussi par leur domaine d'application. Parmi les champs de force les plus couramment utilisés, on peut citer :

- ❖ **MM2, MM3 et MM4**: utilisés pour les petites molécules organiques [33].
- ❖ **OPLS** (Optimized Potentials for Liquid Simulations): il a été créé pour simuler des molécules en solution et se présente actuellement en plusieurs versions successives [34].
- ❖ **AMBER** (Assisted Model Building with Energy Refinement): Il est conseillé dans le cas des protéines et les acides nucléiques [35].
- ❖ **GROMOS** (Groningen Molecular Simulation Program Package): Il a été conçue spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux [36].
- ❖ **SPASIBA** (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability): Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [37].

Parmi les champs de force disponibles, **OPLS 2005** a été utilisé dans le cadre de nos travaux. Il s'agit d'une version améliorée du champ OPLS, offrant une meilleure couverture des éléments chimiques et une représentation plus étendue des fonctions organiques.

III.4. Outils utilisés

Dans le cadre de nos travaux, nous avons eu recours au logiciel Schrödinger [38], une suite puissante dédiée à la modélisation moléculaire. Ce logiciel intègre des méthodes de calcul avancées, largement utilisées dans les domaines de la recherche pharmaceutique, biotechnologique, ainsi que dans la science des matériaux. Schrödinger se compose de plusieurs modules spécialisés, compatibles avec les environnements Linux, macOS et Windows, offrant ainsi une grande flexibilité d'utilisation. Nous présentons ci-dessous une brève description des applications utilisées dans ce contexte.

III.4.1. Maestro

Maestro constitue l'interface graphique principale de la suite Schrödinger [39]. Il propose un environnement intuitif permettant d'accéder aisément aux différents modules et fonctionnalités de la plateforme. Grâce à Maestro, les utilisateurs peuvent créer, modifier et visualiser des structures moléculaires, réaliser diverses analyses et simulations, ainsi que générer des rapports détaillés pour l'interprétation des résultats.

III.4.2. Jaguar

Jaguar est un programme de chimie quantique haute performance, utilisé pour le calcul précis des propriétés moléculaires, aussi bien en phase gazeuse qu'en solution. Il permet la détermination d'un large éventail de propriétés telles que les moments multipolaires, les constantes de pKa, les charges partielles, les orbitales moléculaires, le potentiel électrostatique, les fonctions de Fukui, ainsi que les spectres IR et UV [40].

III.4.3. Macromodel

MacroModel est un module offrant un large éventail de fonctionnalités en mécanique moléculaire. Il intègre différents champs de force, des modèles de solvation, ainsi que des méthodes efficaces de recherche conformationnelle. Ce module est particulièrement adapté à l'exploration de l'espace conformationnel de molécules complexes [41].

III.4.4. Materials science

Materials Science est un module conçu pour la construction et l'analyse de structures présentant un intérêt particulier en science des matériaux. Il permet notamment de modéliser des complexes organométalliques, des nanostructures ainsi que des structures cristallines [42].

III.5. Conclusion

Ce chapitre a présenté les fondements théoriques et les outils numériques utilisés dans le cadre de notre travail. La mécanique moléculaire et la mécanique quantique constituent deux approches complémentaires permettant de modéliser et de prédire le comportement des systèmes chimiques à différentes échelles. L'intégration de ces deux approches au sein de la suite logicielle Schrödinger offre une plateforme puissante et flexible pour la simulation moléculaire.

Références

- [1] **Douroumis, D., Fahr, A., Siepmann, J., Snowden, M. J., & Torchilin, V.** (2015) Computational pharmaceutics: application of molecular modeling in drug delivery. John Wiley & Sons.
- [2] **Debord J** (2004) Introduction à la modélisation moléculaire. 37-41.
- [3] **Schrödinger E** (1926) Quantisierung als Eigenwert problem. Ann Phys. 79, 361-376.
Rivail, J. L. (1999). Elements de chimie quantique à l'usage des chimistes. EDP Sciences.
- [4] **Doucet, J. P., & Weber, J.** (1996). Computer-aided molecular design: Theory and applications. Elsevier.
- [5] **Hohenberg P, Kohn W** (1964) Inhomogeneous electron gas. Phys. Rev. A, 136; 3, B864-B871.
- [6] **Landau L, Lifchitz E** (1966) Mécanique quantique. Éditions MIR, Moscou.
Ceperley, D. M., & Alder, B. J. (1980). Ground state of the electron gas by a stochastic method. Physical review letters, 45(7), 566.
- [7] **Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M.** (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. Canadian Journal of physics, 58(8), 1200-1211.
- [8] **Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G.** (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 37(2), 785.
- [9] **Becke AD** (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. Chem Phys 98: 5648-5652.
- [10] **Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G.** (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 37(2), 785.
- [11] **Adamo, C., & Barone, V.** (1999). Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. The Journal of chemical physics, 110(13), 6158-6170.
- [12] **Hay, P. J., & Wadt, W. R.** (1985). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Journal of Chemical Physics, 82, 299.
- [13] **Schrödinger Materials Science Suite. Schrödinger Release 2023-1:** Jaguar, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023.

- [14] **Cramer, C. J.** (2013). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. John Wiley & Sons.
- [15] **Jensen, F.** (2017). *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons.
- [16] **Fukui K, Yonezawa T, Shingu H** (1952). A Density Functional Theory (DFT) Investigation on the Structure and Spectroscopic Behavior of 2-Aminoterephthalic Acid and Its Sodium Salts. *J. Chem. Phys.* 20-722.
- [17] **Pyykkö P** (2012) Molecular electric moments insights into carbon monoxide poisoning, interstellar chemistry, and even the electric dipole moment of the electron. *Accounts of Chemical Research*.45, 2060-2067.
- [18] **Vijisha KR, Shameera TK, Muraleedharan K** (2018) Studies on the UV filtering and radical scavenging capacity of the bitter masking flavanone Eriodictyol. *J Photochem Photobiol B Biol.* 185, 254–261.
- [19] **Cioslowski J, Piskorz P, Liu G** (1997) Ionization potentials and electron affinities from the extended Koopmans' theorem applied to energy-derivative density matrices the EKTMP and EKTQCISD methods. *J Chem Phys.* 107, 6804–6811.
- [20] **Kar R, Chandrakumar KRS, Pal S** (2007) The influence of electric field on the global and local reactivity descriptors: reactivity and stability of weakly bonded complexes. *J PhysChem A.* 111, 375–383.
- [21] **Parr R and Yang W** (1989) *Density-functional Theory of Atoms and Molecules* oxfordUniversity Press new york.
- [22] **Young DC** (2001) *Computational Chemistry a Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems* John Wiley Sons Inc.
- [23] **Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S.** (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [24] **Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., & Pérez, P.** (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21(6), 748.
- [25] **Roy, R. K., Pal, S., & Hirao, K.** (1999). On non-negativity of Fukui function indices. *The Journal of chemical physics*, 110(17), 8236-8245.
- [26] **Feddal-Bouchebaba S** (2018) *Etude Structurale et Conception in silico de Molécules présentant un profil Anti-inflammatoire*. Thèse de doctorat, USTHB. N° d'ordre : 07/2018-D/CH.

- [27] **Wright JS, Johnson ER, Dilabio GA** (2001) Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J Am Chem Soc.* 123, 1173–1183.
- [28] **Wright JS, Shadnia H, Chepelev LL** (2009) Stability of carbon-centered radicals: effect of functional groups on the energetics of addition of molecular oxygen. *J Comput Chem.* 30, 1016–1026.
- [29] **Leach, A. R.** (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd ed.). Prentice Hall.
- [30] **Vosko SH, Wilk L, Nusair M** (1980) Accurate spin dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can Phys* 58: 12001211.
- [31] **Tristram F, Durier V, Vergoten G** (1996) The structures and vibrational frequencies a series of aliphatic alcohols as obtained using the spectroscopic potential SPASIBA. *J MolStruct Theochem.* 378, 249-256.
- [32] **Jorgensen WL and Tirado-Rives J** (1988). The OPLS Force Field for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. *J Am Chem Soc.* 110, 1657-1666.
- [34] **Weiner SJ, Kollman PA, Case DA, Singh UC, Ghio C, Alagona G, Profeta S, Winer P** (1984) A new force-field for molecular mechanical simulation of nucleic-acids and proteins. *J Am Chem Soc.* 106, 765-784.
- [35] **Van Gunsteren WF and Karplus M** (1982) Effect of constraints on the dynamics of Macromolecules. *Macromolecules.* 15, 1528-1544.
- [36] **Derreumaux P and Vergoten G** (1995) A new spectroscopic molecular mechanics force field. Parameters for proteins. *J Chem Phys.* 102, 8586-8605.
- [37] **Schrödinger** (2015-2) LLC, New York, NY.
- [38] **Maestro** (2015) Version 10.2. Schrödinger, Inc., LLC, New York, NY.
- [39] **Jaguar** (2015) Version 8.8. Schrödinger, Inc, LLC, New York, NY.
- [40] **MacroModel** (2015) Version 10.8. Schrödinger, Inc., LLC, New York, NY.
- [41] **Materials Science Suite** (2015-2) Schrödinger, LLC, New York, NY.

Chapitre IV :

Discussion Des Résultats

IV.1. Introduction

Dans cette étude, nous avons réalisé une approche théorique visant à explorer en profondeur les propriétés des complexes métalliques formés entre les flavonoïdes en particulier la quercétine et l'apigénine et l'ion Cu(II).

À cet effet, des méthodes de modélisation moléculaire ont été mises en œuvre afin d'optimiser les structures géométriques de ces complexes, puis d'analyser divers descripteurs électroniques pour évaluer leur réactivité chimique. En nous appuyant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), reconnue pour son efficacité en chimie computationnelle, nous avons pu obtenir des résultats fiables permettant une meilleure compréhension du comportement physico-chimique de ces systèmes et de leurs mécanismes antioxydants.

Les simulations réalisées poursuivent deux objectifs principaux : d'une part, caractériser les propriétés électroniques globales et locales des composés étudiés, et d'autre part, comparer l'activité antioxydante de la quercétine et de l'apigénine avant et après complexation avec Cu(II). Cette comparaison offre une perspective précieuse sur l'influence de la coordination métallique sur les propriétés antioxydantes de ces flavonoïdes.

IV.2 Molécules utilisées

IV.2.1 Ligands

Dans le cadre de cette étude, deux composés naturels, la quercétine et l'apigénine, ont été sélectionnés en raison de leurs propriétés antioxydantes bien documentées. Leur activité a été évaluée à travers le test de neutralisation du radical libre DPPH, en s'appuyant sur des protocoles expérimentaux issus de la littérature scientifique [1,2]. Leurs structures chimiques sont présentées dans la figure IV.1.

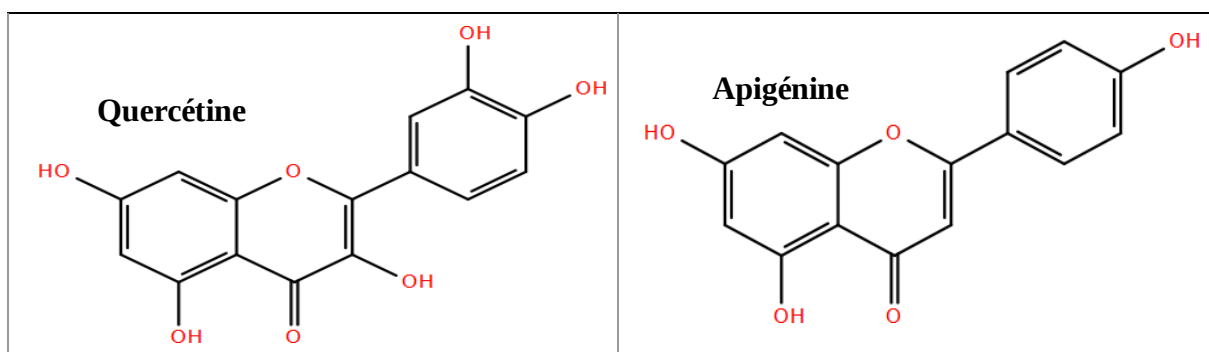


Figure IV.1. Structure 2D de la Quercétine et de l'Apigénine

IV.2.2 Complexes métalliques

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux complexes métalliques formés entre le cuivre et deux flavonoïdes : la quercétine et l'apigénine. Les complexes Cu(Quercétine)₂ et Cu(Apigénine)₂, déjà rapportés dans la littérature, ont été synthétisés et caractérisés [3]. Les

structures bidimensionnelles de ces complexes, ainsi que les propriétés du cuivre impliqué dans la coordination, sont présentées ci-dessous. Il convient de souligner que la compréhension précise de ces structures est essentielle, car elle constitue la base des modèles moléculaires employés dans notre travail de modélisation.

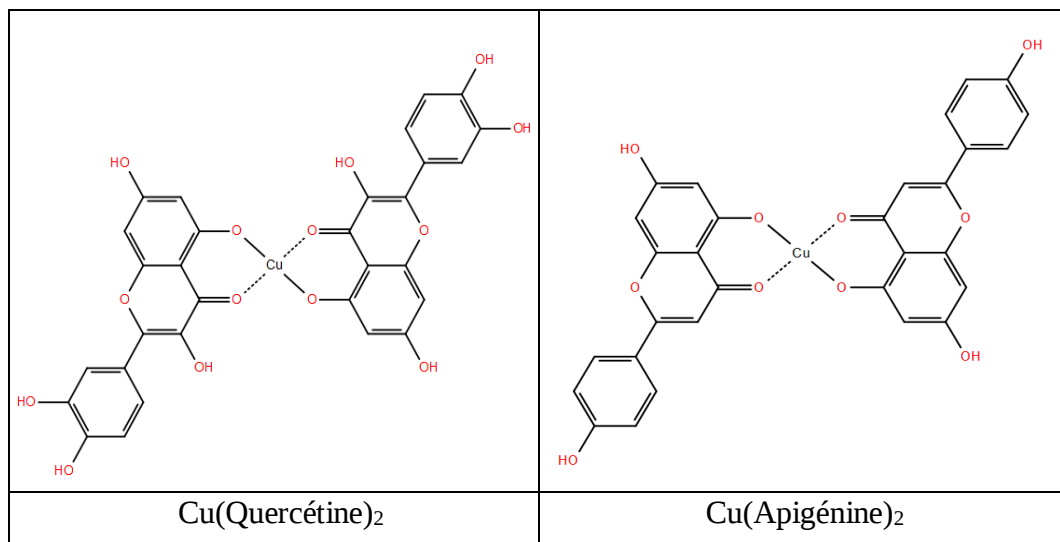


Figure IV.2. Structures 2D des complexes de cuivre avec quercétine et apigénine

Le cuivre (II) ($Z = 29$) possède une configuration électronique externe de type d^9 et présente un caractère paramagnétique. En coordination, il adopte généralement une géométrie carré-plan. Avec une multiplicité de spin égale à 2.

Dans les deux complexes étudiés, Cu(Quercétine)_2 et Cu(Apigénine)_2 , l'ion Cu^{2+} est tétracoordonné : il est lié à deux ligands flavonoïdiques bidentés sous forme déprotonée.

IV.3 Discussion des résultats

IV.3.1 Propriétés électroniques

Afin de mieux évaluer le potentiel antioxydant des composés étudiés, une première analyse a été consacrée à l'évaluation de leurs descripteurs électroniques. Cette approche a porté à la fois sur les flavonoïdes à l'état libre et sur leurs complexes de coordination avec le cuivre. Le tableau ci-dessous regroupe les principales grandeurs électroniques calculées, notamment les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), l'écart énergétique entre ces deux niveaux (ΔE), ainsi que le moment dipolaire (μ), qui fournit des indications sur la polarité globale de la molécule et son interaction potentielle avec un environnement biologique.

Tableau IV.1 : Energies des OMFs, Gap d'énergie et moment dipolaire.

	Quercétine	Cu(Quercétine) ₂	Apigénine	Cu(Apigénine) ₂
E _{HOMO} (Ha)	-0.206176	-0.192325	-0.215449	-0.192563
E _{LUMO} (Ha)	-0.061398	-0.100276	-0.050867	-0.083443
ΔE (Ha)	0.144778	0.092049	0.164582	0.10912
μ (D)	5.7509	0.0438	5.1334	0.6511

L'analyse des valeurs des descripteurs quantiques calculées dans le tableau précédent nous conduit aux discussions suivantes :

❖ **Énergie HOMO** : La capacité antioxydante d'un composé est fortement influencée par sa faculté à céder des électrons, ce qui peut être évalué à travers l'énergie de la HOMO. Plus elle est élevée, plus le composé peut céder des électrons. La quercétine montre une meilleure aptitude que l'apigénine à la donation électronique, donc un potentiel antioxydant supérieur. De plus, la complexation avec l'ion cuivre entraîne une élévation des énergies HOMO par rapport aux formes libres, indiquant une amélioration de l'activité antioxydante. Parmi les complexes formés, Cu(Quercétine)₂ se distingue par les valeurs électroniques les plus favorables, traduisant un pouvoir antioxydant plus marqué que celui du complexe Cu(Apigénine)₂.

❖ **Énergie LUMO** : Les valeurs négatives pour tous les composés traduisent leur capacité à accepter des électrons. Les complexes métalliques présentent des LUMO plus négatives, ce qui renforce leur caractère électrophile, surtout Cu(Quercétine)₂.

❖ **Gap HOMO-LUMO (ΔE)** : L'écart énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO (ΔE) constitue un indicateur clé de la stabilité électronique et de la réactivité chimique des molécules. En général, une valeur élevée de ΔE est associée à une plus grande stabilité chimique, tandis qu'un écart plus faible traduit une réactivité accrue. L'analyse des données du tableau IV.1 montre que la complexation avec l'ion cuivre entraîne une diminution du gap énergétique pour les deux flavonoïdes, suggérant une augmentation de leur réactivité. Cette évolution peut être attribuée à l'interaction entre les orbitales du métal et celles des ligands, modifiant ainsi la distribution énergétique des orbitales moléculaires. Parmi les systèmes analysés, le complexe Cu(Quercétine)₂ présente le plus faible ΔE, ce qui en fait le composé le plus réactif de l'ensemble étudié.

❖ **Moment dipolaire** : il représente une grandeur fondamentale en chimie quantique. L'analyse des résultats montre que les complexes métalliques présentent des moments

dipolaires inférieurs à ceux des ligands non complexés, ce qui suggère une diminution de la polarité après coordination au cuivre. En revanche, la quercétine, en tant que ligand libre, affiche le moment dipolaire le plus élevé, en raison de sa structure riche en groupes hydroxyle (-OH), capables d'engendrer une séparation significative des charges au sein de la molécule.

IV.3.2. Indices de réactivité

Dans cette partie de notre étude, nous avons approfondi l'analyse de la réactivité chimique des composés étudiés en nous appuyant sur des descripteurs électroniques supplémentaires, relatifs à la réactivité globale et locale. L'objectif était de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à leur activité et d'évaluer plus précisément leur potentiel antioxydant.

IV.3.2.1. Indices globaux

À partir des conformations optimisées par mécanique quantique, nous avons déterminé plusieurs descripteurs moléculaires, notamment l'énergie d'ionisation (IE), l'affinité électronique (EA), la dureté (η), la mollesse (S), l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ) et l'électrophilicité (ω).

Tableau IV.2 : Propriétés électroniques relatives à la réactivité globale

	Quercétine	Cu(Quercétine) ₂	Apigénine	Cu(Apigénine) ₂
IE	0,206176	0,192325	0,215449	0,192563
EA	0,061398	0,100276	0,050867	0,083443
η	0,072389	0,0460245	0,082291	0,05456
S	13,8142535	21,7275581	12,1519972	18,3284457
χ	0,133787	0,1463005	0,133158	0,138003
μ	-0,133787	-0,1463005	-0,133158	-0,138003
ω	0,1236304	0,23252655	0,10773385	0,17453105

Sur la base de l'analyse des valeurs des descripteurs quantiques calculées dans le tableau IV.2, les observations suivantes peuvent être formulées :

a. Energie d'ionisation

Une faible énergie d'ionisation reflète une capacité accrue à céder des électrons, facilitant ainsi la formation de cations. L'analyse des résultats révèle que la Quercétine possède une énergie d'ionisation inférieure à celle de l'Apigénine, traduisant un meilleur caractère donneur d'électrons. La complexation métallique tend à renforcer cette aptitude, et parmi les composés

évalués, le complexe Cu-Quercétine se distingue par la plus forte capacité à donner des électrons.

b. Affinité électronique

L'affinité électronique reflète la capacité d'une molécule à capter un électron supplémentaire. Les données du tableau IV.2 indiquent que la complexation avec le cuivre augmente cette capacité chez les deux ligands, en stabilisant davantage l'ajout d'un électron. Notamment, le complexe Cu-Quercétine affiche la valeur d'EA la plus élevée, ce qui en fait le meilleur accepteur d'électrons parmi les composés analysés.

c. Dureté et souplesse

Une faible dureté indique qu'un composé a tendance à former des liaisons covalentes plutôt qu'ioniques, tandis qu'une souplesse élevée traduit une structure plus flexible et plus réactive. La quercétine, caractérisée par une faible dureté et une grande souplesse, se montre ainsi plus réactive que l'apigénine. Elle peut participer plus facilement à des réactions chimiques et interagir efficacement avec d'autres composés. Par ailleurs, la complexation avec le cuivre diminue la dureté des ligands et augmente leur souplesse, ce qui renforce leur réactivité chimique. Le complexe Cu-quercétine apparaît comme le plus réactif.

d. Electronégativité

L'électronégativité (χ) représente la capacité d'un composé à attirer les électrons au sein d'une liaison chimique. Un composé ayant une χ élevée agit comme un bon attracteur d'électrons, tandis qu'un composé à faible χ tend à les céder plus facilement. Dans cette étude, la quercétine affiche une électronégativité plus élevée que l'apigénine, ce qui suggère une meilleure aptitude à attirer les électrons dans ses liaisons. Lorsqu'un ligand se coordonne à un ion métallique, le partage d'électrons modifie la répartition de la densité électronique, renforçant ainsi l'attraction électronique du ligand [4]. Cette tendance est confirmée par nos résultats, qui montrent que les complexes de cuivre présentent une électronégativité plus élevée que celle des ligands non complexés.

e. Potentiel chimique

Un potentiel chimique (μ) plus négatif indique une espèce plus stable et moins réactive. Nos résultats montrent que les complexes Cu-Quercétine et Cu-Apigénine ont des valeurs de μ plus négatives que celles des ligands libres, ce qui reflète une plus grande stabilité. Cela signifie que la coordination avec le cuivre rend ces molécules plus stables sur le plan énergétique. Cette stabilisation est due aux interactions entre le métal et les ligands, comme les liaisons coordinatives et les forces électrostatiques.

f. Electrophilicité

L'électrophilicité représente la capacité d'un composé à attirer des électrons, ce qui en fait un bon électrophile. Plus la valeur est élevée, plus le composé est réactif. Les résultats montrent que les complexes ont une électrophilicité plus importante que les ligands seuls. Cela indique que la complexation avec le cuivre augmente la réactivité des ligands en tant qu'électrophiles.

IV.3.2.2. Indices locaux

Dans cette étape de notre étude, nous avons eu recours à des descripteurs locaux directement liés à la réactivité moléculaire : l'énergie d'ionisation locale moyenne (ALIE) et les indices de Fukui. Ces descripteurs permettent d'identifier les sites moléculaires les plus susceptibles de subir une attaque électrophile. L'analyse repose sur une comparaison des propriétés des ligands libres (quercétine et apigénine) et de leurs complexes de coordination Cu(quercétine)₂ et Cu(apigénine)₂.

IV.3.2.2.1. Indices de FUKUI

Les indices de Fukui permettent de déterminer la réactivité locale des molécules de la même famille [5]. Cette réactivité s'exprime par des valeurs maximales sur les indices avec OMF = HOMO ou LUMO. Pour cela, nous avons tout d'abord calculé les indices de Fukui. Ensuite, nous avons confronté les résultats obtenus avec ceux des orbitales moléculaires frontières (OMF). Notons qu'une valeur positive élevée de f_{NN} pour la HOMO indique que l'atome a la capacité de céder des électrons. Une valeur positive élevée de f_{NN} pour la LUMO indique que l'atome peut recevoir des électrons. Il faut signaler que les atomes dont les orbitales atomiques ne participent pas à la formation de la HOMO et de la LUMO ont des valeurs f_{NN} nulles [6]. Il convient de souligner que notre étude se restreint à l'étude du caractère donneur d'électrons des composés, ce qui nous conduit à ne prendre en compte que les indices f_{NN}^{HOMO} dans notre analyse.

Les tableaux suivants présentent les illustrations des isosurfaces HOMO ainsi que les valeurs des indices de Fukui f_{NN}^{HOMO} pour chaque ligand avec son complexe de Cu.

Afin de faciliter l'analyse des sites réactifs, la structure chimique bidimensionnelle générale des flavonoïdes, accompagnée de la numérotation standard des atomes, est présentée ci-dessous.

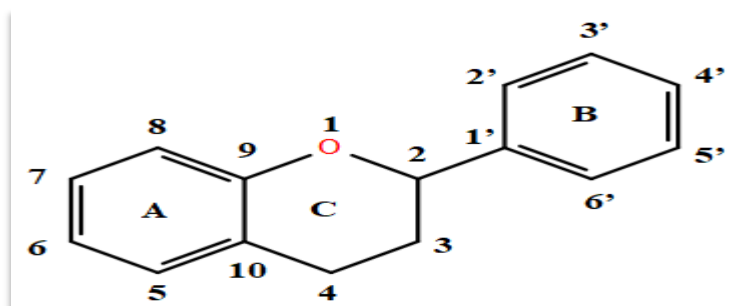


Figure IV.3. Structure générale des flavonoïdes.

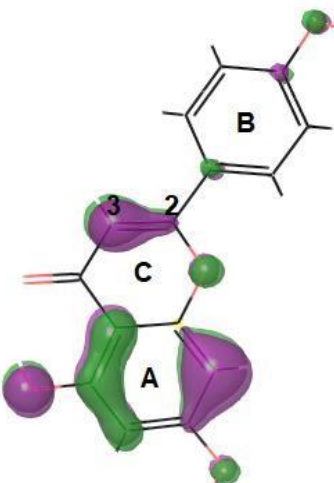
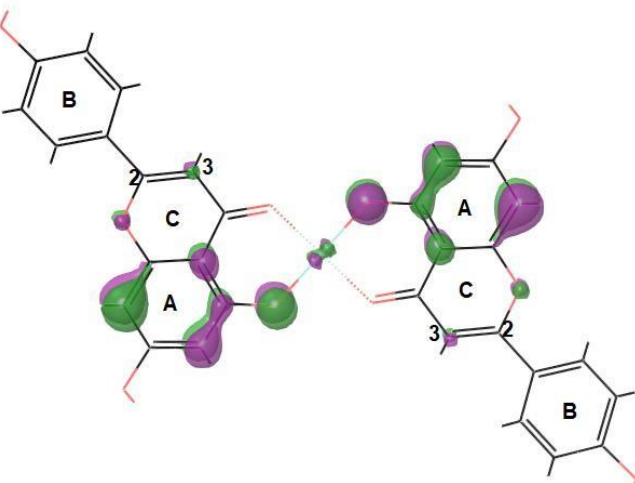
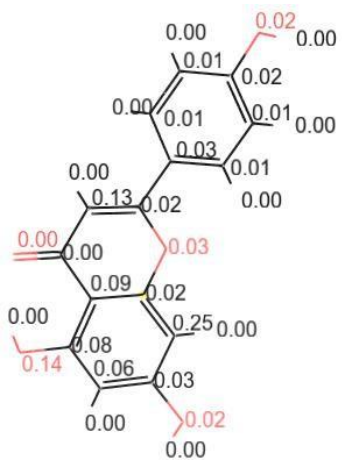
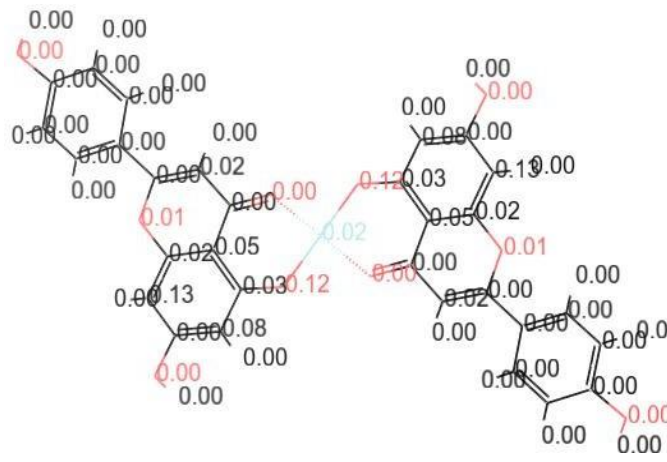
Tableau IV.3 : Représentation des orbitales HOMO et des indices f_{NN}^{HOMO} de la Quercétine et du complexe $\text{Cu}(\text{Quercétine})_2$

	Quercétine	Cu-Quercétine
HOMO		
f_{NN}^{HOMO}		

L'analyse des orbitales représentées dans le tableau IV.3 met en évidence une forte similarité entre la quercétine et son complexe métallique en ce qui concerne les sites donneurs d'électrons. Ces sites sont principalement situés au niveau du cycle aromatique C, ainsi que sur

les deux atomes d'oxygène impliqués dans la coordination au cuivre. Pour la quercétine libre, les atomes C2, C3 et l'oxygène en position -C3 présentent les plus fortes valeurs de la fonction de Fukui f_{NN}^{HOMO} , respectivement 0,13, 0,18 et 0,13, indiquant leur capacité accrue à céder des électrons. Dans le complexe Cu-Quercétine, ces mêmes sites conservent leur réactivité, avec des valeurs légèrement réduites de f_{NN}^{HOMO} , de l'ordre de 0,05, 0,07 et 0,10. Ces résultats confirment que ces atomes jouent un rôle clé en tant que centres nucléophiles, contribuant significativement à la formation de l'orbitale HOMO.

Tableau IV.4 : Représentation des orbitales HOMO et des indices f_{NN}^{HOMO} de l'Apigénine et du complexe Cu(Apigénine)₂

	Apigénine	Cu-Apigénine
Homo		
f_{NN}^{HOMO}		

D'après les données du tableau IV.4, les indices de Fukui les plus élevés pour l'apigénine sont observés au niveau des atomes C8, C3 et O lié au C5, avec des valeurs respectives de 0,25, 0,13 et 0,14. Pour le complexe Cu-apigénine, les valeurs les plus marquées se trouvent sur les

atomes C8 et O–C5, avec des valeurs de 0,13 et 0,12 respectivement. Ces résultats suggèrent que ces atomes constituent des sites nucléophiles, c'est-à-dire qu'ils possèdent une forte capacité à céder des électrons lors de réactions chimiques. Il convient également de noter que les orbitales atomiques de ces atomes contribuent de manière significative à la formation de l'HOMO. La complexation avec le cuivre ne modifie pas la localisation de ces sites réactifs, ce qui confirme leur rôle central en tant que centres nucléophiles dans les deux structures étudiées.

IV.3.2.2.2. Energie d'ionisation moyenne locale

Les représentations des surfaces ALIE agissent comme des cartes de distribution de la densité électronique, où les variations de couleur traduisent les niveaux locaux d'énergie d'ionisation. Les régions colorées en rouge correspondent aux valeurs les plus faibles d'ALIE (ALIE min), indiquant ainsi les zones les plus susceptibles de céder des électrons, c'est-à-dire les sites les plus réactifs face à une attaque électrophile.

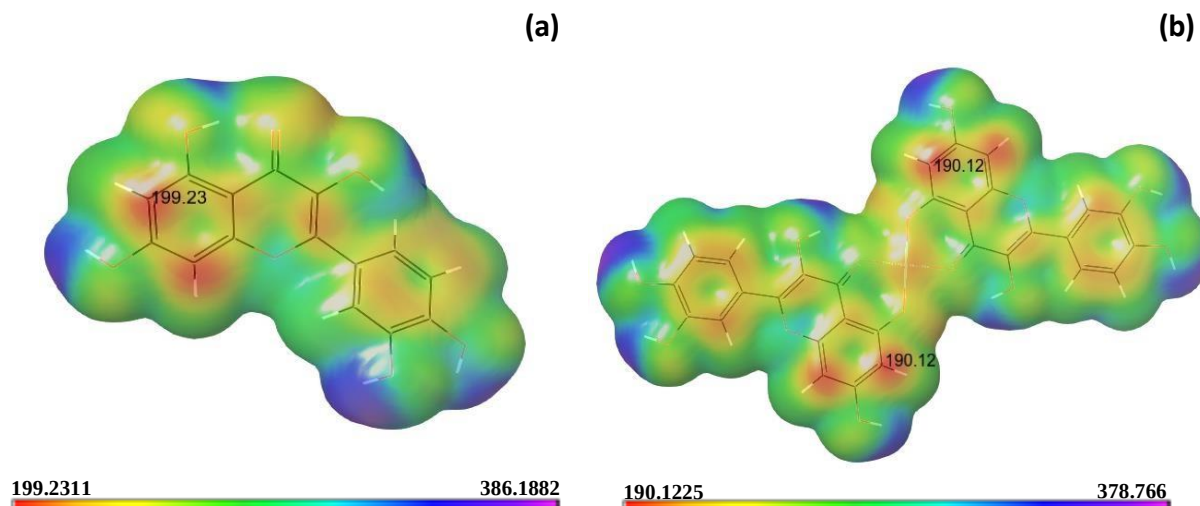


Figure IV.4. Présentation des surfaces ALIE du (a) Quercétine et (b) Cu(Quercétine)₂

L'analyse des surfaces d'énergie d'ionisation moyenne locale (ALIE) de la quercétine libre révèle que le site le plus réactif est localisé au niveau de l'atome C6, avec une valeur minimale d'ALIE de 199,23 kcal/mol. Ce site représente la région la plus sensible à une attaque électrophile dans la molécule non complexée.

Après complexation avec l'ion cuivre, dans le complexe Cu(Quercétine)₂, ce site réactif reste inchangé, mais sa valeur d'ALIE diminue davantage. Cette baisse traduit une augmentation de la réactivité électronique du ligand à la suite de la coordination.

Par ailleurs, l'atome C8 présente également une valeur d'ALIE relativement basse, aussi bien dans la quercétine libre (200,98 kcal/mol) que dans le complexe (192,56 kcal/mol), ce qui confirme son implication potentielle dans les interactions électrophiles.

De plus, le cuivre présent dans le complexe montre lui-même une forte sensibilité aux attaques électrophiles, avec une valeur minimale d'ALIE d'environ 188,46 kcal/mol, ce qui suggère que le centre métallique participe activement à la réactivité chimique du complexe.

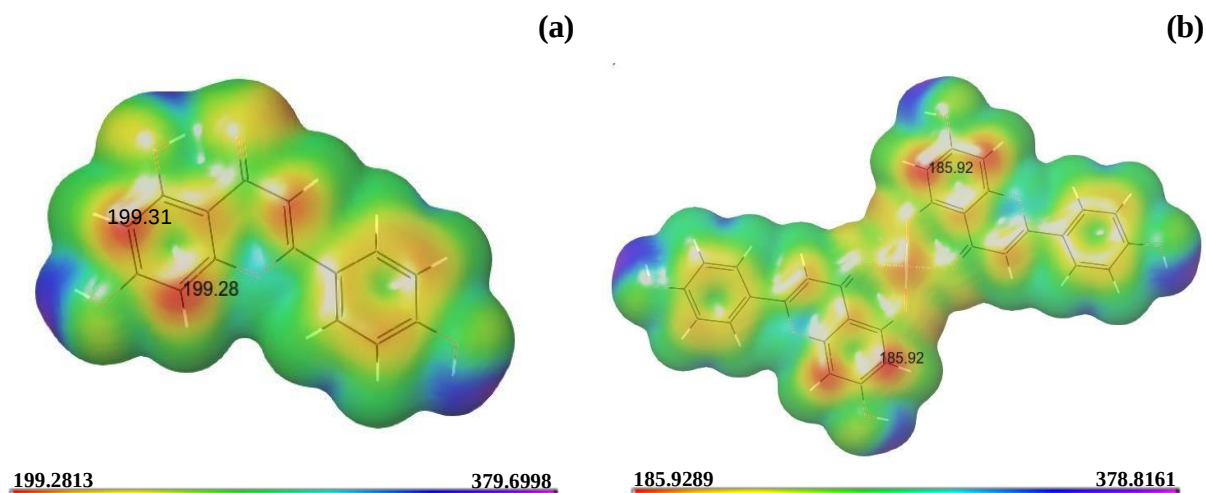


Figure IV.5. Présentation des surfaces ALIE du (a) Apigénine et (b) Cu(Apigénine)₂

L'analyse des surfaces d'énergie d'ionisation moyenne locale (ALIE) du complexe Cu(Apigénine)₂ met en évidence deux sites réactifs situés au niveau des atomes C6 et C8 du cycle A, avec une valeur minimale d'ALIE localisée sur l'atome C6 (Figure IV.5). Ces mêmes sites réactifs sont également observés dans l'apigénine libre, avec des valeurs d'ALIE similaires pour les deux atomes. Cette distribution réactive présente de fortes similitudes avec celle observée dans la quercétine et son complexe Cu(Quercétine)₂, bien que les valeurs d'ALIE dans le complexe Cu(Apigénine)₂ soient significativement plus faibles.

L'atome C6, encadré par deux groupements hydroxyles (–OH) sur le cycle A, occupe une position particulièrement favorable à l'interaction avec des espèces électrophiles. Ces groupes hydroxyles sont connus pour leur capacité à stabiliser les charges partielles positives et à faciliter les processus d'oxydation. Cette configuration rend le site C6 hautement propice aux attaques électrophiles, ce qui se traduit par une réactivité chimique accrue.

Bien que la complexation avec le cuivre ne modifie pas la localisation des principaux sites réactifs, elle influence néanmoins les interactions intermoléculaires en modifiant la distribution électronique globale du ligand. Cela se traduit notamment par une diminution des valeurs d'ALIE, ce qui renforce la réactivité chimique sans altérer les centres réactifs eux-mêmes.

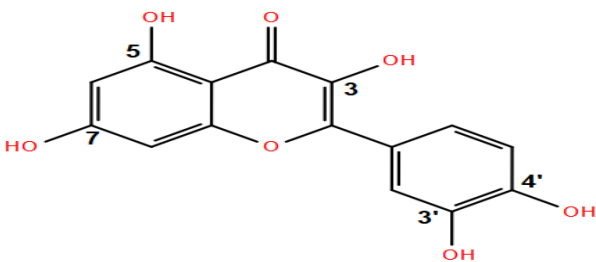
IV.3.3. Prédiction du mécanisme antioxydant favorable

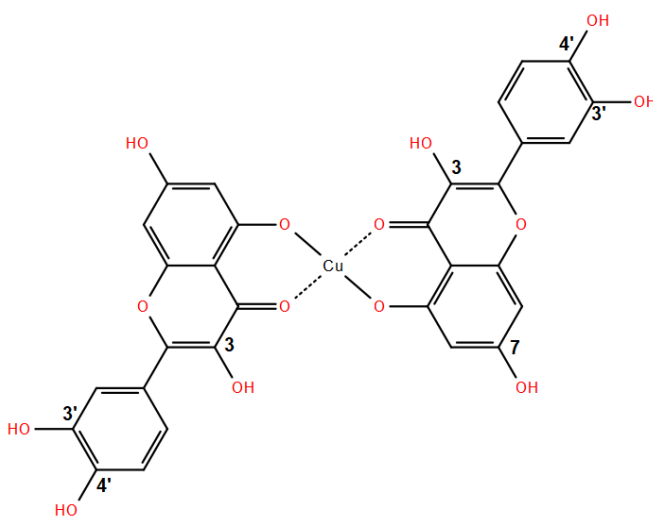
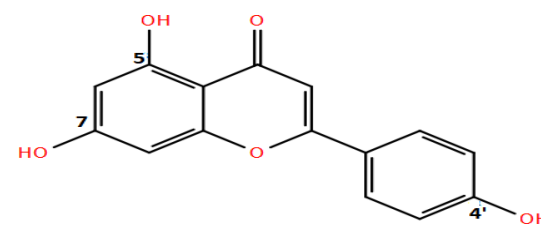
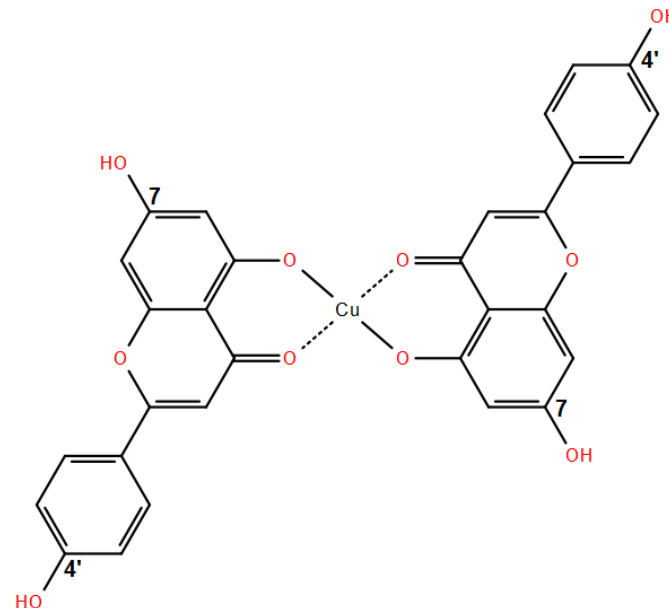
Il est largement reconnu que les composés étudiés exercent leur activité antioxydante principalement par deux mécanismes de piégeage des radicaux libres : le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), qui dépend de l'énergie de dissociation de liaison (BDE), et le transfert d'électron unique (SET), régi par le potentiel d'ionisation (IP). Le mécanisme HAT implique la donation d'un atome d'hydrogène pour stabiliser un radical, tandis que le mécanisme SET repose sur la capacité du composé à céder un électron. L'analyse de ces deux paramètres permet d'évaluer et de comparer efficacement le pouvoir antioxydant des molécules.

IV.3.3.1. Énergie de dissociation des liaisons

Des études antérieures indiquent que l'activité antioxydante des composés phénoliques provient principalement des groupements hydroxyles (–OH), plutôt que des liaisons C–H [7]. Les valeurs de BDE ont été calculées pour toutes les liaisons simples impliquant un atome d'hydrogène. L'aptitude d'un radical à abstraire un hydrogène dépend du type de groupement auquel celui-ci est lié. Les résultats montrent que les liaisons O–H présentent les valeurs de BDE les plus faibles, comme le montre le tableau IV.5, ce qui reflète leur rôle clé dans l'activité antioxydante.

Tableau IV.5: Valeurs des BDE calculées en (kcal/mol)

Composé	Structure 2D	Liaison	BDE
Quercétine		C ₃ –OH	77.543
		C ₄ –OH	83.863
		C ₃ –OH	86.856
		C ₇ –OH	92.061
		C ₅ –OH	92.233

<i>Cu(Quercétine)₂</i>		C₃-OH C₄'-OH C₃'-OH C₇'-OH	83.256 89.698 93.145 101.249
<i>Apigénine</i>		C₄'-OH C₇-OH C₅-OH	88,718 92,477 93,144
<i>Cu(Apigénine)₂</i>		C₄'-OH C₇-OH	92.348 102.984

Dans le mécanisme HAT (*Hydrogen Atom Transfer*), les valeurs de l'énergie de dissociation de liaison (BDE) sont essentielles pour évaluer la réactivité des composés lors du transfert d'atomes d'hydrogène. Une BDE plus basse indique une liaison O-H plus faible, ce qui signifie que l'atome d'hydrogène est plus facilement disponible pour être transféré à un radical libre. En analysant les résultats du tableau IV.5, nous pouvons conclure que :

➤ Dans le cas de la quercétine, les valeurs de BDE pour les liaisons O–H se situent entre 77,543 et 92,233 kcal/mol, tandis que pour l’apigénine, elles varient entre 88,718 et 93,144 kcal/mol, ce qui suggère que les liaisons O–H dans la quercétine sont plus faibles et donc plus réactives. Cela en fait un donneur potentiellement plus efficace d’atomes d’hydrogène dans le mécanisme HAT.

➤ Les valeurs de BDE des liaisons O–H dans les deux complexes Cu(Morin)₂ et Cu(Genistein)₂ sont plus élevées que celles des ligands libres. Cette augmentation de la stabilité des liaisons O–H indique qu’il est plus difficile de rompre ces liaisons dans les complexes, rendant le transfert d’atomes d’hydrogène moins favorable comparé aux ligands non complexés.

Il est également intéressant de noter que les liaisons O–H du cycle B présentent, tant chez les ligands libres que dans leurs complexes, les valeurs de BDE les plus basses. Cela suggère que ces liaisons jouent un rôle crucial dans le mécanisme de transfert d’atomes d’hydrogène, en favorisant la réactivité et la capacité de piégeage des radicaux libres par les composés étudiés. Ce résultat est en parfaite cohérence avec les travaux rapportés dans [8], selon lesquels le cycle B des flavonoïdes joue un rôle majeur dans la neutralisation des espèces réactives de l’oxygène (ROS) sur le plan biologique.

Par conséquent, la formation de complexes avec le cuivre tend à renforcer les liaisons O–H et à réduire la réactivité des complexes dans le mécanisme HAT, par rapport aux ligands libres, rendant ainsi ce mécanisme moins favorable.

IV.3.3.2. Potentiel d’ionisation

Le mécanisme SET (Single Electron Transfer) repose sur le transfert d’un électron d’un donneur vers un accepteur. Dans ce cadre, l’énergie d’ionisation (IP) permet d’évaluer la capacité d’un composé à perdre un électron. Une faible valeur d’IP caractérise un bon donneur d’électrons, car l’électron est plus facilement arraché. À l’inverse, une valeur élevée d’IP reflète une plus grande stabilité électronique, typique d’un bon accepteur. Ainsi, l’IP est un indicateur clé pour prédire le comportement redox des antioxydants.

Tableau IV.6 : Valeurs des IP calculées en (kcal/mol)

Composé	IP
Quercétine	161.52
Cu(Quercétine)₂	159.71
Apigénine	169.91
Cu(Apigénine)₂	163.96

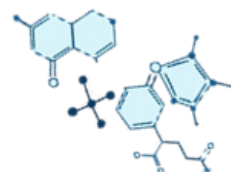
L'analyse du tableau IV.6 montre que les complexes métalliques Cu(Quercétine)_2 et Cu(Apigénine)_2 présentent des potentiels d'ionisation (IP) légèrement inférieurs à ceux des ligands libres. Cette diminution indique que la coordination au cuivre(II) facilite la perte d'électrons, renforçant ainsi leur réactivité électronique.

En conséquence, ces complexes pourraient posséder un potentiel antioxydant plus élevé, notamment via le mécanisme SET (Single Electron Transfer). La complexation avec Cu(II) semble donc améliorer la capacité des flavonoïdes à neutraliser les radicaux libres.

References

- [1] **Srimathi Priyanga K & Vijayalakshmi K (2017).** In vitro antioxidant activity of quercetin and hesperidin using DPPH radical scavenging assay. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(4), 84-87.
- [2] **Sundararajan P., & al. (2021).** Isolation of apigenin from *Wedelia chinensis* and evaluation of its antioxidant activity by DPPH assay. BMC Complementary Medicine and Therapies, 21(1), Article number: 220.
- [3] **Dong Xu & al (2019).** Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. National library of medicine.
- [4] **Laila H. Abdel-Rahman & al. (2017).** Synthesis, characterization, DFT calculations and biological studies of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Cd(II) complexes based on a tetradentate ONNO donor Schiff base ligand. Journal of Molecular Structure, Volume 1134.
- [5] **Parr R and Yang W (1984)** Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. J Am Chem Soc. 106, 4049-4050.
- [6] **Jaguar (2015)** Version 8.8. Schrödinger Inc LLC New York NY.
- [7] **Bhattacharya S and al (2013)** Antioxidant and Free Radical Scavenging Activity of Phenolic Extract from *Sidacordata*. Food Chemistry. 138(1), 673-679.
- [8] **Jomová K, and al (2019)** A Switch between Antioxidant and Prooxidant Properties of the Phenolic Compounds Myricetin, Morin 3',4'-Dihydroxyflavone Taxifolin and 4-Hydroxy Coumarin in the Presence of Copper(II) Ions A Spectroscopic Absorption Titration and DNA Damage Study Molecules. 24(23), 4335.

Conclusion Générale



Conclusion générale

Ce travail a porté sur l'étude théorique, par modélisation moléculaire, de l'effet de la complexation métallique sur les propriétés physico-chimiques et antioxydantes de composés naturels, en particulier les flavonoïdes. Les complexes de coordination issus de molécules bioactives d'origine naturelle suscitent un intérêt croissant en raison de leur polyvalence et de leur potentiel dans le domaine pharmaceutique. Ils permettent non seulement d'optimiser l'activité biologique des ligands, mais aussi de cibler des biomolécules spécifiques, ouvrant ainsi la voie à la conception de nouveaux agents thérapeutiques. Les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses de ces complexes en font des candidats prometteurs pour le traitement de diverses pathologies.

L'étude des descripteurs quantiques, notamment l'écart énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO (ΔE), a révélé que la coordination avec l'ion cuivre diminue cet écart pour les flavonoïdes étudiés, traduisant une réactivité chimique accrue. Cette diminution peut être attribuée à l'interaction entre les orbitales du métal et celles du ligand, modifiant ainsi la distribution énergétique des orbitales moléculaires.

Les paramètres de réactivité globale et locale ont permis d'approfondir la compréhension du comportement électronique des complexes. Une meilleure affinité électronique, une électrophilicité renforcée et une stabilité énergétique accrue ont été observées suite à la complexation. L'analyse des indices de Fukui et des orbitales frontières (HOMO) montre que la coordination modifie significativement la distribution électronique des ligands, influençant leur capacité à donner ou à capter des électrons. La localisation des sites réactifs sur les flavonoïdes quercétine et apigénine ainsi que sur leurs complexes a mis en évidence l'impact de la complexation sur la polarité atomique et la redistribution des charges électroniques, avec des conséquences notables sur leurs mécanismes d'action antioxydante.

Il apparaît ainsi que la complexation métallique peut réduire la réactivité des flavonoïdes selon le mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer), tout en favorisant leur efficacité via le mécanisme SET (Single Electron Transfer), conduisant globalement à une amélioration de leur potentiel antioxydant.

En résumé, nos résultats soulignent l'importance des interactions métal-ligand dans la modulation des propriétés électroniques et biologiques des flavonoïdes, et confirment l'intérêt des approches théoriques pour l'évaluation et la conception rationnelle de nouveaux agents thérapeutiques.

En perspective, nous envisageons d'approfondir cette thématique en explorant les interactions ligand-récepteur par docking moléculaire, puis par des simulations en environnement protéique. Une validation expérimentale des complexes étudiés est également envisagée, afin de confronter les données théoriques aux résultats *in vitro* ou *in vivo*, et ainsi renforcer la pertinence des modèles proposés.