

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعامة خميس مليانة

Université Djilali Bounaâma de Khemis Miliana

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Technologie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention d'un diplôme de Master En Chimie

Spécialité: Chimie Pharmaceutique

Thème :

Extraction de la curcumine du Curcuma, étude de ses propriétés par DFT et évaluation de ses activités antibactérienne, antioxydante et anti inflammatoire

Présenté par :

M^{elle} Beghdad Nesrine

M^{elle} Beghdad Loubna

Devant le jury composé de :

Président : Dr. L. Touafri

Examinatrice : Dr. H. Boukhatem

Encadreur : Dr. A. Hellal

Année universitaire : 2017 / 2018

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant qui nous éclaire le bon chemin et de nous avoir accordé la puissance, la volonté et la santé pour terminer ce travail.

Nos remerciements s'adressent en particulier à notre promoteur monsieur Hellal Abd elkader, qui nous a encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique. Sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a accordée, nous à permis de réaliser ce travail.

Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail, notamment : Monsieur L.Touafri (Président) et Madame H.Boukhatem (Examinatrice).

Nous remercions tous les enseignants du département "sciences et Technologie" de l'université de Djilali Bounaama et tous qui nous ont Aidé de près ou loin pendant toutes nos années d'études.

Nous profitons aussi de cette occasion pour adresser nos remerciements à nos parents pour leur sacrifices, et à tous les membres de la promotion 2017/2018 Master chimie pharmaceutique de université Djilali Bounaäma Khemis Miliana.



Nesrine et Loubna

Dédicace

Nous dédions ce mémoire

A nos chers parents Mustapha et Fatima zouhra

A nos chers frères

Abd elghafour et Abd eldjalile

A tous nos familles

A tous nos amis

A tous les personnes qui nos connaissons

The twins Loubna & Nesrine



ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو استخلاص المادة الفعالة الكركميين من نبتة الكركم بواسطة طريقتين مختلفتين من طرق الاستخلاص الاولى طريقة النقع في محلول الاسيتون و الايثانول و الطريقة الثانية عن طريق استخدام جهاز المايكروويف . الجزيء المتحصل عليه تمت دراسته دراسة نظرية عميقة بواسطة برنامج غاوسن 09 عن طريق نظرية DFT. كما تم في نفس السياق استخدام برامج خاصة لدراسة الخصائص البيولوجية QSAR وذلك بهدف معرفة إمكانية استخدام الكركميين كدواء. من جهة أخرى قمنا بتقديري فعالية المركب تجاه بعض البكتيريا المرضية, تجاه الجذور الحرة و كذلك تجاه الالتهابات. النتائج المحصل عليها جد جيدة و اظهرت فعالية كبيرة من الناحية البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: الكركميين, استخلاص, نقع, مايكروايف, DFT, QSAR, مضاد اكسدة, مضاد بكتيريا.

Résumé

L'objectif de notre travail est l'extraction de curcumine à partir de curcuma longa L de la famille *Zingiberaceae*, par deux méthodes d'extraction (macération à froide et extraction assistée par micro-onde). La curcumine est soumise à une étude théorique approfondie par la méthode de DFT, on utilisant un logiciel spécifique, Gaussian09. D'autre part, une autre étude théorique basée sur l'exploitation des logiciels de prédiction des propriétés QSAR a été faite en vue de prédire les propriétés drug-like. D'autre part, on a testé la curcumine afin d'évaluer in vitro et in vivo, ses activités biologiques : l'activité antibactérienne, antioxydant et anti-inflammatoire. Les résultats obtenus sont très encourageants.

Mot clés : Curcumine, Extraction, Macération, Microonde, DFT, QSAR, antioxydant, anti bacterien.

Abstract

The objective of our work is the extraction of curcumin from turmeric longa L of the *Zingiberaceae* family by two extraction methods (cold maceration and microwave assisted extraction). Curcumin is subjected to a thorough theoretical study by the DFT method, using specific software, Gaussian09. On the other hand, another theoretical study based on the exploitation of QSAR property prediction software has been done to predict drug-like properties. Finally, curcumin was tested to evaluate in vitro and in vivo, its biological activities: antibacterial activity, antioxidant and anti-inflammatory. The results obtained are very encouraging.

Key words: Curcumin, Extraction, Maceration, Microonde, DFT, QSAR, antioxidant, anti bacterial.

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	01
------------------------------------	----

Chapitre I

Généralité sur les plantes médicinales et Curcuma

I.1	Historique.....	03
I.2	Définition des plantes médicinales.....	03
I.3	Sources des plantes médicinales.....	03
I.3.1	Plantes de cueillette et plantes de culture.....	03
I.4	Domaines d'application des plantes médicinales.....	04
I.4.1	Utilisation en médecine.....	04
I.4.2	Utilisations en alimentation.....	04
I.4.3	Utilisation en cosmétique.....	04
I.4.4	Utilisation en industrie chimique et pharmaceutique.....	04
I.4.5	Utilisation dans le domaine de la corrosion.....	05
I.5	Le Curcuma : Présentation de la plante étudiée.....	05
I.5.1	Etymologie.....	05
I.5.2	Historique.....	06
I.5.3	Taxonomie.....	07
I.5.4	Description de la plante.....	07
I.5.5	Composition chimique.....	08
I.5.6	Données pharmacologiques et observations.....	10
a)	Activité Anti oxydante et anti-inflammatoire.....	10
b)	Activité Antibactérienne.....	10
c)	Activité anti virale.....	10
d)	L'activité anti fongique.....	11
e)	L'activité anti VHI.....	12
f)	L'activité Antidiabétique.....	12
I.5.7	D'autre utilisation.....	13
a)	Anticorrosion.....	13
I.6	Conclusion.....	13

Chapitre II : Les procédés d'extraction

II.1	Introduction.....	14
II.2	Extraction par hydrodistillation.....	14
II.3	Entrainement à la vapeur d'eau (ou vapo-hydrodistillation).....	15
II.4	L'expression à froid.....	16
II.5	Extraction solide-liquide.....	16
II.5.1	La macération.....	16
II.5.2	Extraction par appareillage soxhlet.....	17
II.6	L'extraction assistée par micro-onde.....	18
II.6.1	L'entraînement à l'air assisté par micro-onde.....	18
II.6.2	L'extraction par solvant assisté par micro-onde.....	18
II.6.3	Hydrodistillation assistée par micro-ondes « Microwave Assisted Hydrodistillation (MAHD) ».....	19
II.7	L'extraction par CO ₂ supercritique.....	20
II.8	Conclusion.....	20

Chapitre III Matériels et méthodes

Partie 1: Extraction et caractérisation de curcumine

III.1.1	Introduction.....	21
III.1.2	Matériel végétal.....	21
III.1.3	Les solvants utilisés.....	21
III.1.4	Méthodes d'extraction.....	22
III.1.4.1	Extraction par macération à froid.....	22
III.1.4.2	Extraction par solvant assisté par micro-onde.....	23
III.1.5	Rendement de l'extrait brut.....	23
III.1.6	Test de solubilité.....	24
III.1.7	Point de fusion.....	24
III.1.8	L'analyse spectroscopique.....	24
III.1.8.1	Spectroscopie UV-visible.....	24
III.1.8.2	Spectroscopie infrarouge IR.....	25

Partie 2 : Etude théorique de curcumine par la méthode DFT

III.2.1	Introduction.....	26
III.2.2	Logiciel Gaussian.....	26
III.2.3	La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	26
III.2.4	La fonctionnelle hybride B3LYP.....	27
III.2.5	La base très utilisée 6-31G**.....	27
III.2.6	Formes et énergie des orbitale.....	28
III.2.6.1	Energie des OM.....	28
III.2.7	Les indices de réactivités.....	28
a)	Le potentiel d'ionisation (I).....	28
b)	L'affinité électronique (A).....	29
c)	L'électronégativité (χ).....	29
d)	Le potentiel chimique électronique (μ).....	29
e)	La dureté globale (η).....	29
f)	L'indice de l'électrophile globale (ω).....	29
III.2.8	Méthodologie des calculs.....	30

Partie 3 : Etude théorique des propriétés QSAR de la curcumine

III.3.1	Introduction.....	30
III.3.2	Application de QSAR.....	30
III.3.3	Calculs des propriétés QSAR.....	31
III.3.3.1	Molsoft.....	31
III.3.3.2	Molinspiration.....	31
III.3.3.3	Osiris.....	31
III.3.3.4	SwissADME.....	31

Partie 4 : Evaluation, In vitro, in vivo, des activités biologiques

III.4.1	L'étude de l'activité antibactérienne.....	32
III.4.1.1	Les souches utilisées.....	32
III.4.1.2	Mode opératoire.....	33
III.4.2	Etude de l'activité antioxydante.....	34
III.4.2.1	Le test de piégeage du radical DPPH.....	34
III.4.2.2	Détermination des IC ₅₀	35
III.4.3	Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo.....	35

III.4.3.1	Matériel animal.....	35
III.4.3.2	Réactifs.....	35
III.4.3.3	Appareillage.....	35

Chapitre IV : Résultats et discussions
Partie 1 : Extraction et caractérisation de curcumine

IV.1.1	Introduction.....	38
IV.1.2	Les propriétés organoleptiques.....	38
IV.1.3	Rendement.....	38
IV.1.4	Test de solubilité.....	39
IV.1.5	Point de fusion.....	40
IV.1.6	Caractérisation par spectroscopie UV-vis et FTIR.....	40
a)	Analyse par UV-vis.....	40
b)	Analyse par IR.....	42

Partie 2 : Etude théorique de curcumine par la méthode DFT

IV.2.1	Introduction.....	44
IV.2.2	Optimisation géométrique de la molécule de la curcumine.....	44
IV.2.3	Analyse des Charges atomiques (Charges de Mulliken).....	47
IV.2.4	Moment dipolaire, Polarisabilités et hyperpolarisabilités.....	49
IV.2.4.1	La Polarisabilités et hyperpolarisabilités.....	52
IV.2.5	Analyse des orbitales moléculaire.....	54
IV.2.6	Les indices de réactivité.....	58
IV.2.6.1	Les énergies HOMO-LUMO.....	58
IV.2.6.2	Le potentiel d'ionisation (I).....	59
IV.2.6.3	L'affinité électronique (A).....	59
IV.2.6.4	La dureté globale η	59
IV.2.6.5	Électronégativité / électrophilié.....	59
IV.2.6.6	Potentiel chimique électronique μ	60

Partie 3 : Etude théorique des propriétés QSAR de la curcumine

IV.3.1	Calculs des propriétés QSAR.....	61
IV.3.1.1	Prédiction de solubilité.....	61
IV.3.1.2	Molsoftet molinsperation.....	64

IV.3.1.2.1	Prédiction de score de la bioactivité.....	65
a)	L'inhibiteur de protéase (IP).....	65
b)	Le ligand de GPCR.....	66
c)	L'inhibiteur de canal ionique.....	66
d)	L'inhibiteur de kinase.....	66
e)	Le ligand de récepteur nucléaire.....	66
f)	L'inhibiteur d'enzyme.....	66
IV.3.1.3	Risques de toxicité.....	66
IV.3.1.4	Swiss ADME.....	66
IV.3.1.4.1	Règle de 5 de Lipinski.....	67
IV.3.2	Conclusion.....	68
<i>Partie 4 : Evaluation, In vitro, in vivo des activités biologiques</i>		
IV.4.1	L'étude de l'activité antibactérienne.....	69
IV.4.2	Détermination de l'activité antioxydante in vitro.....	72
IV.4.2.1	Introduction.....	72
IV.4.2.2	L'essai de piégeage du radical DPPH'.....	72
IV.4.2.3	Détermination des IC ₅₀	74
IV.4.2.4	Conclusion.....	76
IV.4.3	Evaluation de L'activité anti-inflammatoire in vivo.....	76
IV.4.3.1	Détermination de pourcentage d'inhibition.....	77
IV.4.4	Conclusion.....	79
<i>Conclusion générale</i>		80

Liste des figures

Figure I.1 : Les sources de curcumine.....	07
Figure I.2 : (A) Rhizome frais de <i>Curcuma longa</i> , (B) aspect de la partie aérienne.....	08
Figure I.3 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma.....	09
Figure I.4: Structure chimique de la curcumine.....	09
Figure II.1 : montage d'hydrodistillation.....	15
Figure II.2 : schéma de montage entrainement a la vapeur d'eau.....	15
Figure II.3 : schéma de système soxhlet.....	17
Figure II.4 : Extraction par l'hydrodistillation assistée par micro-ondes.....	20
Figure III.1.1: Rhizome de <i>Curcuma longa L</i> utilisée.....	21
Figure III.1.2: Rotavapeur utilisé.....	22
Figure III.1.3 : Le four micro-onde utilise pour l'extraction.....	23
Figure III.1.4: Banc Kofler pour détermination de point de fusion.....	24
Figure III.1.5 : spectrophotomètre de type <i>Jasco-UV630</i>	25
Figure III.1.6 : Spectrophotomètre <i>Jasco-FTIR6800</i>	25
Figure III.4.1 : Aspect microscopique de la souche <i>Escherichia coli</i>	32
Figure III.4.2: Aspect microscopique de la souche <i>Staphylococcus aureus</i>	32
Figure III.4.3 : Aspect microscopique de la souche <i>Bacillus subtilis</i>	33
Figure III.4.4 Aspect microscopique de la souche <i>Serratia</i>	33
Figure III.4.5 : Réaction de réduction du radical libre DPPH•.....	34
Figure III.4.6 : Piacolise électrique.....	35
Figure III.4.7 : Technique de gavage.....	36
Figure IV.1.1 : L'extrait de curcuma.....	37
Figure IV.1.2: Rendement des extraits de curcuma par différent méthode d'extractions.....	38
Figure IV.1.3 : Spectres UV de curcumine.....	40
Figure IV.1.4 : Structure de curcumine A la forme cétonique et B la forme énol.....	40
Figure IV.1.5 : Spectres IR des extraits de curcuma.....	42
Figure IV.1.6 : Spectre IR de curcumine établi par Zebib et al.....	42

Figure IV.2.1: Structure optimisée de la curcumine dans la phase gaz (Cur gaz).....	43
Figure IV.2.2: Structure optimisée de la curcumine dans la phase aqueuse (Cur neutre).....	44
Figure IV.2.3 : Structure optimisée de la curcumine a 37°C.....	44
Figure IV.2.4 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (- 1H).....	44
Figure IV.2.5 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (-2H).....	44
Figure IV.2.6 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (+1H).....	45
Figure IV.2.7: Structure optimisée de la curcumine dans la phase (+2H).....	45
Figure IV.2.8 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Curcumine.....	49
Figure IV.2.9 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur +1H.....	49
Figure IV.2.10 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur +2H.....	49
Figure IV.2.11 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur -1H.....	50
Figure IV.2.12 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur -2H.....	50
Figure IV.2.13 : Vue des cycles benzénique.....	54
Figure IV .2.14 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule a la phase gaz (Cur gaz).....	54
Figure IV .2.15: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur -1H.....	54
Figure IV .2.16: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur -2H.....	55
Figure IV .2.17: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur +1H.....	55
Figure IV .2.18 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur +2H.....	56
Figure IV .2.19 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule a 37 °C.....	56
Figure IV .2.20 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur neutre.....	57
Figure IV 3.1 : Variation log S en fonction de pH de molécule cur gaz (curcumine).....	60
Figure IV 3.2 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur -1H.....	61
Figure IV 3.3 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur -2H.....	61
Figure IV 3.4 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur +1H.....	62

Figure IV.3.5 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur +2H.....	62
Figure IV.3.6 : Les structures optimisées par le logiciel Swiss ADME.....	66
Figure IV.4.1 : Zones d'inhibition d'extrait de curcuma pour différent souches.....	68
Figure IV.4.2 : Activité antibactérienne des différentes concentrations de l'extrait de curcuma sur les quatre bactéries.....	69
Figure IV.4.3 : Zones d'inhibition d'extrait de curcuma dans tween pour différent souches.....	70
Figure IV.4.4 : Activité antibactérienne des différentes concentrations de l'extrait de curcuma dans tween sur les quatre bactéries.....	70
Figure IV.4.5: Réduction de l'absorbance de la curcumine testée en fonction des concentrations.....	72
Figure IV.4.6 : Activité anti-radicalaire en pourcentage (IC%) de la curcumine et de standard, acide gallique.....	73
Figure IV.4.7: Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées pour de la curcumine.....	74
Figure IV.4.8 : Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées pour l'acide gallique.....	74
Figure IV.4.9 : Histogramme des valeurs des concentrations inhibitrices IC50 des différents composés en µg/mL.....	75
Figure IV.4.10 : Volumes de l'œdème de témoin, curcumine et diclofinac en fonction de temps.....	76
Figure IV.4.11 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes des souris, induit après les traitements lors du test de l'activité antioedémateuse de l'extrait de curcuma.....	77
Figure IV.4.12 : Comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème entre la curcumine et diclofénac.....	77

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Différentes appellations de curcuma.....	06
Tableau I.2 : Classification botanique du curcuma.....	07
Tableau I.3 : Valeurs nutritionnelles et énergétique du <i>Curcuma Longa</i> L.....	08
Tableau III.1.1 : Les solvants utilisés	22
Tableau IV.1.1 : Propriétés organoleptiques de curcumine.....	37
Tableau IV.1.2 : présentation des résultats de rendement des extraits.....	38
Tableau IV.1.3 : Solubilité de curcumine dans différent solvants.....	39
Tableau IV.1.4 : valeur théorique et expérimentale de point de fusion d'extrait de curcuma.....	39
Tableau IV.1.5 : les résultats de l'ultraviolet.....	41
Tableau IV.2.1 : les paramètres géométriques (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur gaz.....	Annexe
Tableau IV.2.2 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur -1H.....	Annexe
Tableau IV.2.3 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur -2H.....	Annexe
Tableau IV.2.4 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur +1H.....	Annexe
Tableau IV.2.5 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur +2H.....	Annexe
Tableau IV.2.6 : les paramètres géométriques (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur à 37°C.....	Annexe
Tableau IV.2.7 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule Cur neutre.....	Annexe
Tableau IV.2.8 : Comparaison entre quelques liaisons sélectionnées.....	45
Tableau IV.2.9 : Comparaison entre quelques angles sélectionnés.....	46
Tableau IV.2.10 : Les Charges de Mulliken des molécules (cur gaz, cur +1H,cur +2H,cur 1H,cur-2H,cur à 37°C).....	Annexe
Tableau IV.2.11 :Calculs par B3LYP/6-31G (d,p) des moments dipolaires électriques (Debye), de Cur gaz ,Cur +2H ,Cur +1H ,Cur -1H , Cur -2H, Cur à 37C et Cur neutre.....	50

Tableau IV.2.12 : Calculs par B3LYP/6-31G (d,p) des moments dipolaires électriques (Debye), polarisabilité (a.u), composants β et β_{tot} de Cur gaz ,Cur +2H ,Cur +1H ,Cur -1H , Cur -2H, Cur à 37°C et Cur neutre.....	52
Tableau IV.2.13 : Energies de HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des molécule (Cur gaz ,Cur +1H ,Cur +1H , Cur -1H ,Cur -2H ,Cur à 37C , Cur neutre)......	59
Tableau IV.3.1 : Calculs des propriétés moléculaires et drogues Likness par Molinspiration et Molsoft.....	63
Tableau IV.3.2: Les résultats des scores de bioactivité prédites par Molinspiration.....	64
Tableau IV.3.3 : Risques de toxicité calculés par Osiris.....	65
Tableau IV.3.4 : Résultats de logiciel SwissADME.....	66
Tableau IV 4.1 : Résultat de l'activité antibactérienne.....	68
Tableau IV.4.2 : Résultat de l'activité antibactérienne.....	69
Tableau IV.4.3: Valeurs des IC50 trouvées pour composés étudiée.....	Annexe
Tableau IV.4.4 : Les résultats des volumes de l'œdème.....	76
Tableau IV.4.5 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème.....	76

Liste des abréviations

A : Affinité électronique.

< α > : Polarisabilité.

Å : Angstrom.

B3LYP : Becke Three parameters Lee-Yang-Parr.

β : Hyperpolarisabilité statique.

°C : Degré Celsius.

Cur : curcumine.

Cur +1H : Protonation (+1 H) de curcumine.

Cur +2H : Protonation (+2H) de curcumine.

Cur -1H : déprotonation (-1H) de curcumine.

Cur -2H : déprotonation (-2H) de curcumine.

Cur gaz : curcumine à l'état gaz.

Cur neutre : curcumine dans la phase aqueuse.

Cur a 37°C : curcumine a température 37°C

DFT : La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

DPPH : 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

E_{HOMO} : Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital.

E_{LUMO} : Energy of the Lowest Occupied Molecular Orbital.

GI : Gastro- Intestinaux.

g : Gramme.

HE : Huile essentielle.

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital.

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

ml : Millilitre.

mm : Millimètre.

μ_{tot} : moment dipolaire.

η : Dureté globale.

NLO : Optiques non linéaires.

OM : Orbitale moléculaire.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

% : Pourcentage.

pH : potentiel d'hydrogène.

PM : poids moléculaire.

UV : Ultra-Violet.

μ : Potentiel chimique électronique.

VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine.

λ : Longueur d'onde.

ω : Indice d'électrophilie.

Introduction générale

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies [1]. L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours au médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne [2].

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs [3].

Le curcuma est une plante vivace appartenant à la famille *Zingiberaceae*. Le rhizome est la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et comme colorant des aliments et des textiles. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise [4]. La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizome est donnée par les curcuminoïdes. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue sous forme cristalline en 1870[5].

La curcumine, molécule chef de file de la famille des diarylheptanoïdes, est le principe actif de plusieurs curcumas, d'autres *Zingiberaceae*. La curcumine présente un grand nombre de propriétés pharmacologiques remarquables. Elle est très bien tolérée. Faisant l'objet d'une attention particulière de la communauté scientifique internationale, la curcumine donne lieu à des travaux de pharmacomodulation et de formulation, visant à améliorer son efficacité et sa biodisponibilité. Il s'agissait donc ici d'étudier la curcumine d'un point de vue chimique (réactivité et propriétés structurales) et biologique.

Dans notre travail, nous avons envisagé de traiter le thème « Extraction de la curcumine du Curcuma, étude de ces propriétés par DFT et évaluation de ses activités antibactérienne, antioxydante et anti inflammatoire ». Ce travail trouve son intérêt dans la valorisation de cette plante; et sur le plan scientifique, il servira de source d'information aux chercheurs qui voudront faire des études dans cette filière ou domaine.

Ce travail est divisé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre : nous avons réalisé une étude bibliographique sur les plantes médicinales et la plante qui nous avons choisi qui est le curcuma.
- Le deuxième chapitre : est consacré aux procédés d'extractions conventionnelles et nouvelles.
- Le troisième chapitre : représente la partie expérimentale, il est divisé en quatre parties ; extraction et caractérisation de curcumine, étude théorique de curcumine par la méthode de DFT, étude théorique des propriétés QSAR de la curcumine et l'évaluation, In vitro, in vivo, des activités biologiques (l'activité antibactérienne, antioxydant et anti-inflammatoire).

Introduction générale

- Le quatrième chapitre : C'est présentation des discussions des résultats de différentes études.

A la fin de ce mémoire on termine par une conclusion générale.

Chapitre I

Généralités sur les plantes médicinales et Curcuma

I.1 Historique

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remède pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants des valeurs thérapeutiques. Depuis toujours les plantes ont constitué la source majeure de médicaments grâce à leur richesse de ce qu'on appelle les métabolismes secondaires. Cependant, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des plantes que par une approche progressive, facilitée par l'organisation des rapports sociaux, en particulier à partir de néolithique (8000 ans av .J.C). L'observation liée à l'expérience et la transmission des informations glanées au cours du temps font que certains hommes deviennent capables de poser un diagnostic, de retrouver la plante qui soigne et finalement de guérir le malade [6].

I.2 Définition des plantes médicinales

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses [7] Environ 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne [8].

I.3 Sources des plantes médicinales

I.3.1 Plantes de cueillette et plantes de culture

❖ Plantes de cueillette :

À l'origine, on ne récoltait que les plantes spontanées appelées plantes de cueillette. En fait, celles-ci présentent un certain nombre d'inconvénients : dispersion géographique, irrégularité de leur croissance, qualité inégale...de plus, leur récolte (qui nécessite une main d'œuvre abondante et qualifiée) se révèle aujourd'hui insuffisante en France pour de nombreuses drogues. Actuellement, les plantes sont cueillies à l'état sauvage quand les peuplements naturels sont abondants, quand les besoins, réduits, ne nécessitent pas la culture, quand les cultures sont difficiles ou impossibles.

Dans tous les autres cas, on fait appel aux plantes de culture [9].

❖ Plantes de culture :

Malgré certains inconvénients (contamination plus facile par les parasites, parfois pléthore d'une drogue), les cultures de plantes médicinales offrent de nombreux avantages :

- Matière première abondante, homogène et de bonne qualité (possibilité d'amélioration).
- Récolte aisée, souvent mécanisée.
- Faire de main-d'œuvre réduite.
- Parfois traitement du matériel végétal au voisinage des champs de culture –évitant l'altération des drogues.
- Risque très faible de substitutions ou de falsifications [9].

I.4 Domaines d'application des plantes médicinales

Les substances naturelles issues des végétaux ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie en alimentation, en cosmétologie et en pharmacie. Parmi ces composés on retrouve dans une grande mesure les métabolites secondaires qui se sont surtout illustrés en thérapeutique. La pharmacie utilise encore une proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles, ou des matières premières pour la semi-synthèse [10]. Il y a donc un réveil vers un intérêt progressif dans l'utilisation des plantes médicinales dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement, parce que les herbes fines guérissent sans effets secondaires défavorables. Ainsi, une recherche de nouvelles drogues est un choix normal [11].

I.4.1 Utilisation en médecine

- En urologie, dermatologie, gastrite, toux, ulcère d'estomac, laxatif, et désordre nerveux [12].
- Système cardiovasculaire, ex : flavocele est un médicament constitué par la flavone non substituée en combinaison avec la rutine et isoquercétine est utile dans le traitement de l'athérosclérose [13].
- Drogues immunostimulantes, antispasmodique, et anti-inflammatoire.
- Contre le diabète (*azadirachta indica*) [14].
- Les maladies du stress, des activités antioxydantes ; tel le thé noir, le thé vert et le cacao sont riches en composés phénoliques [15].
- Activités antimicrobienne, antivirale, antiparasitaire : les produits naturels des plantes depuis des périodes très anciennes ont joué un rôle important dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques. Ex : la quinine obtenue à partir du quinquina a été avec succès employée pour traiter la malaria [16].

I.4.2 Utilisations en alimentation

Assaisonnement, des boissons, des colorants et des composés aromatiques. Les épices et les herbes aromatiques utilisées dans l'alimentation sont pour une bonne part responsables du plaisir de table [12, 17-19].

I.4.3 Utilisation en cosmétique

Des produits de beauté, parfums et articles de toilette, produits d'hygiène [17].

I.4.4 Utilisation en industrie chimique et pharmaceutique

Les plantes médicinales sont très importantes comme plantes économiques, elles contiennent des principes actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies, après leur isolement, et on peut aussi les employer dans les industries pharmaceutiques, alimentaires, des cosmétiques et des parfums. La production des médicaments nécessite de grandes quantités de plantes médicinales (matière première) ; donc la culture de ces dernières doit être à grande échelle. Aujourd'hui les préparations pharmaceutiques dans le monde utilisent environ 300 espèces de plantes médicinales et aromatiques. En plus les plantes sont utilisées généralement en tisanes, extraits et teintures [20]. Parmi les derniers médicaments obtenus à partir des

plantes, on trouve le Taxol, isolé de l'if (*Taxusbaccata*, taxaceae) qui a sa place dans le traitement des cancers gynécologiques.

L'artémisinine, substance isolée d'une armoise chinoise (*Artemisiaannua*, Asteraceae) est utilisée dans le traitement des formes résistantes de la Malaria. On peut encore citer la galanthamine, obtenue de la perce-neige (*Galanthusnivalis*, Amaryllidaceae) utilisée depuis peu dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

I.4.5 Utilisation dans le domaine de la corrosion

Les inhibiteurs de corrosion synthétique peuvent causer des effets néfastes réversibles ou irréversibles sur le corps humain : affecter les reins ou le foie, perturber un processus biochimique ou altérer un système enzymatique [21].

Ces derniers temps, l'utilisation de ces composés a été décriée, c'est ce qui a poussé les recherches actuelles à s'orienter de plus en plus vers la préparation d'inhibiteurs non toxiques et biodégradables.

Les produits naturels tels que les composés extraits de plantes semblent être une alternative écologique idéale pour remplacer les traditionnels inhibiteurs de corrosion. Les différents inhibiteurs de corrosion ainsi obtenus et appelés inhibiteurs verts, ont été largement développés. Ces composés organiques naturels sont extraits de plantes aromatiques, épices et plantes médicinales. Des extraits de plantes sont considérés comme une source incroyablement riche de composés chimiques naturellement synthétisés qui peuvent être obtenus par des procédures simples et à faible coût.

Au cours des dernières années, l'attention s'est de plus en plus focalisée sur les propriétés anti-corrosives des produits naturels d'origine végétale et l'utilisation d'inhibiteurs verts a nettement augmenté. Les nombreux travaux réalisés sur le sujet avec la diversité des conditions expérimentales sont largement rapportés par plusieurs auteurs et rendent leur synthèse difficile.

Une lecture attentive de la littérature révèle clairement que l'ère des inhibiteurs verts a déjà commencé. Cependant, les références bibliographiques suivantes ne présentent que quelques contributions des plus récentes ou les propriétés inhibitrices de corrosion en milieux acides des différents extraits de plantes (extraits aqueux, alcooliques, huiles essentielles...) ont été étudiées [22,23].

Le pouvoir d'inhibition de la corrosion dans beaucoup de ces extraits de plantes pourrait être dû à la présence de constituants hétérocycliques comme les alcaloïdes, flavonoïdes, les tanins etc .

I.5 Le Curcuma : Présentation de la plante étudiée

Vue de l'importance primordiale des plantes médicinales dans différents domaines, médecine, biologiques, chimiques, ...etc. on a décidé de choisir le curcuma.

I.5.1 Etymologie

Le terme de curcuma est d'origine irano-indienne. Il dérive du sanscrit *kartouma* qui a donné *kurkum* en persan ancien, *kourkoum* en arabe et curcuma en latin [24]. C'est sous cette dernière forme qu'il est passé dans les langues européennes, le « c » se transformant parfois en « k » dans les langues germaniques, à l'exception de l'anglais qui le désigne sous le nom

de *turmeric*. C'est d'ailleurs la langue anglaise qui a conservé l'origine de son appellation en latin médiéval, *terra merita* (terre mérite) par le mot "*turmeric*". Notons que sa couleur jaune intense le fait parfois nommer, bien à tort, *safran cooli* et *safran des Indes* [24].

Tableau I.1 : Différentes appellations de curcuma [24].

Langue	Appellations
Arabe	Kourkom, کرکم
Latin	Curcuma
Anglais	Turmeric
Chine	Jianghuang

I.5.2 Historique

Le curcuma est une épice qui fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps qu'on ne peut déterminer avec certitude son origine. On pense cependant qu'il vient du Sud ou du Sud-est de l'Asie, peut-être plus spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie, de même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années [25].

Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans [26]. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments [26]. Le curcuma serait connu en Chine depuis très longtemps puisque le plus vieux traité de médecine chinoise, le PEN-TSAO de Sheng Nung écrit vers 2600 av J.-C., le mentionne dans le traitement des douleurs rhumatoïdes [25].

L'usage du curcuma en Inde serait apparu en tant que substitut du safran et autres poudres jaunes apportées par les anciens aryens lorsqu'ils envahirent cette partie du continent asiatique vers 2000 av J.-C [27].

Du monde asiatique, il passe par la voie commerciale en Grèce. Dioscorides, médecin hellène devenu militaire romain et praticien réputé à Rome, décrit la curieuse drogue comme *kupeirosexIndia*: cyperus (ou souchet) des Indes ; l'intense couleur jaune lui fait croire à tort à des propriétés identiques à celles du Safran. Une grande confusion de termes s'installera, au cours du Moyen Age, tandis que les marchands arabes introduisent largement ce curieux produit. Ainsi au XVIIIe siècle P.Pomet écrira : « La terra merita que quelques-uns appellent curcuma et d'autres Safran ou Souchet des Indes, ou de Malabar ou de Babylone, est une racine presque semblable au gingembre » [24]. Vers 1450, il figure sur la liste des produits exotiques transitant par Francfort, à côté de la zédoaire et du gingembre [28].

Une indication du prix est trouvée dans le Tarif du 18 septembre 1664 : « *Terra merita* ou *culcuma*, le cent payera 40 sous » [24]. Le tarif douanier de 1664 établit une protection des productions nationales, l'utilité économique des droits de douane étant perçue à cette époque comme un moyen d'encourager le commerce et de protéger les manufactures nationales. Nicolas Lémery, médecin et chimiste français, estime cette *terra merita* « apéritive, détersive, propre pour lever les obstructions du foye, de la ratte, pour exciter l'urine et les mois aux

femmes, pour la jaunisse, pour la pierre, pour la néphrétique » dans le dictionnaire ou traité universel des drogues simples de 1716 [24].

I.5.3 Taxonomie

Tableau I.2 : Classification botanique du curcuma [24,29].

Nom français	<i>Curcuma</i>
Autre nom utilisé	<i>Safran cooli, safran des Indes</i>
Règne	<i>Plantae</i>
Sous embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Liliopsida</i>
Ordre	<i>Zingiberales</i>
Famille	<i>Zingiberaceae</i>
Genre	<i>Curcuma</i>
Espèces	<i>Curcuma longa</i>

Il regroupe de nombreuses espèces ornementales, tandis que d'autres se sont démarquées par l'utilisation de leur rhizome, aux propriétés culinaires et médicinales. Parmi ces espèces, *Curcuma longa* Linné est de loin le plus utilisé et par conséquent le plus étudié, mais on retrouve également *Curcuma xanthorrhiza* Roxburgh dit temoelawak et la zédoaire, décrite sous le nom de *Curcuma zedoaria* Roscoe ou *Curcuma zerumbet* Roxburgh (**Figure I.1**) [24].

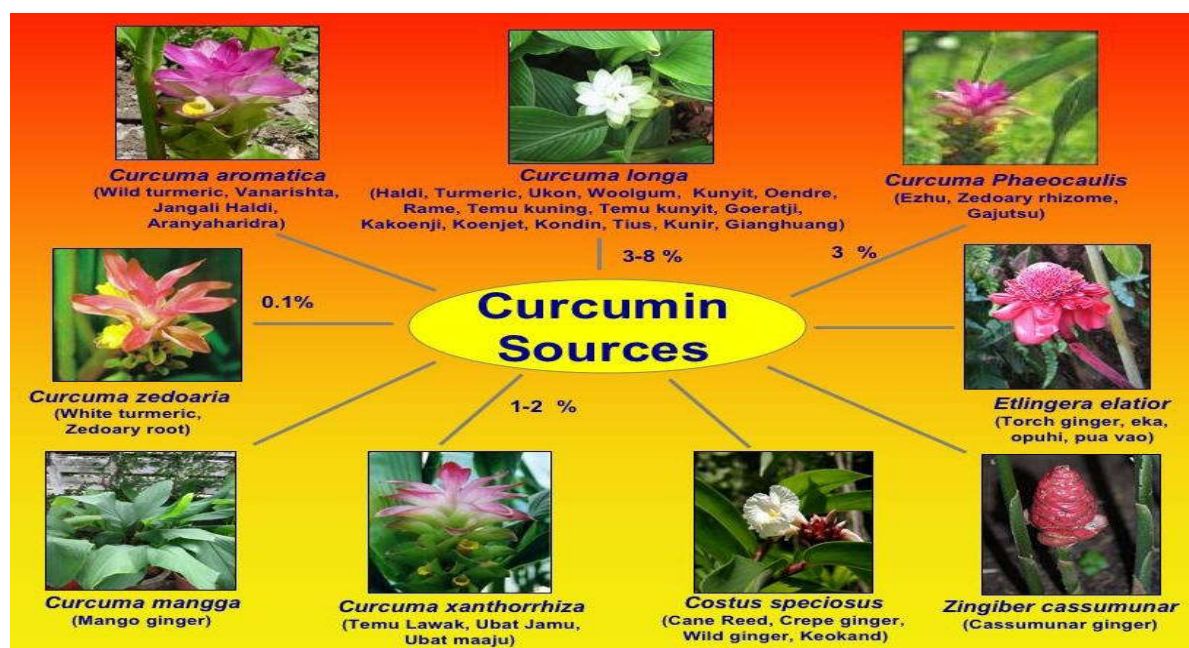


Figure I.1 : Les sources de curcumine d'après [30].

I.5.4 Description de la plante

Curcuma longa est une plante vivace atteignant un mètre, pérenne par son rhizome [31].

Les rhizomes représentent la partie consommée comme épice. Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome [31]. Ses feuilles, très longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles. À l'aisselle des quelles, naissent les fleurs de couleur blanche ou jaunâtre [32].

Les fleurs possèdent :

- un calice tubulaire, court, présentant 3 dents inégales.
- une corolle tubulaire à sa base, puis divisée en 3 lobes jaunes inégaux.
- des étamines dont une seule fertile, bifide, l'anthère présentant un large éperon courbé à la base.
- un ovaire infère, triloculaire, surmonté d'un style terminé par un stigmate simple et en Crochet [33].

Le fruit, rarement produit, est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines arillées [31].

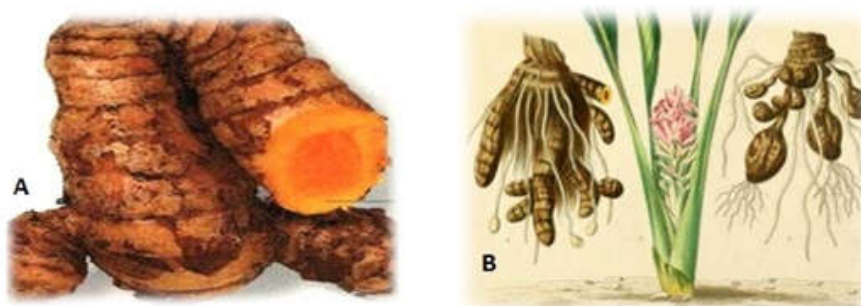


Figure I.2 : (A) Rhizome frais de *Curcuma longa* [34], (B) aspect de la partie aérienne [32].

I.5.5 Composition chimique

Le tableau suivant résume la valeur nutritionnelle et énergétique calculée pour 100 g de poudre de rhizome de *Curcuma longa L.*

Tableau I.3 : Valeurs nutritionnelles et énergétique du *Curcuma Longa L* [35,36].

Energie	354kcal	Minéraux		Vitamines	
L'eau	11,4 g	Calcium	183 mg	Vit B1	0,15mg
Protéine	7,8 g	Magnésium	193 mg	Vit B2	0,23 mg
Lipide	9,9 g	Phosphore	268 mg	Vit B3	5,14 mg
Glucide	64,9 g	fer	41,4 mg	Vit B6	1,80 mg
Fibre	21,1 g	zinc	44 mg	Vit B9	39 mg
Omega 9	3,12 g	Potassium	2525 mg	Vit C	26 mg
Omega 3	0,48 g	Manganèse	7,8 mg	Vit E	3,1 mg
Omega 6	1,69 g	Cuivre	603 mg	Vit K	13 ,4mg

Pour 100 g de partie comestible, la poudre de curcuma contient approximativement :

Par distillation à la vapeur d'eau, les rhizomes produisent 2 à 7% d'huile essentielle, qui est rouge orangé et légèrement fluorescente. Ses constituants principaux sont un sesquiterpène, zingiberène (25%) et ses dérivés cétoniques : la turmérone (35%) et l'artumérone (dehydroturmérone) (12%) (**Figure I.4**).

L'huile essentielle de curcuma se compose également en petites quantités de monoterpènes Oxygènes, associés à de petites quantités de sesquiterpènes hydrocarbonés et de monoterpènes hydrocarbonés. La contribution relative de chaque composant à l'arome et à la saveur est mal connue. L'arome de l'huile essentielle distillée à la vapeur est différent de celui de l'épice, ce qui serait dû à la formation d'artefacts lors de la distillation [36,37].

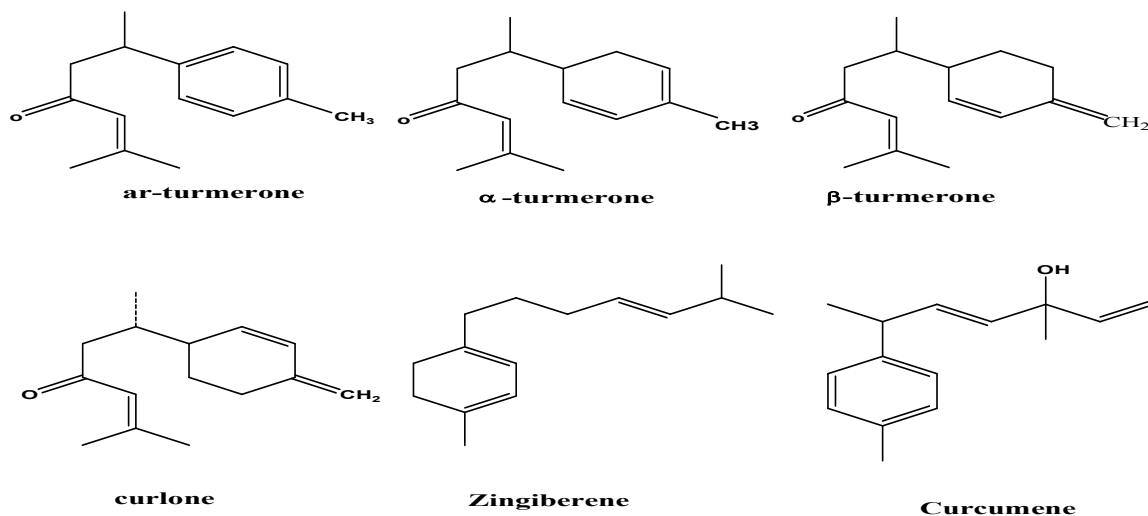


Figure I.3 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma. [38].

L'extraction du rhizome à l'alcool éthylique, à l'acétone ou au chlorure de méthylène donne 6 à 10% d'oléorésine, qui contient 35 à 45% de curcumine et de ses dérivés, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine, connues sous le nom collectif de curcuminoïdes. Ces composés donnent au curcuma sa couleur jaune orangé, alors que l'huile essentielle lui confère son arôme et sa saveur typiques [36].

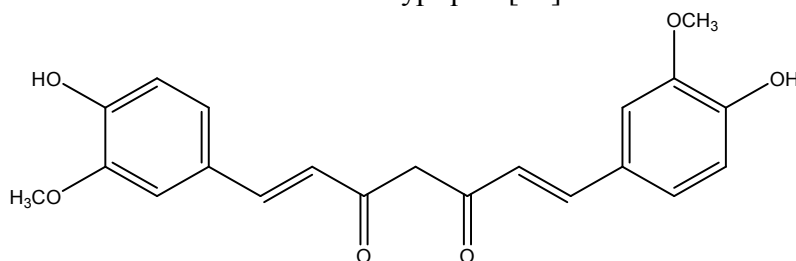


Figure I.4: Structure chimique de la curcumine [39].

I.5.6 Données pharmacologiques et observations

a) Activité antioxydante et anti-inflammatoire

Les curcumines sont particulièrement efficaces comme piègeurs de radicaux libres [40], elles accroissent les activités des enzymes qui détruisent les ions superoxyde O_2^- et qui protègent les érythrocytes contre les peroxydes (superoxydedismutase, glutathion peroxydase, glutathionréductase, glucose-6-phosphate déhydrogénase, catalase) [41,42]. La peroxydation lipidique, induite par le nitrilotriacétate ferrique (Fe-NTA) ou l'eau oxygénée, est également fortement inhibée par la curcumine [43].

Le pouvoir anti-inflammatoire du curcuma est clairement relié à son effet antioxydant. De nombreux mécanismes ont été invoqués pour expliquer cet effet : l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et donc de la synthèse des prostaglandines, l'inhibition de l'accroissement de l'activité des enzymes lysosomiales, l'interférence avec la réponse des granulocytes aux stimulus liés au processus inflammatoire, l'inhibition de la formation d'oxyde nitrique, l'inhibition phospholipases spécifiques.

Les effets antioxydant et anti-inflammatoire trouvent des applications dans les traitements de nombreuses affections [44].

b) Activité antibactérienne

En plus de son activité anti-inflammatoire, la curcumine possède également des propriétés antibactériennes. C'est en effet une bactéricide efficace vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, d'*Enterococcus faecalis*, d'*Escherichia coli*, ainsi que vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*.

À la concentration de 25 μM et avec une exposition de 30 min, la curcumine tue entre 12% et 60% de ces bactéries. Avec une incubation de 2 heures, cette même dose, permet d'éliminer de 20 à 90% de chacun de ces quatre genres bactériens. À une concentration de 100 μM , le pouvoir bactéricide de la curcumine se révèle être de respectivement 100, 90, 100 et 57% vis-à-vis de *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, et *P. aeruginosa*. L'activité bactéricide de la curcumine s'expliquerait par les dommages causés aux membranes bactériennes [45]. C'est en effet un anti-MRSA qui provoque aussi des dommages de la paroi bactérienne, des perturbations du contenu cytoplasmique, et finalement la lyse cellulaire [46]. *Helicobacter pylori* qui est responsable de pathologies gastro-duodénales incluant le cancer gastrique et qui se révèle difficile à combattre par les antibiotiques conventionnels est éradiqué par la curcumine. Ce polyphénol inhibe *in vitro*, avec une CMI comprise entre 5 $\mu\text{g/ml}$, la croissance de ces bactéries isolées à partir de patients. La curcumine est aussi capable d'éradiquer *H. pylori* chez des souris infectées et permet ainsi de restaurer les dommages gastriques provoqués par ces bactéries [47].

c) Activité anti virale

C'est une « découverte » qui passionne tant les Américains qu'elle a été reprise par plusieurs médias grand public et de nombreux sites spécialisés dans la communication

médicale : la curcumine (issue du curcuma) empêche le virus de la fièvre de la vallée du Rift de se multiplier dans un modèle cellulaire expérimental. Suit la description des mécanismes en jeu, tels que décryptés par les auteurs du G. Mason University, USA : la curcumine développerait son effet inhibiteur en interférant avec les mécanismes de phosphorylation IKK.β2 de la protéine virale NSs, avec altération du cycle cellulaire normal. Un phénomène qui a pu être retrouvé aussi avec la souche virale ZH501, hautement virulente ; enfin, nec plus ultra, la curcumine « down- régulerait » la réplication virale dans le foie de souris expérimentalement infectées. La curcumine, donc, douée d'une efficacité antivirale remarquable, A. Narayanan, première auteure de l'article, est d'origine indienne et à ce titre élevée au curcuma, ce qui a certainement été une grande motivation pour elle. Son remarquable travail, cependant, confirme encore une fois que le curcuma, épice ancestrale majeure de la médecine ayurvédique, pourrait être douée d'activités anti infectieuses –en l'occurrence antivirales- remarquables. Une recherche bibliographique rapide semble confirmer le fait, avec pour l'exemple deux publications particulièrement contributives. La première, réalisée par D-Y Chen et al, de Taiwan (Food Chemistry, 119 ; 1346-51), démontrait en 2010 qu'un traitement à la curcumine 30 µM réduisait de 90 % la production de virus grippaux d'une culture cellulaire, les auteurs évoquant en outre un effet direct de la curcumine sur l'infectiosité de particules virales H1N1 ou H6N1. La seconde, la même année (Zandi K et al, Nat Prod Commun), comparait l'activité de plusieurs produits naturels sur des cellules Vero infectées au virus herpes simplex HSV-1, et montrait que les meilleurs effets étaient obtenus par la curcumine et ses dérivés... Nombreux sont les Indiens qui soignent, depuis longtemps, leurs maux de gorge et autres syndromes grippaux en absorbant leur dose quotidienne de curcuma. La science semble aujourd'hui leur donner raison, et les dérivés du curcuma promis à un bel avenir. A. Narayanan souhaite poursuivre ses recherches avec d'autres virus, Bunyavirus, alphavirus (encéphalite équine) et même retrovirus (dont le VIH). On attendra les résultats de ses travaux avec intérêt [48].

d) L'activité anti fongique

Des substances et des extraits isolés à partir de différentes ressources naturelles, en particulier les plantes, ont toujours constitué un arsenal riche pour lutter contre les infections fongiques et la décomposition. En raison de l'utilisation traditionnelle extensive du curcuma dans les produits alimentaires, diverses recherches ont été effectuées afin d'étudier le curcuma et la curcumine dans le but de contrôler la détérioration des champignons et les pathogènes fongiques. L'étude de l'addition de la poudre de curcuma dans la culture de tissu végétal a montré que le curcuma à 0,8 et 1,0 g/L a une activité inhibitrice appréciable sur les contaminations fongiques [49]. L'extrait méthanolique de curcuma a démontré une activité antifongique contre *Cryptococcus neoformans* et *Candida albicans* avec des valeurs CMI de 128 et 256 µg /mL, respectivement [50]. L'étude de l'extrait d'hexane de *C. longa* à 1000mg / L a démontré un effet antifongique contre *Rhizoctoniasolani*, *Phytophthora infestans* et *Erysiphegraminis*. Il a également été montré que 1 000 mg / l d'extrait d'acétate d'éthyle de *C. longa* présentaient un effet inhibiteur contre *R. solani*, *P. infestans*, *Puccinia recondita*, et *Botrytis cinerea*. La curcumine à 500 mg / L a également montré une activité antifongique contre *R. solani*, *Pu. recondita* et *P. infestans*[51].

La curcumine et l'huile de curcuma exercent un effet antifongique contre deux champignons phytophages, à savoir *Fusarium solani* et *Helminthosporium oryzae*. L'huile de curcuma a présenté l'activité antifongique la plus efficace contre *F. solani* et *H. oryzae* avec IC50 de 19,73 et 12,7 µg / mL, respectivement [52].

e) L'activité anti VIH

La transcription du provirus HIV-1 est gouvernée par la séquence LTR (long-terminal repeat). Les effets de la curcumine sur l'expression du gène HIV et la réplication du virus ont été étudiés. La curcumine est un inhibiteur puissant et sélectif de l'expression du VIH. Elle a inhibé la production de l'antigène p24 dans les cellules par la répression de la transcription de la séquence LTR. Ensuite, les effets d'analogues de la curcumine sur l'intégrase du VIH ont été examinés. La curcumine inhibe l'activité de l'intégrase. Deux analogues de la curcumine, le décafféoylméthane et l'acide rosmarinique, inhibent l'activité de l'intégrase. La combinaison d'un analogue de la curcumine avec le récent inhibiteur de l'intégrase NSC158393 a eu pour conséquence une inhibition de l'intégrase synergique. Les auteurs ont aussi montré que ces analogues peuvent inhiber la liaison de l'enzyme à l'ADN viral. De plus, les études cinétiques de ces analogues suggèrent qu'ils se lient à l'enzyme à un faible taux. Ces études donnent des informations structurales afin de guider la création de nouveaux inhibiteurs de l'intégrase. L'acétylation des histones est une modification importante mise en jeu dans la régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes et dans tout ADN viral intégré dans le génome humain. Le dysfonctionnement des histone-acétyltransférases (HAT) est souvent associé à la manifestation des maladies. De ce fait, les HAT sont une cible potentielle pour la création d'agents thérapeutiques. La curcumine est un inhibiteur spécifique de l'activité de l'HATp300 /CBP *in vitro* et *in vivo*. De plus, la curcumine pourrait aussi inhiber l'acétylation de p53 médiée par le p300 *in vivo* [53].

f) L'activité Antidiabétique

De la période de (environ 4000 ans), le curcuma était célèbre pour sa propriété antidiabétique. Les rapports d'études expérimentales prouvent également l'efficacité du curcuma pour le diabète [54]. Une étude expérimentale sur l'efficacité du curcuma sur la glycémie chez des rats albinos a montré que le curcuma et la curcumine réduisaient le taux de sucre dans le diabète induit par l'alloxane. La curcumine s'est révélée capable de diminuer les complications du diabète sucré [55]. Le rapport suggère que l'action antidiabétique du curcuma peut être principalement à travers la vitalisation des cellules pancréatiques et par la stimulation de la production d'insuline. On a trouvé que l'extrait éthanolique de curcuma abaissait le niveau de glucose sanguin lorsqu'il était injecté à des rats expérimentaux. L'effet abaissant était de 37,2% après 3 heures et de 59,5% après 6 heures. L'huile essentielle de *Curcuma longa* et son composant principal, l'ar-turmérone, sont capables d'inhiber significativement l'activité de l' α -glucosidase et de l' α -amylase, des enzymes clés liées au diabète de type 2 [56]. De plus, un effet hypoglycémiant a été mis en évidence chez des souris diabétiques de type 2 ayant consommé pendant 4 semaines 0,5 g/100 g d'extrait de *Curcuma longa* riche en sesquiterpénoïdes (inclus les turmérone)s [57].

I.5.7D'autre utilisation**a) Anticorrosion**

Curcuma a été utilisé avec succès comme inhibiteurs de corrosion verts pour de nombreux métaux [58,59]. Curcuma a été utilisé comme inhibiteur de corrosion vert dans α -Brass [58], un inhibiteur de l'aluminium [60] et un inhibiteur de l'Al commercial dans la solution de pores de béton simulée [61]. De plus, l'inhibition de la corrosion de l'acier C et de l'acier par un extrait aqueux de Curcuma s'est révélée efficace [62,59]. L'efficacité d'inhibition d'un extrait aqueux de la poudre de rhizome de plante (*Curcuma longa* L.) a été utilisée comme inhibiteur de corrosion dans la lutte contre la corrosion de l'acier au carbone dans l'eau de mer par l'étude de perte de poids de Zn^{2+} . La curcumine est le constituant principal de cet extrait de plante. Les résultats montrent que 93% est fourni par un système binaire composé de 10 ml de colorant de curcumine et de 50 ppm de Zn^{2+} révèle que le colorant de curcumine et le système Zn^{2+} fonctionnent comme des inhibiteurs de type mixte [63].

I.6 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons fait une étude bibliographique sur les plantes médicinales et leur utilisation dans différents domaines tels que le domaine pharmaceutique, alimentaire, médecine, corrosion...etc. on fait aussi une étude sur la plante que nous avons choisie qui est le curcuma et leur description, taxonomie, propriétés pharmacologiques (activité antioxydante, anti-inflammatoire, antidiabétique ...etc) et leur utilisation dans d'autres domaines comme le domaine de corrosion.

Chapitre II

Les procédés d'extraction

II.1 Introduction

Parmi les différentes étapes que constituent l'analyse et l'identification de molécules bioactives, l'étape d'extraction qui a pour but la désorption des molécules d'intérêt des sites actifs de la matrice végétale, est primordiale puisqu'elle déterminera la nature et la quantité des molécules extraites et par conséquent le succès des étapes suivantes. L'extraction de produits naturels est généralement de type solide-liquide, c'est-à-dire qu'un solide, la matrice végétale, est mélangé avec un liquide, le solvant d'extraction. Des méthodes dites traditionnelles, comme l'hydrodistillation, la macération, le soxhlet, étaient jusqu'ici utilisées et considérées comme techniques de choix pour extraire les composés naturels. Cependant, ces procédés sont généralement longs, fastidieux et nécessitent de grande quantité de solvant organique [64]. Il existe plusieurs techniques d'extraction des produits de haute valeur ajoutée présents dans les plantes. Ces techniques peuvent être dites conventionnelles (utilisées depuis longtemps) et nouvelles (développées plus récemment) comme l'extraction assistée par micro-onde [65].

II.2 Extraction par hydrodistillation

Le procédé consiste à immerger la matière première végétale dans un bain d'eau. L'ensemble est ensuite porté à ébullition généralement à pression atmosphérique, et comme les HE sont insolubles dans l'eau mais soluble dans la vapeur, lorsqu'on envoie de la vapeur d'eau sur la plante, elle se charge au passage des huiles [66]. La chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules végétales. Ces molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotropique. Sachant que la température d'ébullition d'un mélange est atteinte lorsque la somme des tensions de vapeur de chacun des constituants est égale à la pression d'évaporation, elle est donc inférieure à chacun des points d'ébullition des substances pures. Ainsi le mélange azéotropique « eau + huile essentielle » distille à une température égale 100°C à pression atmosphérique alors que les températures d'ébullition des composés aromatiques sont pour la plupart très élevées, la vapeur d'eau ainsi restée de ces essences est envoyée dans un compartiment pour refroidir. La vapeur redevient donc liquide et les huiles s'en désolidarisent (elles flottent à la surface). On les récupère alors par décantation [67].

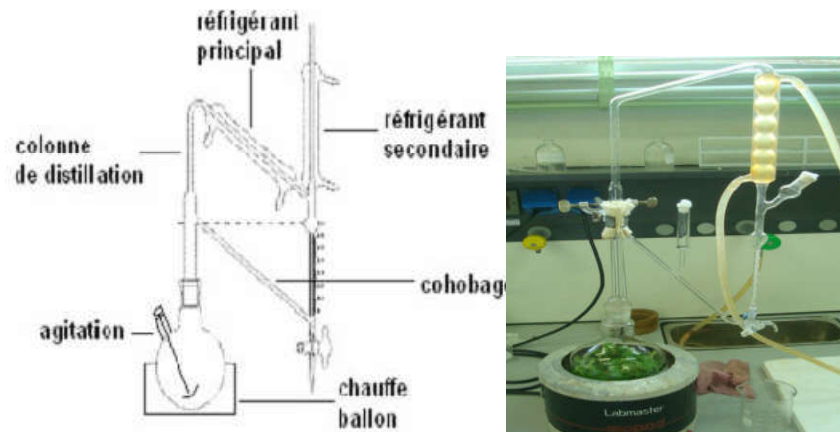


Figure II.1 : Montage d'hydrodistillation [68,69].

II.3 Entrainement à la vapeur d'eau (ou vapo-hydrodistillation)

Le matériel végétal, dans ce cas se trouve supporté par une grille ou une plaque perforée placée à une distance adéquate du fond de l'alambic. La partie inférieure de celui-ci est remplie d'eau. Le niveau de cette dernière doit permettre d'éviter tout contact entre l'eau et la plante. Les particules de vapeur d'eau, se dirigeant vers le haut, font éclater les cellules contenant l'essence et entraînent avec elles les molécules odorantes. La vapeur passe ensuite à travers un récipient réfrigérant ou la température diminue, provoquant le détachement des molécules huileuses des particules de vapeur, qui se condense en eau. L'huile et l'eau se séparent du fait de leur poids spécifique différent : l'huile flottera sur l'eau car elle est plus légère. A travers un robinet, on fait couler le distillat qui contiendra les composants hydrosolubles de l'essence (eau aromatique) et l'on obtient ainsi l'huile essentielle pure [70].

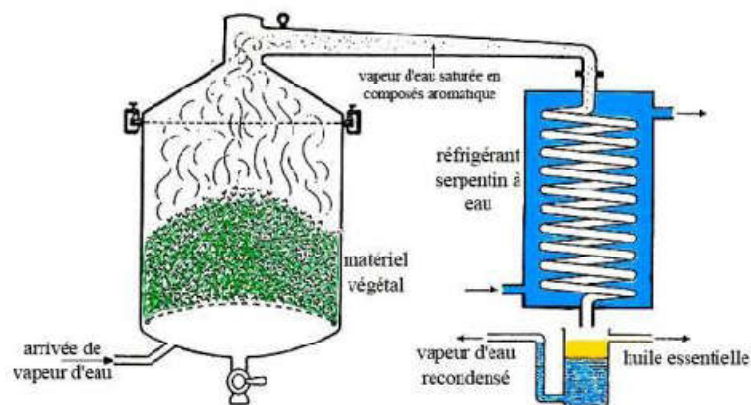


Figure II.2 : Schéma de montage entrainement à la vapeur d'eau [69].

Parfois, les huiles obtenues sont soumises à une distillation supplémentaire, appelée rectification, pour éliminer certaines substances particulièrement irritantes, comme c'est le cas pour le thym, ou bien elles sont redistillées à des températures différentes afin d'obtenir des constituants comme le camphre blanc. Il est à noter qu'il est possible de travailler en surpression modérée afin de raccourcir le temps de traitement, limiter l'altération des constituants de l'huile essentielle et d'économiser l'énergie. La distillation exerce une action

non négligeable sur les caractéristiques des huiles essentielles, et les réactions d'hydrolyse sont parmi les plus importantes. C'est ainsi que qualitativement et quantitativement les huiles extraites par petites quantités au laboratoire sont différentes de celles obtenues industriellement [70].

II.4 L'expression à froid

L'extraction par expression à froid, est souvent utilisée pour extraire les huiles essentielles des agrumes comme le citron, l'orange, la mandarine, etc. son principe consiste à rompre mécaniquement les poches à essences. L'huile essentielle est séparée par décantation ou centrifugation. D'autres machines rompent les poches par dépression et recueillent directement l'huile essentielle, ce qui évite les dégradations liées à l'action de l'eau [71].

II.5 Extraction solide-liquide

L'extraction solide-liquide est une opération physique de transfert de matière entre une phase solide, qui contient la substance à extraire et une phase liquide, le solvant d'extraction [72]. Suite au contact entre le solvant et le solide hétérogène, les substances ayant une affinité pour le solvant sont solubilisées et passent de la phase solide dans la phase liquide. Au cours de l'extraction, leurs teneurs (fractions) dans la phase solide diminuent et leurs concentrations dans la phase liquide augmentent. Le transfert de matière se réalise par diffusion moléculaire et par convection. L'extraction est un processus non stationnaire qui s'arrête au moment où s'établit un équilibre entre les deux phases [73].

II.5.1 La macération

C'est une méthode traditionnelle, a été couramment employée. Elle consiste en la mise en contact du matériel végétal avec le solvant avec ou sans agitation, à température ambiante ou à température élevée pour une durée déterminée. Elle est basée sur la solubilité des composés bioactifs dans un solvant d'extraction et elle est influencée par une série de facteurs incluant la nature du matériel végétal, la concentration en solutés de l'échantillon, la nature du solvant, la durée d'extraction...etc [74,75]. La macération est relativement peu coûteuse et aussi la plus simple, elle est utilisable dans le cas de l'extraction d'un ensemble de molécules fragiles et se déroule à température ambiante ce qui est très positif pour conserver l'intégrité des molécules bioactifs qui sont sensibles aux changements de température. En outre, une matrice peut subir plusieurs extractions successives en utilisant des solvants de plus en plus polaires afin d'obtenir des mélanges enrichis en molécules d'intérêt [76,77]. Cette technique a été optimisée, notamment, pour l'analyse des composés non volatils (poly phénols, sucres) avec l'utilisation d'une quantité considérable de solvant. Pour être efficace, une macération a des temps d'extraction très longs (environ 4 à 10 jours), ceci peut présenter quelques inconvénients, en termes de fermentation, ou de contamination bactérienne notamment si le solvant utilisé est l'eau [78-80].

II.5.2 Extraction par appareillage soxhlet

L'extraction par Soxhlet (méthode développée par l'Allemand Franz von Soxhlet à la fin du 19^{ème} siècle) se fait avec des solvants organiques à pression atmosphérique, pour une dissolution sélective des composés ciblés contenus dans la matrice solide [81]. L'extraction par Soxhlet est une extraction par solvant organique d'une espèce contenue dans une poudre solide ou un amas de morceaux de matrice grossiers placés dans une cartouche en papier (filtre épais). Le solvant placé dans un ballon est chauffé jusqu'à ébullition et sa vapeur passe au travers de l'échantillon dans l'extracteur, puis le condenseur où il est condensé et retombe dans l'extracteur contenant la cartouche avec l'échantillon (**Figure II.3**) L'échantillon placé dans le filtre au sien de l'extracteur va progressivement être recouvert par le solvant d'extraction condensé. Quand le solvant atteint le niveau maximal de remplissage au niveau de la cartouche, il se déverse par un siphon vers le ballon de distillation avec les composés ciblés issus de la macération de l'échantillon dans le solvant. Ces différentes étapes (ébullition, condensation, macération, vidange par effet siphon) se répètent de manière cyclique tant que l'ébullition du solvant dans le ballon est maintenue [82].

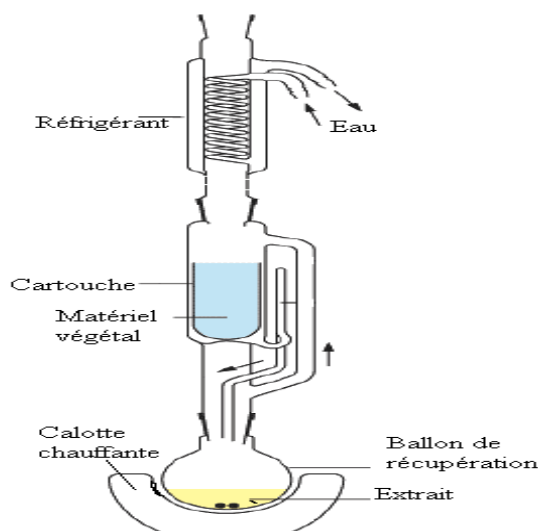


Figure II.3 : Schéma de système soxhlet [83,84].

L'extraction par soxhlet présente les avantages suivants :

- L'échantillon est en contact de manière répétée avec du solvant frais (déchargé des solutés déjà extraits) ;
- L'extraction est effectuée avec du solvant chaud favorisant la dissolution des composés recherchés ;
- Aucune filtration n'est nécessaire après l'extraction [82].

Cette méthode a aussi certains inconvénients comme la durée importante d'extraction et la grande quantité de solvant consommée, ce qui conduit non seulement à des pertes économiques, mais pose aussi des problèmes sur le plan environnemental. Les échantillons étant portés à haute température pendant une période relativement longue, le risque de thermodestruction des molécules recherchées n'est pas à négliger un autre inconvénient

majeur de l'extraction soxhlet est qu'elle n'est pas appropriée lorsque des mélanges sont utilisés comme solvants [85].

II.6L'extraction assistée par micro-onde

L'extraction assistée par micro-ondes de produits naturels d'origine végétale a fait l'objet de nombreux travaux publiés dans des revues scientifiques. Actuellement, les techniques d'extraction par micro-ondes les plus utilisées sont incontestablement tel que l'extraction assistée par micro-ondes par solvant « MAE » et sans solvant « MAP » mise à part l'hydrodistillation par microondes sous vide ou vacuum microwave hydrodistillation « VMHD » et l'entraînement à l'air. Cette extraction est une nouvelle technique caractérisée principalement par la rapidité, l'efficacité et la sélectivité. Elle implique une interaction directe entre un rayonnement électromagnétique et la matière végétale [86].

II.6.1l'entraînement à l'air assisté par micro-onde

L'entraînement à l'air assisté par micro-ondes (CAMD) a été proposé en 1989 par, comme la première technique d'extraction des huiles essentielles sous chauffage micro-ondes [87]. Le système de CAMD se compose de trois parties : un compresseur envoyant de l'air dans le récipient où se trouve la matière végétale, un four à micro-ondes et un système de réfrigération. Cette technique repose sur le principe de l'entraînement à la vapeur et utilise de l'air comprimé à la place de la vapeur pour extraire des huiles essentielles. Elle consiste à injecter en continu de l'air comprimé dans le réacteur d'extraction où la matrice végétale est immergée dans de l'eau et chauffée sous micro-ondes. La vapeur d'eau saturée en molécules volatiles est ensuite entraînée vers un vase de récupération plongé dans un système de réfrigération et situé à l'extérieur du four à micro-ondes. En quelques minutes, l'eau ainsi que les molécules aromatiques constituant l'huile essentielle est donc condensées et récupérées dans des proportions identiques à celle d'un procédé classique. Cette technique a pu montrer des résultats sensiblement équivalents, de manière qualitative et quantitative, en seulement 5min comparées aux 90 min requises pour l'entraînement à la vapeur classique [87,88].

II.6.2L'extraction par solvant assisté par micro-onde

La méthode d'extraction par solvant assistée par micro-ondes a été mise au point pour l'extraction de divers composés et plus particulièrement pour l'extraction de composés aromatiques d'origine végétale. Ce procédé consiste à irradier par micro-ondes de la matière végétale ou non, broyée au préalable en présence d'un solvant absorbant fortement les micro-ondes (le méthanol) pour l'extraction de composés polaires ou bien en présence d'un solvant n'absorbant pas les micro-ondes (hexane) pour l'extraction de composés apolaire[89,90]. Ensuite, cette technique a été brevetée en 1990 comme étant un processus assisté par micro-ondes. Son principe consiste à traiter sous irradiation micro-ondes la matière végétale immergée dans un solvant n'absorbant pas les rayonnements micro-ondes tel que l'hexane. Lorsque les cellules d'huile végétale sont soumises à des contraintes thermiques sévères et des pressions locales élevées, la montée en pression dans les cellules de l'HE excède leur capacité d'expansion et provoque une rupture des glandes contenant les HEs plus rapide que dans l'extraction conventionnelle. Les matières volatiles et l'HEse dissolvent dans

le solvant organique avant d'être séparées par extraction liquide –liquide. Les micro-ondes peuvent être appliquées à des échantillons en utilisant deux technologies : un système à récipient fermé à température et pression contrôlées et l'autre système à récipient ouvert sous pression atmosphérique. Dans tous les cas, les rendements et la composition des extraits de micro-ondes sont comparables à ceux obtenus par solvant classique tel que le procédé d'extraction au Soxhlet, mais avec une réduction du temps d'extraction [91].

II.6.3 Hydrodistillation assistée par micro-ondes « Microwave Assisted Hydrodistillation (MAHD) »

L'hydrodistillation assistée par micro-ondes appelée plus communément Microwave Assisted Hydrodistillation (MAHD) est un procédé développé par Stashenko et al [92]. Cette technique combine les principes du chauffage micro-ondes et de la distillation à pression atmosphérique. Elle permet d'extraire l'huile essentielle avec la vapeur d'eau propre à la matière végétale traitée (sans ajout d'eau). Le matériel végétal est donc placé dans un ballon disposé dans l'enceinte du four à micro-ondes. Le système de réfrigération ainsi que la partie prévue pour la récupération des essences sont situés à l'extérieur du four (**Figure II.4**). Ce type de méthode d'extraction de composés volatils aromatiques s'applique essentiellement aux matières végétales dont la teneur en eau est assez importante [93]. Pour des plantes à huiles essentielles localisées superficiellement et riches en eau, les micro-ondes permettent tout d'abord l'éclatement des glandes oléifères puis le chauffage de la matière première végétale pour en extraire ses composés. Dans le cas où les huiles essentielles sont à l'intérieur du végétal, l'utilisation des micro-ondes permet d'établir un gradient thermique inversé par rapport à celui obtenu lors d'un chauffage classique. Cette inversion du transfert de matière a pour conséquence de faciliter la diffusion des molécules constitutives des huiles essentielles. Dans les deux cas, l'extraction est plus rapide que dans le cas de l'hydrodistillation traditionnelle et permet d'utiliser uniquement l'eau de constitution de la plante si celle-ci en contient suffisamment. Plusieurs études ont montré que le procédé MAHD, comparée à l'hydrodistillation (HD) classique, permet d'obtenir un rendement et une composition d'huile similaire pour un temps d'extraction plus court. Par exemple, l'extraction de l'huile essentielle de Thym nécessite 4 h en HD pour obtenir un rendement maximal de 2,39 % alors qu'avec le procédé MAHD, en 2h la totalité des huiles sont recueillies [94].

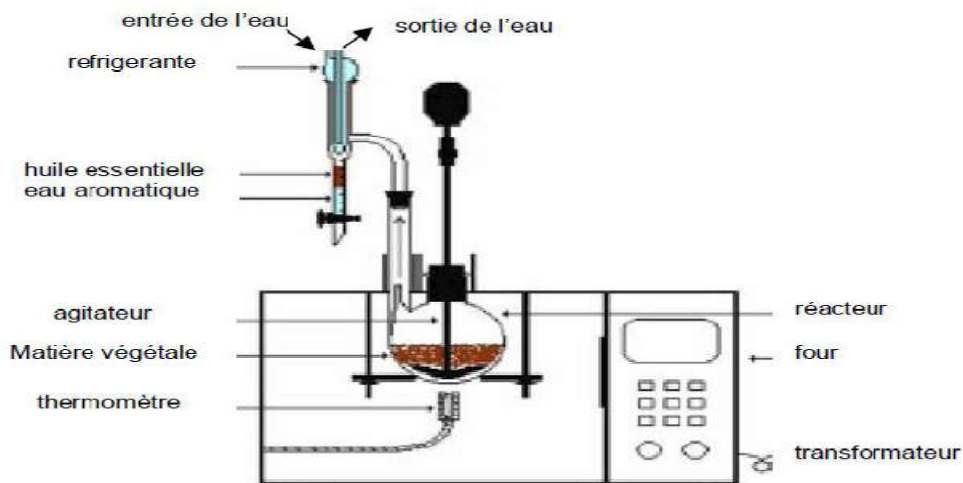


Figure II.4 : Extraction par l'hydrodistillation assistée par micro-ondes [95].

Pour l'extraction par solvant assisté par micro-onde on peut utiliser un four à micro-onde domestique.

II.7 L'extraction par CO₂ supercritique

Le produit à traiter est placé dans un extracteur traversé par le flux de CO₂ supercritique. A l'état supercritique (plus de 74 bars et de 31 °C), le CO₂ est caractérisé par une grande diffusivité (de l'ordre de celle des gaz), ce qui lui confère une bonne aptitude à la diffusion, et une densité élevée qui le dote d'une capacité de transport et d'extraction importante. Le fluide se charge en composé extrait, puis il est détendu, passe en phase gazeuse et se sépare du composé extrait. Ce dernier est recueilli dans un séparateur[96].

a) Avantages

- CO₂abondant, peu couteux, non toxique, diffusion élevée.
- Extraction sélective et douce sans dénaturer les molécules sensibles.

b) Inconvénients

- Investissement pour matériel couteux.
- Consommation énergétique importante pour établir les pressions et les températures [96].

II.8 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié les différents procédés d'extraction. Ces techniques peuvent être dit conventionnelle comme l'hydrodistillation, macération, entrainement à la vapeur...etc, ces méthode prendre beaucoup temps et nécessite une grande quantité de matières végétales. Et nouvelles comme l'extraction assistée par micro-onde, extraction par CO₂ supercritique...etc ce sont des méthodes développées sa donne un bon rendement, économisé le temps d'extraction.

Chapitre III

Matériels et méthodes

Partie 1: Extraction et caractérisation de curcumine

III.1.1 Introduction

Dans cette étude nous avons commencé par l'extraction de la curcumine du curcuma d'origine indienne. Pour cela, on a utilisé deux procédés d'extraction, extraction par macération et extraction par solvant assisté par micro-onde.

Après l'obtention de la curcumine, nous avons fait les analyses physicochimiques suivantes :

- Détermination de solubilité.
- Détermination Point de fusion.
- Caractérisation de l'extrait de curcuma par deux méthodes spectroscopiques UV-visible et infrarouge.

III.1.2 Matériel végétal

La plante *Curcuma longa* L qui fait l'objet de notre étude chimique et biologique, a été identifiée et achetée chez un herboriste de la Wilaya de Ain defla (d'origine indienne), sous forme de Rhizome secs. La curcumine est le composant principal de l'épice curcuma qui est un dérivé du rhizome de la plante indienne *Curcuma longa*. Cette plante appartient à la famille des *Zingiberaceae* (gingembre). C'est une plante vivace originaire du Sud-Est de l'Asie [97,98]. Le curcuma contient des composés connus sous le nom de curcuminoïdes qui comprend la curcumine, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine[99]. La curcumine est le composé principal des curcuminoïdes et il est responsable de la couleur jaune du curcuma ainsi que de la majorité de ces activités biologiques [98].



Figure III.1.1: Rhizome de *Curcuma longa* L utilisée

III.1.3 Les solvants utilisés

Les solvants utilisés dans cette étude sont regroupés dans le tableau ci-dessous. Il a été noté que nous avons utilisé ces solvants sans traitement au préalable.

Tableau III.1.1 : Les solvants utilisés

Solvant	Acétone	Ethanol	Ac. d'éthyle	Hexane	Tween 80	DMSO
La pureté	99.5%	96%	99.8%	99%	—	99.9%
Pt d'ébullition	59 °C	79 °C	77,1 °C	68 °C	>100°C	190,50 °C

III.1.4 Méthodes d'extraction

Dans ce travail, nous avons choisi deux méthodes d'extraction qui sont :

- *L'extraction par macération* : Ce type d'extraction est un simple contact entre le support solide (Partie végétales) et le solvant (qui peut-être de l'eau, de l'alcool, de l'acétone...etc.).
- *L'extraction assistée par micro-onde* : C'est un procédé d'extraction d'une substance de n'importe quelle matrice vers une phase liquide appropriée (milieu d'extraction), assistée par des micro-ondes. Cette technique s'applique à toute extraction par un liquide tel que l'extraction liquide-liquide et surtout l'extraction solide-liquide.

III.1.4.1 Extraction par macération à froid

La macération, dans notre cas, est une extraction solide-liquide qui consiste à laisser séjourner la matière végétale (broyat) de Curcuma dans les solvants (Ethanol ou Acétone) pour extraire le principe actif (Curcumine).

➤ Mode opératoire

Pour extraire le curcumine de curcuma par macération, nous avons opté pour le protocole décrit par Romani et al. [100] en y apportant quelques modifications : 40 g de la poudre (Broyat) de curcuma sont macérés à température ambiante pendant 5 jours avec 100 ml de solutions des solvants : Ethanol et Acétone. Après filtration sur un papier filtre N° 1, les filtrats sont mis sur un évaporateur rotatif, que nous avons programmé à 79° C pour l'éthanol et à 59°C pour l'acétone, pendant 20 min à 4000 t/min à température ambiante, et conservés à 4 °C jusqu'à utilisation. Nous avons obtenu des extraits bruts secs qui sont sous forme d'une pate marron orange.



Figure III.1.2: Rotavapeur utilisé.

III.1.4.2 Extraction par solvant assisté par micro-onde

Nous avons utilisé un four à micro-ondes domestique (Samsung, 20l, puissance maximale 800W) avec une fréquence d'onde de 2450 MHz. Les dimensions de la cavité revêtue de PTFE du four à micro-ondes étaient de 46,1cm x 28,0cm x 37,3cm. Le PTFE a été utilisé pour éviter toute perte de chaleur à l'intérieur.

➤ Mode opératoire

On introduit 40g de poudre de curcuma (broyat) dans un erlenmeyer de 250 ml puis 80ml d'éthanol, coiffer d'un entonnoir à liquide, puis on place au four micro-onde à 133W, le plateau tournant pour avoir une irradiation moyenne, irradier par tranches de 2 minutes avec contrôle rapide de la température et mélangeage, ceci jusqu'à atteindre la température d'ébullition du solvant, on répète 2 fois l'opération, après on fait la filtration sur un Büchner à l'aide d'une pompe à vide. On refait l'ensemble des opérations précédentes.

Après ces opérations, on fait l'évaporation de l'éthanol de l'extrait obtenu sur un rotavapeur pendant certain temps pour obtenu le produit brut sous forme d'oléorésine.



Figure III.1.3 : Le four micro-onde utilisé pour l'extraction.

III.1.5 Rendement de l'extrait brut

Le rendement de l'extrait brut est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue et la masse du matériel végétal traité. Ce rendement est calculé via l'équation :

$$R(\%) = (M_e / M_v) \times 100 \dots\dots\dots(III.1)$$

R(%) : Rendement en %.

Me: Masse de l'extrait après l'évaporation du solvant (g).

Mv: Masse de la matière végétale utilisée pour l'extraction(g)[101].

III.1.6 Test de solubilité

La solubilité est une caractéristique qualitative utilisée pour décrire le comportement d'une espèce chimique vis à vis d'un solvant. Elle désigne la capacité d'une espèce chimique à se dissoudre ou non dans un solvant. La solubilité telle qu'elle est définie ici est qualitative mais il en existe aussi une définition quantitative: La solubilité est une grandeur correspondant à la masse maximale de soluté pouvant être dissout dans un litre de solution.

Dans notre cas, on s'intéresse à la détermination qualitative de la solubilité. Pour cela, on prépare une série de tubes à essai, dont chaque tube contient une masse de curcumine et un solvant. Ce test est effectué dans l'eau, l'éthanol, acétone, acétate d'éthyle, l'hexane, DMSO, tween. Les tests sont faits en même temps et dans les mêmes conditions.

III.1.7 Point de fusion

Ce terme désigne le changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide. Le point de fusion est la température exacte nécessaire à cette transformation et sa détermination est très importante puisqu'elle est hautement dépendante de la pureté du matériel testé. Cette technique est donc utilisée pour définir la qualité d'une substance [102,103]. L'appareil qui on a utilisé pour déterminé le point de fusion de curcumine est le **banc Kofler**.



Figure III.1.4: Banc Kofler pour détermination de point de fusion.

III.1.8 L'analyse spectroscopique

III.1.8.1 Spectroscopie UV-visible

La spectrométrie d'absorption dans le domaine Ultra-Violet-visible à toujours été une technique de mise en œuvre facile, en s'appuyant sur la structure électronique d'un composé ou plutôt d'une fraction de ce composé pour mettre en évidence sa présence (analyse qualitative) et de connaître sa concentration (analyse quantitative). Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert [104,105]. Le domaine concerné s'étale de 80 à 800 nm. L'intervalle du visible s'étale de 400 nm (bleu) à 800 nm (rouge). L'intervalle de l'UV proche s'étale de 200 nm à 400 nm et le domaine de l'UV lointain de 10 nm à 200 nm [106]. Dans notre étude l'UV-vis a été utilisée pour des analyses quantitatives, on appliquant la loi de *Beer-Lambert*.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c \dots \dots \dots (III.2)$$

A: absorbance.

ϵ : le coefficient d'absorption molaire en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$.

l: la longueur de cuve en cm.

C: la concentration de la solution en mol/l.

En analyse qualitative, par comparaison de notre spectre obtenu avec un spectre de référence. Le dispositif utilise dans notre cas, est un spectrophotomètre de type *Jasco-630*. Le curcuma a été solubilisé dans l'éthanol, dans lequel on a préparé une concentration de $10^{-4}M$.



Figure III.1.5 : Spectrophotomètre de type *Jasco-UV630*

III.1.8.2 Spectroscopie infrarouge IR

La spectroscopie infrarouge est l'un des méthodes spectroscopiques les plus utilisées pour la caractérisation des molécules organiques. Le succès de cette technique repose sur la rapidité de caractérisation et la sensibilité des molécules existantes. Ainsi, la spectroscopie infrarouge est un très puissant moyen de caractérisation pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions [107]. La différence provient des niveaux d'énergies sollicités par cette technique, il s'agit des énergies de vibration des liaisons moléculaires (vibrations de valence ou d'élongation et vibration de déformation angulaire). La région du spectre IR s'étend de 0,75 à 300 μm , mais la majorité des applications se situe entre 2.5 et 15 μm soit en nombre d'onde de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} ce correspond à des énergies plus faibles variant de 2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ à 40 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [106]. L'appareillage utilisé dans notre étude ; est un spectroscope infrarouge à transformée de Fourier de type *Jasco-FTIR6800*. Les mesures sont réalisées dans une gamme de nombres d'onde de 4000 à 400 cm^{-1} avec une résolution de 4 cm^{-1} et 120 balayages par spectre. La chambre de mesure est parcourue par un flux d'azote pour limiter les effets de l'absorption des composés atmosphériques.



Figure III.1.6 : Spectrophotomètre *Jasco-FTIR6800*

Partie 2 : Etude théorique de curcumine par la méthode DFT

III.2.1 Introduction

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique approfondie de la molécule de la curcumine par la méthode DFT. Cette étude a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussian 09 et par la méthode de calcul DFT (*Density Functional Theory*), avec la base standard de calcul 6-31G (d, p) et la fonctionnelle B3LYP. L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques structurales et électroniques :

- ❖ Les propriétés géométriques (longueur de liaison, angle)
- ❖ Les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LIMO)
- ❖ Les indices de réactivité

III.2.2 Logiciel Gaussian

Gaussian est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par JOHN Pople est sorti en 1970 (Gaussian 70). Il a été depuis plusieurs fois mis à jour. Son nom (Gaussian) vient de l'utilisation, par Pople, d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci facilite le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes ab-initio comme Hartée-Fock. Les droits de Gaussian étaient initialement détenus par l'université Carnegie Mellon, et plus tard Gaussian. Gaussian est rapidement devenu un programme de structures électroniques très populaire et largement utilisé.

Gaussian09 est la dernière version disponible de ce programme mondialement reconnu par ses capacités de premier plan pour la modélisation électronique de structures chimiques. Disponible pour la majorité des systèmes d'exploitation (Windows, Macintosh, Linux...). Il est utilisé par de nombreux chimistes, biochimistes, physiciens ou bien d'autres. Basé sur les lois de la chimie quantiques. Gaussian généralement considéré comme le meilleur logiciel de la chimie computationnelle, permet de pronostiquer des énergies, structures moléculaires et fréquence de vibration de système moléculaire complexes et d'anticiper leurs autres propriétés chimiques [108].

III.2.3 La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est donné pour objectif de déterminer, à l'aide de la seule connaissance de la densité électronique, les propriétés de l'état fondamental d'un système composé d'un nombre fixe d'électrons, en interaction coulombienne avec des noyaux ponctuels. Beaucoup de livres sont consacré à expliquer la théorie de la fonctionnelle de la densité [109-111]. Cette théorie repose sur deux théorèmes fondamentaux, démontrés en 1964 par Hohenberg et Kohn [112]. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) se distingue des méthodes *abinitio* basées sur les équations HF car elle s'appuie sur la notion de densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dus à Hohenberg et Kohn [113]. Les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes). Grâce à son utilisation dans l'étude théorique de gros

complexes inorganique et organométallique, elle devenue l'outil principal des quantochimistes et des théoriciens en général [114,115].

III.2.4 La fonctionnelle hybride B3LYP

Une fonctionnelle hybride est un élément d'une classe d'approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation, introduite en 1993 par Axel Becke[116], utilisé au sein de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie d'échange basée sur la méthode de Hartree-Fock (HF) dépendante des orbitales alors que la partie de corrélation est basée sur une autre approche (soit issue de méthodes ab-initio, soit (semi-empirique). Se basant sur un schéma simple d'amélioration, elles sont considérées comme « les fonctionnelles les plus précises disponibles tant que l'énergie est à prendre en compte et la méthode de prédilection de la communauté des chimistes ». La fonctionnelle B3LYP est actuellement la fonctionnelle la plus employée en théorie DFT. Il s'agit de fonctionnelle hybride obtenue par combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA et d'échange Hartree-Fock. La méthode B3LYP s'est avérée très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques et inorganiques.

III.2.5 La base très utilisée 6-31G**

Une base en chimie quantique est un ensemble de fonctions utilisées afin de modéliser des orbitales moléculaires, qui sont développées comme combinaisons linéaires de telles fonctions avec des poids ou coefficients à déterminer. Aujourd'hui, il existe des centaines de bases composées d'orbitales de type gaussien (GTO - *gaussian type orbital*). Les plus petites d'entre elles sont appelées *bases minimales*, et sont typiquement constituées du nombre minimum de fonctions de base requis pour représenter tous les électrons de chaque atome. Les plus grandes d'entre elles peuvent comprendre littéralement jusqu'à plusieurs centaines de fonctions de base pour chaque atome.

L'ajout le plus commun aux bases minimales est probablement celle des fonctions de polarisation, notées par un astérisque *. Deux astérisques, **, indiquent que des fonctions de polarisation sont aussi ajoutées aux atomes légers (hydrogène et hélium). Elles sont des fonctions auxiliaires avec un nœud supplémentaire. Ainsi par exemple, la seule fonction de base localisée sur un atome d'hydrogène dans une base minimale serait une fonction approximant l'orbitale atomique 1s. Lorsque la polarisation est ajoutée à la base, une fonction p est aussi ajoutée à cette base. Ceci ajoute une flexibilité supplémentaire nécessaire dans la base, autorisant des orbitales moléculaires impliquant que les atomes d'hydrogène soient plus asymétriques que leurs seuls noyaux. Ceci est un résultat important lorsque l'on considère des représentations précises des liaisons entre atomes, car la présence de ces liaisons rend l'environnement énergétique des atomes sphériquement asymétrique. De manière similaire, des fonctions de type d peuvent être ajoutées à la base avec des orbitales de valence p, et les fonctions f à une base avec des orbitales d, et ainsi de suite. D'autre part, une notation plus précise indique exactement quelles et combien de fonctions sont ajoutées à la base, comme (p, d).

Un autre ajout commun aux bases est l'ajout de fonctions diffuses, indiqué par un signe +. Deux plus (++) indiquent que des fonctions de diffusion sont aussi ajoutées aux atomes légers (hydrogène et hélium). Ce sont des fonctions de base gaussiennes très douces, qui représentent plus précisément les « queues » des orbitales atomiques, distantes du noyau atomique. Ces fonctions de base supplémentaires peuvent être importantes lorsque l'on considère des anions ou d'autres systèmes moléculaires importants et « diffus » [117].

III.2.6 Formes et énergie des orbitales

En chimie quantique, le concept d'orbitale moléculaire repose sur la théorie de l'orbitale moléculaire (théorie OM ou théorie MO pour l'anglais moléculaire orbital) développée à partir de la fin des années 1920 pour comprendre la formation et la structure des molécules dans le cadre de la théorie quantique. Construites à partir des orbitales atomiques des électrons de chaque atome constituant la molécule, les orbitales moléculaires décrivent donc les états électroniques au niveau des molécules.

De manière simplifiée, on représente les OM en dessinant les Orbitales Atomiques p , chacune ayant une surface proportionnelle à la valeur absolue de son coefficient dans l'OM. Une représentation plus précise requiert le calcul de la fonction d'onde en tout point de l'espace, ce qui peut se faire à l'aide de méthodes plus évoluées [118].

III.2.6.1 Energie des OM

Un diagramme des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires, ou diagramme d'orbitales moléculaires, est un outil qualitatif fondé sur la théorie des orbitales moléculaires et en particulier sur la méthode de combinaison linéaire des orbitales atomiques. D'après ces théories, lorsque des atomes se lient pour former une molécule, un certain nombre d'orbitales atomiques se combinent pour former le même nombre d'orbitales moléculaires. Un diagramme d'orbitales moléculaires représente les niveaux d'énergie de ces orbitales moléculaires.

Cet outil est particulièrement approprié à la description des molécules diatomiques. Il peut permettre par exemple d'expliquer pourquoi des molécules existent dans la nature et d'autres non, la force relative de liaisons chimiques ainsi que l'origine de certaines propriétés physiques comme le moment dipolaire et le diamagnétisme ou le paramagnétisme de molécules [119].

On distingue :

- E_{HOMO} : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, se réfère à l'aptitude électro-donneur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons [120,121].
- E_{LUMO} : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée, se réfère à l'aptitude électro-accepteur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons [120,121].

III.2.7 Les indices de réactivités

a) Le potentiel d'ionisation (I)

Le potentiel d'ionisation (I) est défini comme la quantité d'énergie nécessaire pour arracher un électron d'une molécule [122]. Il est lié à l'énergie de l'HOMO par l'équation :

$$I = -E_{\text{HOMO}} \dots \dots \dots \text{(III.3)}$$

b) L'affinité électronique (A)

L'affinité d'électrons (A) est définie comme l'énergie libérée quand un proton est ajouté à un système [122]. Elle est liée à ELUMO par l'équation :

$$A = -E_{\text{LUMO}} \dots \dots \dots \text{(III.4)}$$

c) L'électronégativité (χ)

L'électronégativité permet de mesurer l'aptitude d'un atome d'une molécule à attirer des électrons. Il existe plusieurs échelles d'électronégativité: Pauling, Mulliken, Gordi...etc, toutes basées, selon différents critères, sur l'énergie de liaison. L'électronégativité, exprimée en eV, est définie comme l'écart entre l'énergie d'ionisation I et l'affinité électronique A, toutes deux exprimées aussi en eV est calculée par la formule (III.5) [123].

$$\chi = \frac{(I+A)}{2} \dots \dots \dots \text{(III.5)}$$

I: potentiel d'ionisation de la molécule et A : affinité électronique de la molécule

d) Le potentiel chimique électronique (μ)

Le potentiel chimique électronique est défini comme le négatif de l'électronégativité d'une Molécule [124] et déterminée en utilisant l'équation (III.6).

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \dots \dots \dots \text{(III.6)}$$

e) La dureté globale (η)

La dureté globale (η) est définie comme la dérivé seconde de l'énergie totale par rapport au nombre d'électrons. Koopmans propose une formule qui est plus utilisée pour calculer la dureté à partir des énergies des orbitales moléculaires précisément les énergies des orbitales moléculaires frontières, qui s'écrit sous la forme : [125]

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2 \dots \dots \dots \text{(III.7)}$$

f) L'indice de l'électrophile globale (ω)

L'électrophilicité ω est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique ΔN . L'expression approximative de ω à l'état fondamental est [126] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots \text{(III.8)}$$

La quantité maximale de la charge électronique que le système électrophilique peut accepter est donnée par :

$$\Delta N = -\frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots \text{(III.9)}$$

III.2.8 Méthodologie des calculs

- Dans un premier temps, Le programme GAUSSIAN est utilisé pour optimiser les géométries des molécules étudiées et pour calculer leurs fréquences. Ces calculs sont effectués avec la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G*. Les structures ont été visualisées avec GaussView5.0.
- Les énergies et les enthalpies ont été calculées avec les formules dérivant de la thermodynamique statistique standard et les fréquences de vibration calculées au niveau B3LYP /6-31G* caractérisées par des valeurs positives (pas de fréquence imaginaires) afin de confirmer la stabilité des géométries optimisées (minimum absolu).
- L'effet du solvant a été pris en compte. Les énergies en solution ont été obtenues par un calcul fréquences « single point » sur les géométries optimisées des molécules neutres. Les calculs ont été effectués dans des milieux de polarités différentes (Gaz, Eau).
- Egalement, l'effet du pH du milieu a été pris en compte à travers l'étude de la protonation/déprotonation en milieu aqueux

Partie 3 : Etude théorique des propriétés QSAR de la curcumine

III.3.1 Introduction

Les premiers essais de modélisation des relations structure-activité ont commencé à la fin du 19^{ème} siècle, lorsque *Crum-Brown* et *Frazer* ont postulé que l'activité biologique d'une Molécule est une fonction de sa constitution chimique [127,128]. Mais ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de *Corwin Hanchont* proposé un modèle mathématique reliant L'activité biologique à la structure chimique [129].

Aujourd'hui, l'utilisation de QSAR n'a cessé de progresser [130,131]. Elle est devenue indispensable en chimie pharmaceutique et pour la conception de médicaments, notamment dans le cas où la disponibilité des échantillons est limitée ou les mesures expérimentales sont dangereuses, longues et chères [132,133]. Sans l'utilisation de grands instruments analytiques, les résultats des études QSAR peuvent fournir des informations utiles pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent être alors utilisées dans la prédiction des activités biologiques de nouveaux composés ainsi que dans la conception de nouvelles structures [134].

III.3.2 Application de QSAR

Il existe un grand nombre d'applications des modèles QSAR en milieu industriel, dans le domaine de la recherche universitaire, en économie, en prévision météorologique... etc [135].

Nous rapportons ci-dessous quelques applications possibles des modèles QSAR [136,137] :

- L'identification rationnelle de nouvelles pistes avec :
- L'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
- La conception rationnelle de nombreux produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux aux premiers stades de développement.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.

- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que se soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

III.3.3 Calculs des propriétés QSAR

Dans ce partie, des calculs de modélisation moléculaire ont été exécutés en utilisant :

III.3.3.1 Molsoft

Molsoft est logiciel établi par *California Based Software Company*, qui est une source principale de nouvelle technologie percée: graphiques et de visualisation moléculaire, modélisation moléculaire, accueil et virtuelle dépistage, la biologie computationnelle et Cheminformatiques. Molsoft calcule les propriétés chimiques comme formule moléculaire, poids moléculaire, nombre de liaisons hydrogène accepteurs(HBA), le nombre de donneurs de liaison hydrogène (HBD), mol logP (octanol/coefficient de partage de l'eau), mol logs(solubilité dans l'eau), la surface polaire(mol PSA), le volume, le nombre de centres de stéréo, score du modèle de la ressemblance de la drogue[138].

III.3.3.2 Molinspiration

Molinspiration est un logiciel qui permet de calculer les propriétés physicochimiques des molécules pour la conception des médicaments et de connaître la relation quantitative structure à activité (QSAR), y compris le $\log P$, la superficie topologique de la surface polaire (TPSA), et la règle des 5 descripteurs. Ce logiciel permet de calculer aussi des propriétés de drug-likeness, surcharge, le facteur lipophile $m\log P$, le nombre d'atomes, le poids moléculaire, le nombre d'atomes d'oxygène et/ou de nitrogène, le nombre d'interactions OH et/ou NH et le nombre de violation. Molinspiration permet également de calculer le volume moléculaire, le nombre de liaisons rotatives et la superficie topologique de la surface polaire [139].

III.3.3.3 Osiris

OSIRIS est un logiciel en ligne, il permet de dessiner des structures chimiques et de calculer les différentes propriétés concernant chaque substance. Une fois que la structure est valide, les résultats de prévision sont évalués et codés par couleur. Les propriétés avec des risques élevés et des effets indésirables comme l'effet mutagénique ou la mauvaise absorption intestinale sont indiquées en rouge, alors que la couleur verte indique le comportement adéquat de la substance. Osiris permet de calculer les indices $c\log P$, $\log S$, Poids moléculaire, Drug-likeness et Drug-score[139].

III.3.3.4 SwissADME

SwissADME est un logiciel en ligne, qui permet de calculer les propriétés physicochimique d'un ou plusieurs molécules, et de prédire la pharmacocinétique, drug-likeness. Ce logiciel permet de calculer: la structure chimique, les propriétés physicochimique (poids moléculaire, la surface topologique polaire, réfractivité molaire etc...), lipophile, solubilité dans l'eau, pharmacocinétique, coefficient de perméabilité cutanée, les propriétés drug-likeness [140].

Partie 4 : Evaluation, In vitro, in vivo, des activités biologiques

Cette partie est consacrée à l'étude de l'activité antibactérienne, antioxydante et anti-inflammatoire de la curcumine.

III.4.1 L'étude de l'activité antibactérienne

On a fait une étude antimicrobienne au niveau de **Laboratoire d'Analyses Médicales (Zibouche)**, selon la méthode de diffusion des disques. Le principe de l'activité antimicrobienne des extraits de plantes consiste à réaliser une culture microbienne sur un milieu de culture, en présence de disques imbibés d'extrait de plante. Si ces derniers ont une activité antimicrobienne, on observera une zone d'inhibition autour du disque due à la diffusion des échantillons.

III.4.1.1 Les souches utilisées

Escherichia coli

Escherichia coli ce sont des gastro-entérites dues à des souches entéro-pathogènes d'*Escherichia coli* (*E. coli*) qui est un hôte normal du tube digestif, mais qui devient pathogène dans certaines conditions. Ces germes provoquent des troubles graves (diarrhée violente, nausées, vomissements), 12 heures après l'ingestion du repas chez le jeune qui peut en succomber. Chez l'adulte, des céphalées sont en plus observées. Les aliments dangereux sont les produits laitiers manipulés ainsi que les viandes. Les colibacillooses proviennent principalement de la mauvaise hygiène des mains [141].



Figure III.4.1 : Aspect microscopique de la souche *Escherichia coli*.

Staphylococcus aureus

Les staphylocoques sont des cocci de Gram positif qui tendent à se grouper en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin. *Staphylococcus aureus* est un germe aérobie-anaérobie facultatif. Il doit son nom d'espèce à l'aspect pigmenté de ses colonies. Il tient une place très importante dans les infections communautaires et nosocomiales et possède une coagulase, ce qui le distingue de la plupart des autres espèces de staphylocoques [142].



Figure III.4.2: Aspect microscopique de la souche *Staphylococcus aureus*

Bacillus subtilis

Bacillus subtilis est un genre de bactérie Gram-positives retrouvée généralement dans les sols ainsi que dans le microbiote intestinal du tractus digestif [143,144].

Le genre *Bacillus* correspond à des bactéries en forme de bâtonnets (1,2 à 10µm de long), chimio-hétérotrophes, généralement mobiles, Ce sont des bactéries aérobies strictes ou facultatives [145]. Elle peut provoquer une intoxication alimentaire.



Figure III.4.3 : Aspect microscopique de la souche *Bacillus subtilis*.

Serratia

Serratia est un genre de bactérie à coloration gram négatif appartenant à la famille des Enterobacteriaceae, C'est une bactérie saprophyte largement distribuée, et a été trouvée dans les aliments, c'est pathogène pouvant provoquer des infections nosocomiales [146,147].



Figure III.4.4 Aspect microscopique de la souche *Serratia*

III.4.1.2 Mode opératoire➤ **Préparation des dilutions**

Nous avons établi pour cette étude une gamme de dilution en partant d'une concentration de solution mère de 0,4g /5ml de DMSO. Nous avons ainsi la gamme de dilution suivant 1/2 et 1/4.

On fait aussi une autre gamme de dilution on utilise le tween 80.

➤ **Préparation de milieu de culture**

La gélose Mullen Hinton a été coulée dans des boîtes de pétrie stériles, ensuite laisser sécher 30 min à une température ambiante avant leur emploi.

➤ **Ensemencement**

Les boîtes de pétrie préalablement coulées, sont ensemencées par étalage à l'aide d'un écouvillon stérile, l'ensemencement s'effectue de telle sorte à assurer une distribution homogène des bactéries. (On met les bactéries dans l'eau physiologique).

➤ **Préparation des disques**

Des disques stériles de 6mm de diamètre sont immergés dans chaque dilution de l'extrait de *Curcuma longa* L., et sont ensuite déposés stérilement à la surface de la gélose, préalablement ensemencés par les souches microbiennes.

L'activité antibactérienne est déterminée en termes de diamètre de la zone d'inhibition produite autour des disques après 24 h d'incubation à 37° mesurée à l'aide d'une règle.

III.4.2 Etude de l'activité antioxydante

Pour évaluer l'effet antioxydant de l'extrait de *Curcuma longa* L, nous avons procédé au test de piégeage par le radical libre DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl). Dans cette étude, la méthode par le DPPH est choisie pour évaluer l'activité antioxydante car elle est reconnue comme étant simple, rapide et efficace en raison de la grande stabilité du radical DPPH [148]. Par des dilutions en cascade de composés curcumine à tester, ainsi que la substance de référence (acide gallique), nous obtenons une gamme de concentrations. Pour chacune d'elles nous mesurons les densités optiques à 515 nm et, les valeurs obtenues permettent de tracer des courbes à partir desquelles nous pouvons déterminer le % de DPPH restant et la valeur de l'IC₅₀.

L'activité antioxydante est déterminée par la diminution de l'absorbance d'une solution alcoolique de DPPH, à 517 nm, en fonction des concentrations de l'antioxydant ajouté cette diminution est due à sa réduction à une forme non radicalaire DPPH-H, par les antioxydants (AH) donneurs d'hydrogènes présents dans la molécule ou par une autre espèce radicalaire comme le montre l'équation suivante [149,150].



III.4.2.1 Le test de piégeage du radical DPPH

❖ Principe

Le test DPPH (diphénylpicrylhydrazyl) est une méthode largement utilisée dans l'analyse de l'activité antioxydante.

En effet, le DPPH se caractérise par sa capacité à produire des radicaux libres stables. Cette stabilité est due à la délocalisation des électrons libres au sein de la molécule. La présence de ces radicaux DPPH• donne lieu à une coloration violette foncée de la solution. La réduction des radicaux DPPH• par un agent antioxydant entraîne une décoloration de la solution [151]. Le changement de couleur peut être suivi par spectrophotométrie à 517 nm et de cette façon le potentiel antioxydant d'une substance ou un extrait de plante peut être déterminée [152].

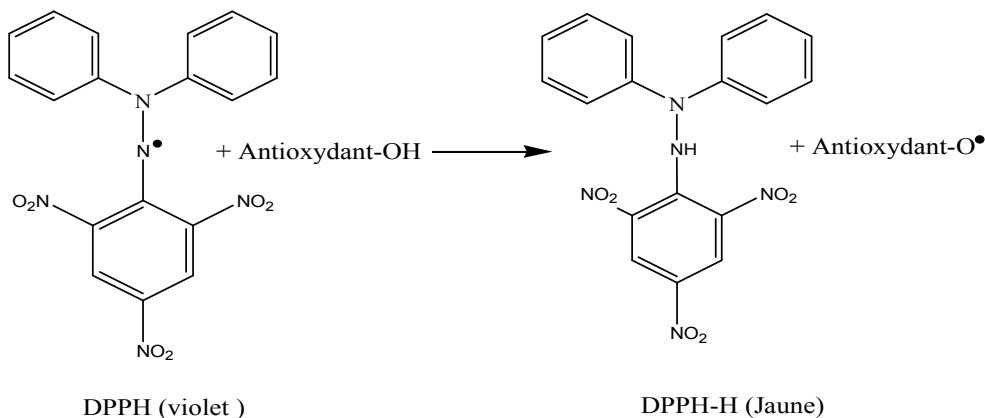


Figure III.4.5 : Réaction de réduction du radical libre DPPH•

III.4.2.2 Détermination des IC₅₀

La capacité antioxydante de nos différents composés est déterminée à partir des IC₅₀, paramètres couramment utilisés pour mesurer l'activité antioxydante. L'IC₅₀ a été défini comme la quantité d'antioxydant nécessaire de diminuer la concentration de radicaux DPPH initiale de 50% (IC₅₀). Une valeur faible d'IC₅₀ correspond à une activité antioxydante plus élevée de composé [153].

❖ Mode opératoire

Test de piégeage du radical libre DPPH : Le test antioxydant a été réalisé avec la méthode au DPPH [154]. 50 µl de chaque solution méthanolique d'extraits à différentes concentrations (de 0,0125 à 5 mg/ml) sont ajoutés à 1,95 ml de la solution méthanolique du DPPH (0,025 g/l). Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 50 µl de méthanol avec 1,95 ml de la solution méthanolique de DPPH. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 517 nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à la température ambiante. Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant Standard ; l'acide gallique dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration le test est répété 3 fois. Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition (I%).

$$I\% = \frac{(\text{Abs contrôle} - \text{Abs test})}{\text{Abs contrôle}} \times 100 \dots \dots \dots (III.9)$$

Les valeurs de l'EC₅₀ ont été déterminées graphiquement par la régression linéaire.

III.4.3 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo

Nous avons fait une étude anti-inflammatoire in vivo sur notre extrait de curcuma longa L au niveau de l'animalerie de groupe SAIDAL.

III.4.3.1 Matériel animal

Les expériences ont été réalisées chez des souris de souche Swiss albinos NMRI, de poids compris entre 17 g et 24 g. Les souris ont été réparties en 3 lots, le premier regroupe 5 souris (curcumine), deuxième regroupe 2 souris (témoin) et le troisième regroupe 2 (diclofinac).

III.4.3.2 Réactifs

Solution de carragénine à 10% dans du sérum physiologique, extrait de curcuma longa L, acide 2-[2-(2,6-dichlorophenyl) amnophényl] éthanoïque (diclofenac), comme anti-inflammatoire de référence.

III.4.3.3 Appareillage

On utilise une Piacolise pour mesurer le volume de la patte de souris.



Figure III.4.6 : Piacolise électrique

Protocole expérimentale

L'injection de la solution de carragénine sous l'aponévrose de la patte de la souris provoque une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un produit anti-inflammatoire. Cette expérience permet de comparer la réduction de l'œdème plantaire après l'administration de l'extrait testé et le produit de référence diclofinac. Cette méthode est inspirée de celle décrite par (Winter, 1962)[155].

L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de carragénine à 10 % [156]. Selon laquelle l'inflammation est induite par injection de carragénine au niveau de la voûte plantaire de la patte gauche de la souris. L'œdème causé par cet agent phlogogène sera traduit en volume et mesuré par le piacolise électrique ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque essai de l'activité anti-inflammatoire, trois lots de souris ont été utilisés. Ces souris ont été mises à jeun, 17 heures avant l'essai.

➤ Lot témoin

Se lot regroupe deux souris. Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) par voie intra-péritonéale (ip), 30 mn avant l'injection de carragénine (0,02ml; 10%) dans la voûte plantaire de la patte gauche du souris.

➤ Lot référence

Les souris de ce lot ont été traités par voie (ip) avec un anti-inflammatoire utilisé en thérapeutique, 30 mn après l'injection de la carragénine. L'administration de l'anti-inflammatoire se fait à raison de 75mg /100 ml .on fait une injection de 0,5ml de diclofinac.

➤ Lot essai

L'extrait de curcuma à tester est administré aux souris par voie orale on utilise la méthode de gavage à raison de 57,5 mg/kg ; 30 mn avant l'injection de carragénine.



Figure III.4.7 : Technique de gavage

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des pattes gauche des souris chaque 30 mn. L'activité anti-inflammatoire des produits testés et son évolution ont été estimés par la détermination des pourcentages moyens d'inhibition de l'œdème, calculés suivant la formule [157].

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(Vt-V0)\text{témoin} - (Vt-V0)\text{traité}}{(Vt-V0)\text{témoin}} \dots\dots\dots \text{(III.10)}$$

V0 : représente le volume de la patte à t=0 (avant injection du carragénine).

Vt : représente le volume de la patte à un temps t quelconque.

Chapitre IV : Résultats et discussions

Partie 1 : Extraction et caractérisation de curcumine

IV.1.1 Introduction

Dans cette partie nous allons voir deux modes d'extraction de la molécule de curcumine des rhizomes de curcuma. On utilise l'extraction par macération et l'extraction par solvant assisté par micro-onde, ensuite, on calcule le rendement de notre extrait, après on détermine les propriétés analytique et physique de la substance obtenus (la solubilité, point de fusion). On fait les analyses de caractérisation des extraits de curcuma par les méthodes spectroscopique notamment spectroscopie UV –visible et spectroscopie IR.

IV.1.2 Les propriétés organoleptiques

Le **tableau IV.1.1** regroupe les différentes propriétés organoleptiques, déterminées visuellement, (Odeur, aspect et couleur) de notre extrait.

Tableau IV.1.1 : Propriétés organoleptiques de curcumine.

Les propriétés	Odeur	Aspect	Couleur
Extraits de curcuma	Odeur de curcuma	Pâte	Marron orange



Figure IV.1.1 : l'extrait de curcuma.

IV.1.3 Rendement

Le rendement de l'extrait de curcuma par les deux méthodes d'extraction (macération à froid, extraction par solvant assisté par micro-onde), a été déterminé par rapport à la poudre sèche initiale, selon la formule suivante :

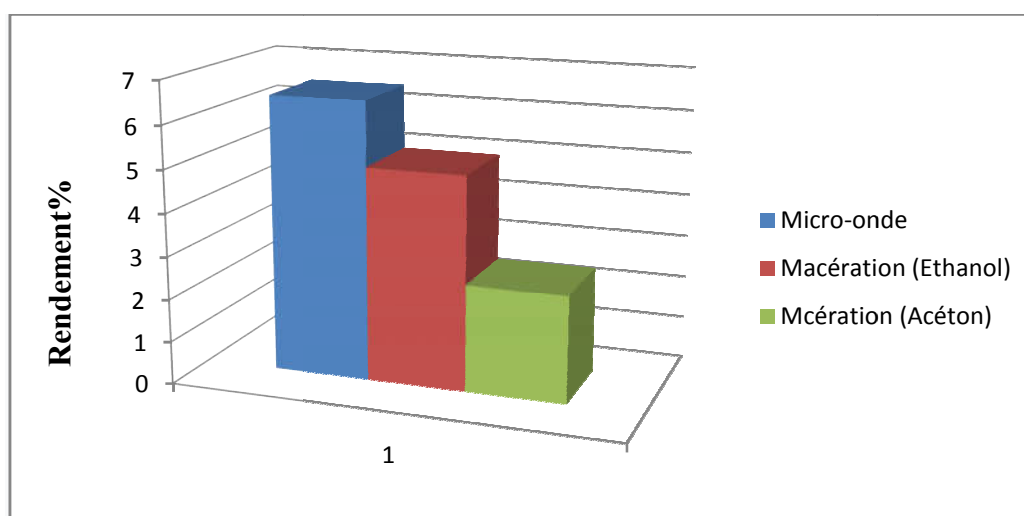
$$R\% = \frac{\text{la masse d'extraits}}{\text{la masse de la poudre initiale}}$$

Les résultats de calcul de rendement sont les suivants :

Tableau IV.1.2 : présentation des résultats de rendement des extraits.

Procédé d'extraction	Rendement %	Temps d'extraction
Macération à froide (éthanol)	5	5 jours
Macération à froide (acétone)	2,5	5 jours
Micro-onde	6,5	6 min

Ces valeurs de rendement sont portées sur l'histogramme suivant, pour faire une comparaison entre les différentes méthodes d'extraction :

**Figure IV.1.2:** Rendement des extraits de curcuma par différent méthode d'extractions.

A partir de cet histogramme on note que la quantité d'extrait obtenu par micro-onde est plus importante que la quantité d'extrait obtenu par macération. Donc, on peut dire que l'extraction assistée par micro-onde est la meilleure méthode par rapport aux autres procédés. Ceci confirme l'avantage de cette technique que ce soit de côté rendement élevés, durée courte et aussi de côté environnementale, c'est une technique idéale pour extraire des substances naturelles.

On note aussi que l'extraction de curcumine par macération dans l'éthanol est la meilleure que celle faite dans l'acétone. Ceci peut être dû au pouvoir solvant de l'éthanol.

IV.1.4 Test de solubilité

Ce test a été réalisé dans différents solvants, polaire et apolaire :

Tableau IV.1.3 : Solubilité de curcumine dans différent solvants.

Solvant	Oléorésine Ethanol	Oléorésine Acétone	Oléorésine Micro-onde
Ethanol	Très soluble à 22°C	Très soluble à 22°C	Très soluble à 22°C
Acétone	Très soluble à 22°C	Très soluble à 22°C	Très soluble à 22°C
Acétate d'éthyle	Soluble à 22°C	Soluble à 22°C	Soluble à 22°C
Hexane	Insoluble à 22°C Peu soluble à 79°C	Insoluble à 22°C Peu soluble à 79°C	Insoluble à 22°C Peu soluble à 79°C
L'eau distillée	Insoluble à 22°C et 92°C	Insoluble à 22°C et 92°C	Insoluble à 22°C et 92°C
DMSO	Très soluble	Très soluble	Très soluble
Tween 80	Très soluble	Très soluble	Très soluble

Les résultats du tableau **IV.1.3** révèlent que la curcumine est soluble dans les solvants organiques polaire et insoluble dans les solvants apolaires et aussi dans l'eau.

IV.1.5 Point de fusion

L'opération est faite au niveau de Laboratoire d'Electrochimie des Matériaux Moléculaires et Complexes (LEMMC) de l'université de Sétif à l'aide d'un **banc de Kofler**. Le dépôt d'un produit sur cet appareil, nous permet de connaître la température de fusion en visualisant la zone où ils fondent. Le **tableau IV.1.4** résume les résultats de point de fusion théorique et expérimentale de curcumine.

Il a noté que les trois extraits ont les mêmes points de fusion.

Tableau IV.1.4 : valeur théorique et expérimentale de point de fusion d'extrait de curcuma.

Produit	Point de fusion (Theo)	Point de fusion (expérimentale)
Extraits (Cur)	183-185	182-184

IV.1.6 Caractérisation par spectroscopie UV-vis et FTIR

a) Analyse par UV-vis

La spectrophotométrie d'absorption ultra-violette visible est à la fois une méthode d'analyse quantitative et qualitative. Elle est essentiellement fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance. L'absorption moléculaire dans le spectre ultraviolet et visible dépend de la structure de la molécule. Cette technique est surtout intéressante pour étudier les systèmes conjugués et aromatiques, elle sert d'avantage à déterminer les concentrations inconnues.

Les spectres UV-vis de curcumine extrait par macération dans l'éthanol, l'acétone et par la microonde, sont enregistrés dans le domaine (100-800nm) dans l'éthanol.

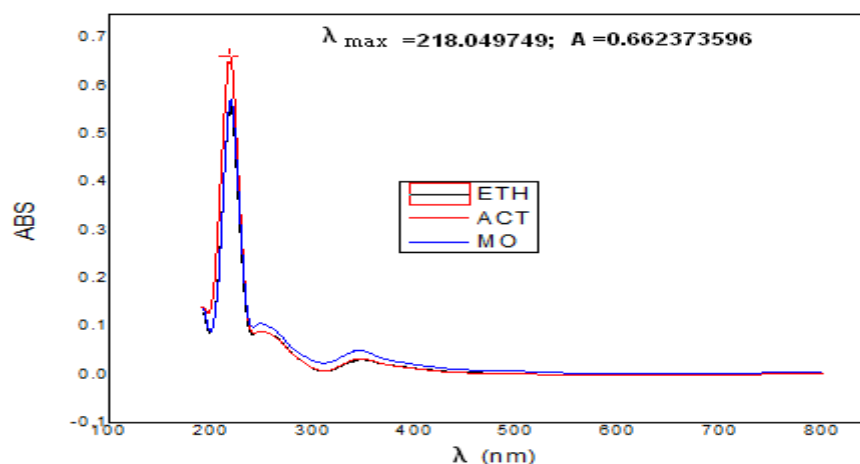


Figure IV.1.3 : Spectres UV de curcumine.

ET : éthanol, ACT : acétone, MO : micro-onde

La **Figure IV.1.3** montre le spectre d'absorption UV-Vis de la curcumine dans l'éthanol. L'absorbance de la curcumine est fortement dépendante du solvant et possède un large spectre d'absorption UV de 210 à 400 nm en raison de la présence de groupes phénoliques.

La présence de la fonction dicétone est responsable de la forme énole (**Figure IV.1.4**) de la curcumine avec géométrie transe à la fois dans l'état solide et la solution. Par conséquent, dans une géométrie plane, l'éolisation permet la conjugaison entre les systèmes d'électrons π des deux chromophores feruloyl à travers le sp^2 central atome de carbone hybride, entraînant une absorption de la lumière dans le visible causant la couleur jaune [158].

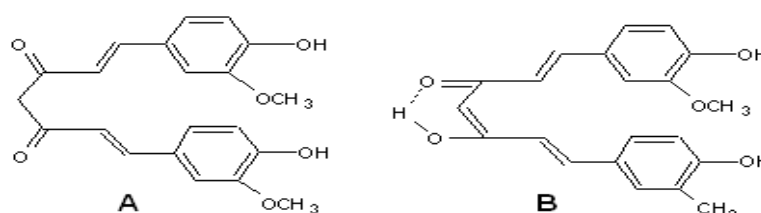


Figure IV.1.4 : Structure de curcumine A la forme cétonique et B la forme énole.

Les spectres ci-dessus représentent les bandes d'absorption de curcumine. On observe les trois types de curcumine présentent les mêmes bandes d'absorptions situées à $\lambda_{\max} = 218$ nm, 250nm et à 325nm. Ces bandes sont superposables, ce qui confirme l'obtention de même

produit par les trois techniques. Dans ce cas, on peut utiliser l'UV-vis comme outil de confirmation de la nature de l'extrait obtenu.

Lorsqu'une molécule absorbe une partie d'énergie de la radiation électromagnétique, cette absorption est automatiquement accompagnée d'une transition électronique c'est à dire le passage des électrons d'un niveau d'énergie bas, état stable (correspondant à une orbitale liante σ ou π ou non liante n), à un niveau d'énergie plus élevée au état excité, celui d'une orbitale anti-liante, π^* ou σ^* .

L'absorption des radiations UV par une molécule, entraîne des transitions électroniques, c'est-à-dire le passage d'une orbitale de basse énergie à une orbitale de niveau énergétique plus élevé.

Les diverses transitions possibles dans notre molécule peuvent être :

- **Transition $\sigma\text{-}\sigma^*$** : Un électron d'orbitale liante σ peut être promu par absorption d'une énergie ΔE dans l'orbitale anti-liante σ^* .
- **Transition $n\text{-}\sigma^*$** : elles se produisent habituellement à des longueurs d'ondes voisines de 200nm et sont observables dans de nombreux composés présentant des hétéroatomes simplement liés, comme dans notre cas : Liaison N-H, C-O, ...etc. ces transitions nécessitent des énergies plus faibles que les transitions $\sigma\text{-}\sigma^*$.
- **Transition $n\text{-}\pi^*$** : lorsqu'un hétéroatome porteur d'électrons libres, n , une transition de faible énergie peut se produire. Celle-ci a pour effet de faire passer un électron n , non liant, dans une orbitale anti-liante π^* .

Cette technique a été également utilisée en analyse quantitative par l'application de loi de Beer Lambert. Pour une concentration de $10^{-4}M$, on a trouvé que l'absorbance est $A=0,662$ ce qui nous a permis de déterminer le coefficient d'extinction molaire ϵ . Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1.5: les résultats de l'ultraviolet.

Produit	C(mol/l)	Absorbance	λ_{\max}	ϵ ($\text{mol}^{-1}.\text{cm}$)
Cur	10^{-4}	0,662	218,04	6620

b) Analyse par IR

Les spectres infrarouges de la curcumine ont été enregistrés dans un domaine de 4000-500 cm^{-1} en utilisant le spectromètre FTIR.

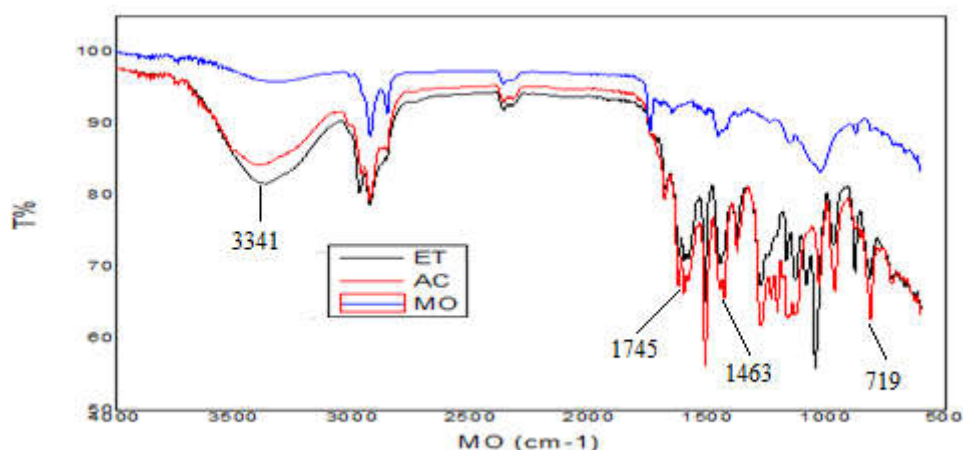


Figure IV.1.5 : Spectres IR des extraits de curcuma.

ET : éthanol, AC : Acétone, MO : Micro-onde

On remarque que les spectres des extraits dans (éthanol, acétone et par micro-onde) sont identiques, donc on peut dire que les trois méthodes ont conduit au même produit.

La figure **IV.1.5** montre les spectres IR de la curcumine. Le spectre de la curcumine dans la présente étude coïncide avec celui rapporté par Zebib et al [159] (**Figure IV.1.6**).

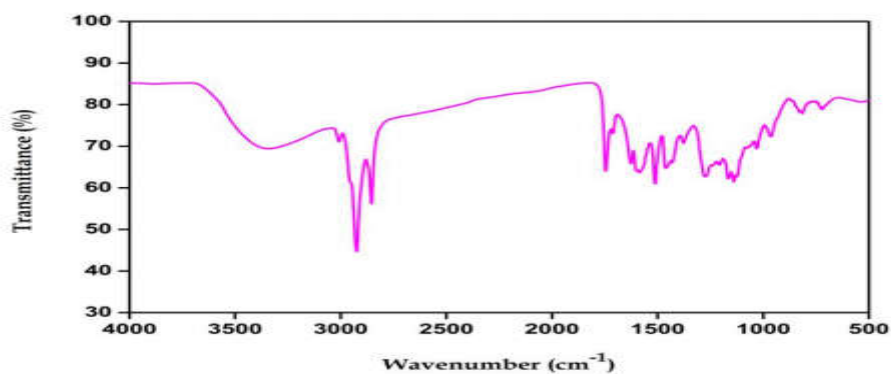


Figure IV.1.6 : Spectre IR de curcumine établi par Zebib et al [159].

La bande large à 3341 cm^{-1} a été affectée aux vibrations du groupe hydroxyle libre du phénol (Ar-OH). Les bandes à 719 , 815 et 962 cm^{-1} ont été attribuées aux vibrations de flexion de la liaison C-H des groupes alcènes ($\text{RCH}=\text{CH}_2$). Un groupe intense à 1745 cm^{-1} attribué à la vibration de la liaison carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) accompagné d'un petit épaulement à 1712 cm^{-1} a été attribué à la tautomérisation céto-énolique de la curcumine. Les bandes à 1463 et 1378 cm^{-1} correspondant au mode vibrationnel de l'allongement C-O des groupes alcool et phénol confirmé l'extraction de la curcumine du curcuma.

Partie 2 : Etude théorique de curcumine par la méthode DFT

IV.2.1 Introduction

Dans cette partie, nous avons présente les résultats de calculs théoriques par la méthode DFT. On a utilisé une méthode théorique de calcul dont le but de déterminer les propriétés structurale, énergétique, thermodynamiques....etc. de la molécule de curcumine.

Les objectifs de cette étude sont :

- Etude de la molécule de curcumine dans la phase gazeuse.
- Etude de la molécule de curcumine dans la phase aqueuse.
- Etude de l'effet de la température sur la molécule de curcumine.
- Etude de l'effet de la protonation de la molécule de curcumine (effet de l'acidité du milieu).
- Etude de l'effet de la déprotonation de la molécule de curcumine (effet de la basicité du milieu).

- **La protonation** est un phénomène important en solution aqueuse, influence substantiellement leurs structures, configurations, moléculaire environnements, propriétés et applications [160].
- **La déprotonation** signifie qu'un ou deux protons sont abstraits à partir d'atomes d'azote, d'oxygène, et cintérieur tandis que la protonation implique que ces atomes intérieurs prennent des protons supplémentaires [160].

IV.2.2 Optimisation géométrique de la molécule de la curcumine

Dans ce point, on étudie l'optimisation de formes géométriques de la curcumine dans différents états où l'idée principale est de faire varier la position des frontières d'une forme arbitraire, pour obtenir une structure plus stable. L'optimisation de la géométrie a été réalisée par la minimisation de l'énergie (Les structures les plus stables correspondent à l'énergie la plus faible).

On a utilisé la méthode DFT au niveau B3LYP avec la base 6-31G(d,p) pour optimiser les structures et déterminer certains paramètres géométriques (longueurs des liaisons, les angles et angles dihydriques) de la molécule de curcumine. Les structures optimisées de chaque états sont représentés ci-dessous (**Figure IV.2.1-IV.2.7**) :

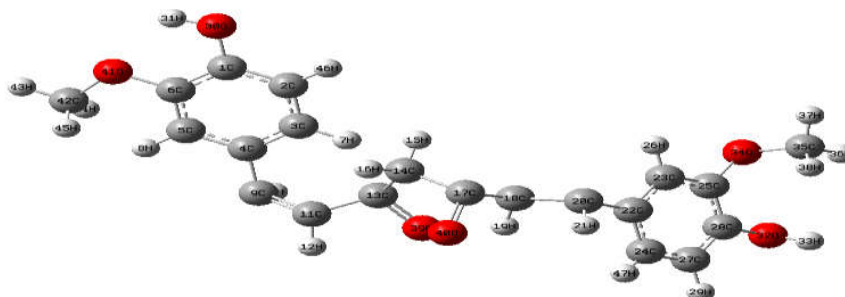


Figure IV.2.1: Structure optimisée de la curcumine dans la phase gaz (Cur gaz).

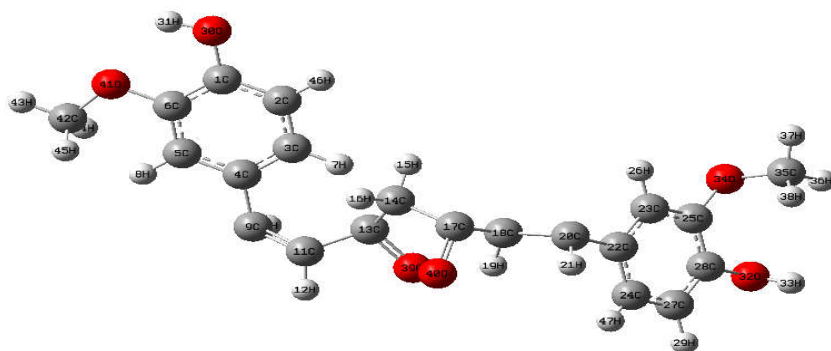


Figure IV.2.2: Structure optimisée de la curcumine dans la phase aqueuse (Cur neutre).

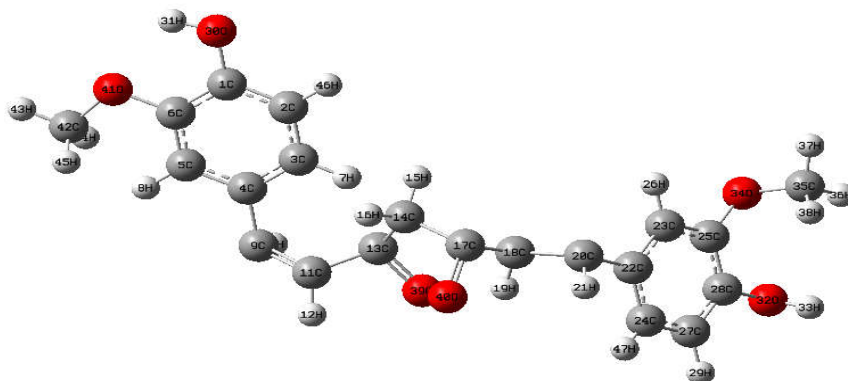


Figure IV.2.3 : Structure optimisée de la curcumine a 37°C.

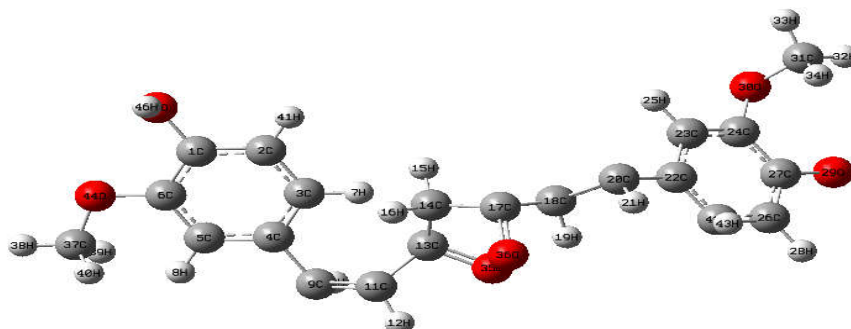


Figure IV.2.4 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (- 1H)

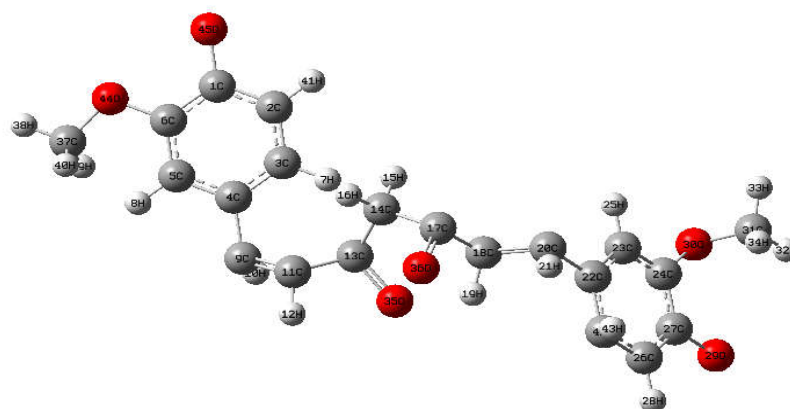


Figure IV.2.5 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (-2H)

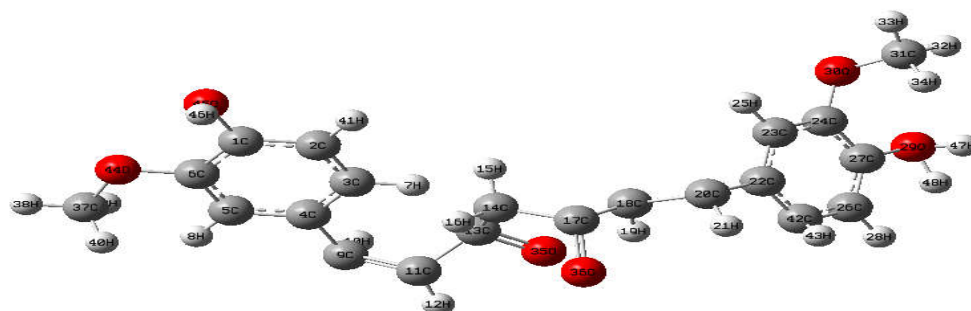


Figure IV.2.6 : Structure optimisée de la curcumine dans la phase (+1H)

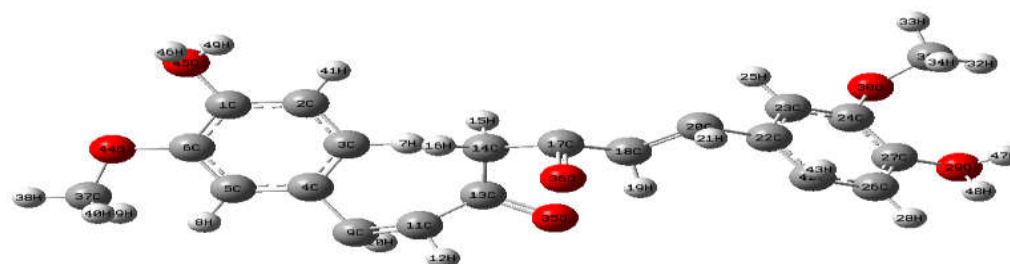


Figure IV.2.7: Structure optimisée de la curcumine dans la phase (+2H).

Dans notre travail, on a utilisé le logiciel Gaussview pour l’optimisation des structures des molécules curcumine dans la phase gaz, aqueuse, à 37°C, -1H,-2H, +1Het +2H, ce qui nous a permet de comparer entre les propriétés structurales (la géométrie) des différents états. Les paramètres géométriques optimisés (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) calculés par la méthode DFT/B3LYP/6-31G (d,p) à l’aide de logiciel Gaussian09, sont représentés dans les Tableaux (IV.2.1-IV.2.7) (Distances en Å° et angles en degrés)(voir l’annexe).

Pour voir les différences provoquées par le changement des états 4 ; on a choisi quelques liaisons:

Tableau IV.2.8 : Comparaison entre quelques liaisons sélectionnées.

Liaison	cur gaz	cur neutre	+1H	+2H	-1H	-2H	37°C
C1-C2	1.3914	1.392	1.3919	1.3751	1.3918	1.4377	1.3914
C1-O30	1.3604	1.3621	1.3617	1.454	1.3629	1.2754	1.3604
C2-H46	1.085	1.0852	1.0852	1.0842	1.0852	1.0874	1.085
C4-C5	1.4132	1.4152	1.4154	1.4109	1.4151	1.4314	1.4132
C17-O40	1.2264	1.2341	1.2297	1.2285	1.2473	1.2486	1.2264
H19-O39	2.5684	2.9737	2.752	2.658	3.4702	3.6321	2.5684
C25-O34	1.3718	1.3766	1.3567	1.3563	1.3859	1.3865	1.3718

Tableau IV.2.9 : Comparaison entre quelques angles sélectionnés.

Liaison	Cur gaz	Cur neutre	+1H	+2H	-1H	-2H	37°C
C2-C1-C6	119.6519	119.9366	119.9606	124.8096	119.9147	114.8294	119.6519
C6-C1-O30	120.2911	120.0849	120.0519	113.7012	120.078	122.1848	120.2911
C3-C2-H46	121.2083	120.9432	120.9676	121.5156	120.9338	120.2712	121.2083
C14-C13-O39	120.118	119.3389	119.2424	120.0612	119.4521	117.7113	120.118
C1-O30-H31	108.218	108.472	108.4535	108.0984	108.4105	-	108.218
C23-C25-O34	118.9243	119.5589	128.2946	128.3173	118.4618	118.3914	121.5222

A partir de ces tableaux **IV.2.8** on remarque que les valeurs de longueur de liaison **C1-C2** de toutes sont les même. Sauf la molécule Cur -2H qui présente une valeur (1,4377 Å°) plus importante que les autres.

- La longueur de liaison **C1-O30** de Cur +2H (1,454A°) est plus important que les autres molécules, et Cur -2H présente la valeur la plus petite (1,2754 A°).
- Les valeurs de longueur liaison **C2-H46** de toutes les molécules sont presque les mêmes.
- Cur-2H présente une valeur de longueur de liaison **C4-C5** (1,4314 A°) un peu plus élevée par rapport aux autre molécules qui sont égaux.
- Les valeurs de **C17-O40** de (Cur gaz, Cur -1H, Cur -2H, Cur +1H, Cur +2H, Cur neuter et Cur a 37°C) varie entre (1,2264 et 1,2486 A°)
- Cur -1H et Cur -2H présente presque la même valeur de longueur de liaison **H19-O39** (3,4702 ; 3,6321).
- On remarque les mêmes valeurs de liaison **C25-O34** deCur gaz, Cur neutre et Cur a 37°C, et une même valeur pour Cur -1H et Cur -2H et aussi pour Cur +1H et Cur +2H.

Selon le tableau **IV.2.9** on remarque que :

- Les angles de liaison **C2-C1-C6** de Cur +2H (124,8096) est plus important que les autres molécules, et Cur -2H présente la valeur la plus petite (114,8294).
- Les angles de liaison C-C-O de Cur gaz, Cur -1H, Cur -2H Cur +1H, Cur à37°C et Cur neutre sont égaux à 120° .

Donc, la protonation/deprotonation a influe considérablement la géométrie de la curcumine. Par contre l'effet de la température et le solvant est faible.

IV.2.3 Analyse des Charges atomiques (Charges de Mulliken)

Une charge partielle est une charge électrique inférieure en valeur absolue à la charge élémentaire (c'est-à-dire inférieure à la charge de l'électron). Elle est souvent notée δ -

lorsqu'elle est négative et δ^+ lorsqu'elle est positive. Elle s'exprime en coulombs ou en fraction de charge élémentaire. Les charges partielles sont utilisées en mécanique moléculaire des champs de force, pour calculer l'énergie d'interaction donnée par la loi de Coulomb. Les charges partielles permettent également une compréhension qualitative des structures et de la réactivité des molécules [161].

Les charges de Mulliken proviennent de l'analyse de population de Mulliken et fournissent des moyens d'estimation des charges atomiques partielles à partir des calculs menés au moyen des méthodes de chimie numérique, et en particulier celles basées sur la combinaison linéaire d'orbitales atomiques

Les charges de Mulliken des atomes, pour chaque cas, ont été calculées et sont regroupées dans le **Tableau IV.2.10 (voir annexe)**

Les charges Mulliken à un rôle important dans l'application de calcul chimique quantique au système moléculaire parce que les charges atomiques affectent le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique, et beaucoup de propriétés des systèmes moléculaires [162]. La répartition de charge, au cours des atomes suggère la formation de donneur et accepteur impliquant le transfert de charge dans la molécule. La Charge atomique a été utilisée pour décrire l'électronégativité et le transfert de charge dans des réactions chimiques [163].

A partir de tableau **IV.2.10**, on observe que les atomes $C_5/C_6/C_9/C_{17}/C_{22}/C_{23}/C_{27}/C_{28}$ des molécules Cur a l'état gaz et Cur à 37°C présentent des charge positive, on remarque aussi que les charge des atomes $C_2/C_5/C_6/C_9/C_{17}/C_{23}/C_{26}$ des molécule déprotoné (Cur -1H, Cur -2H) sont positive, et les atomes $C_2/C_5/C_6/C_9/C_{17}/C_{22}/C_{26}$ des molécules protoné (Cur +1H, Cur +2H) présentent des charges positive, tandis que les autres atomes de carbone présentent des charges négative.

L'oxygène de toutes les molécules optimisées à une charge négative varie entre (-0.178537, -0.858370). On observe que l'atome d'hydrogène H_7 de toutes les molécules optimisées présente une charge négative, tandis que les autre atomes d'hydrogène présentent une charge positive.

Il est a note aussi que

- Les atomes C1-C4 portent des charges positives sauf dans le cas de la protonation/déprotonation dont les charges de l'atome C2 est positive. Donc la protonation/déprotonation, sur l'atome C1 adjacente et qui porte la fonction OH, provoque un changement radicalaire de la charge de C2.
- C6 porte une charge positive dans le cas de Cur +2H :
- L'atome O45 porte des charges négatives importantes sauf dans le cas Cur.gaz/Cur.37C. il a noté que la mono protonation et la mono déprotonation de cette atome ne provoque pas de changement de charge. Mais la déprotonation induit une augmentation considérable de la charge d'O45.
- L'atome O36 (O40): la protonation/déprotonation provoque une augmentation des charges négatives sur cet atome.

D'autre remarque plus importante, c'est que la variation de la température entre 25°C à 37°C, n'affecte pas les charges atomiques.

Globalement, il est clair que la protonation/déprotonation, provoquent des variations remarquables des charges atomiques. Ces variations ont un effet direct sur la réactivité de la molécule de curcumine dans différentes conditions.

IV.2.4 Moment dipolaire, Polarisabilités et hyperpolarisabilités

Le DFT a également été utilisé pour calculer le moment dipolaire, la polarisabilité $\langle\alpha\rangle$ et la première hyperpolarisabilité statique totale (β) [164,165]. Le moment dipolaire est une grandeur vectorielle. Il est orienté du pôle négatif vers le pôle positif. Le moment dipolaire dans une molécule est une propriété électronique importante qui résulte de la répartition non uniforme des charges sur les différents atomes dans une molécule. Il est principalement utilisé pour étudier les interactions intermoléculaires impliquant des forces dipôle-dipôle de type Van der Waals, etc., parce que plus le moment dipolaire est important, plus les interactions intermoléculaires seront fortes.

La polarité d'une liaison ou d'une molécule est due à la différence d'électronégativité entre les éléments chimiques qui la composent, des différences de charge qu'elle induit, et à leur répartition dans l'espace. Plus les charges sont réparties de façon asymétrique, plus une liaison ou molécule sera polaire, et au contraire, si les charges sont réparties de façon totalement symétrique, elle sera apolaire, c'est-à-dire non polaire.

La polarité d'une molécule influe sur ses propriétés physiques ou chimiques. Les composés apolaires se dissolvent en général mal dans les solvants polaires (en particulier les hydrocarbures, apolaires, ne se dissolvent en général pas dans l'eau, solvant polaire), contrairement aux composés polaires. Dans des molécules comparables, avec des masses molaires similaires, les molécules polaires ont en général un point d'ébullition plus élevé à cause des interactions dipôle-dipôle entre molécules. Le cas le plus commun de ce type d'interaction est la liaison hydrogène, particulièrement présent dans l'eau.

Le moment total de dipôle dans un repère cartésien est défini par [166] :

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \dots\dots\dots(\text{IV.2.1})$$

Les figures ci-dessous représente le vecteur et la magnitude de moment dipolaire de la molécule de curcumine.

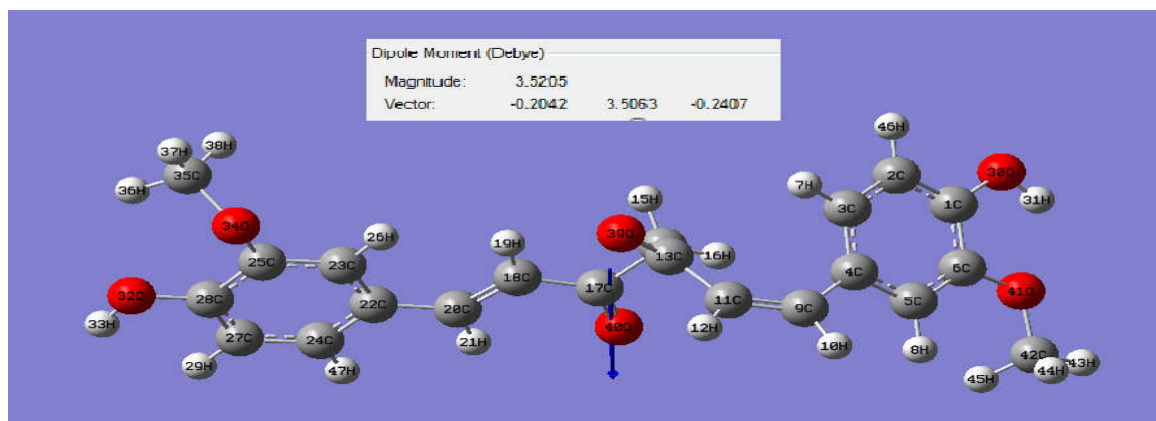


Figure IV.2.8 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Curcumine.

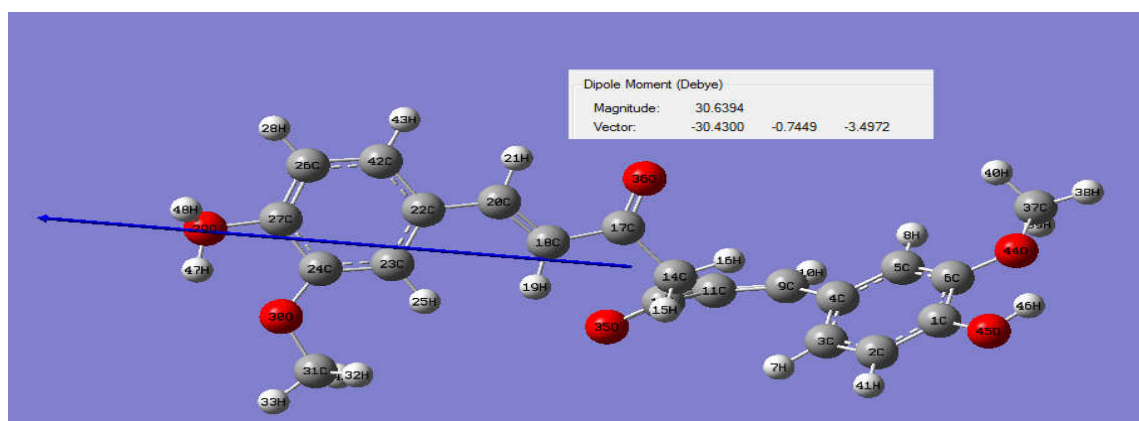


Figure IV.2.9 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur+1H

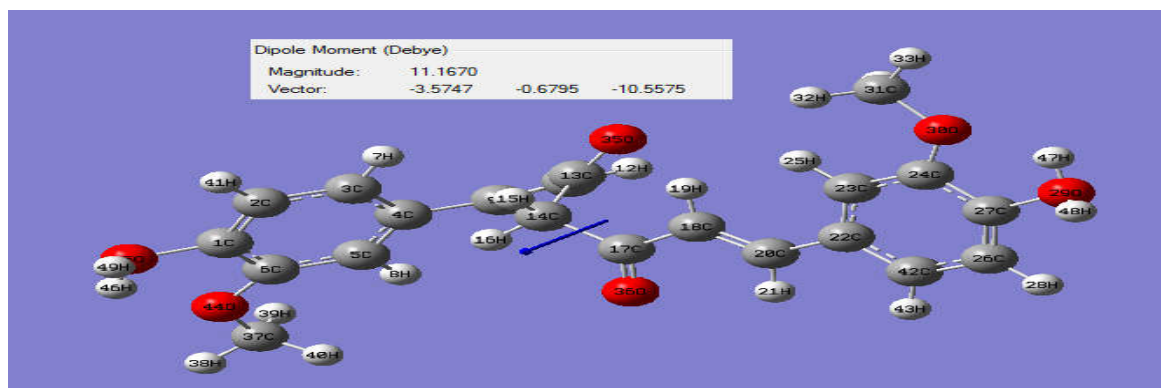


Figure IV.2.10 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur+2H

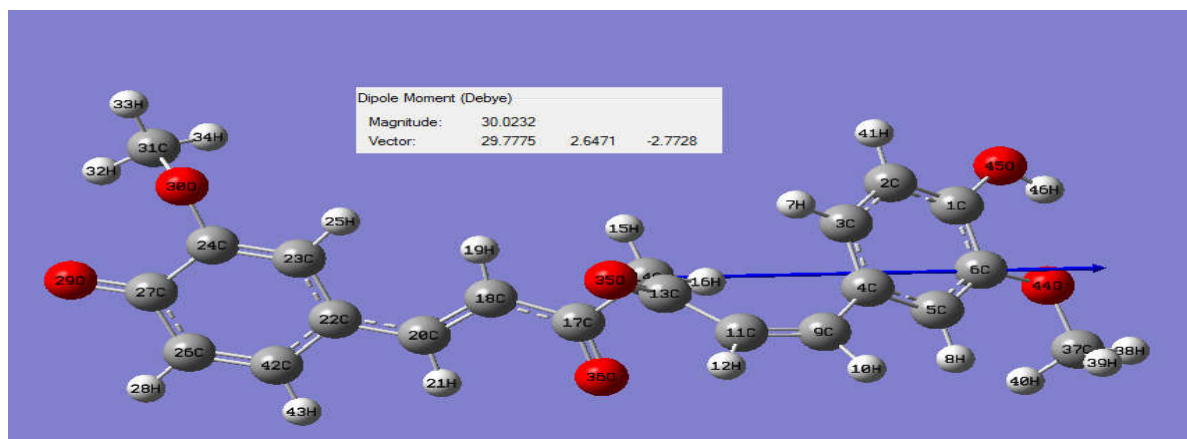


Figure IV.2.11 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur -1H

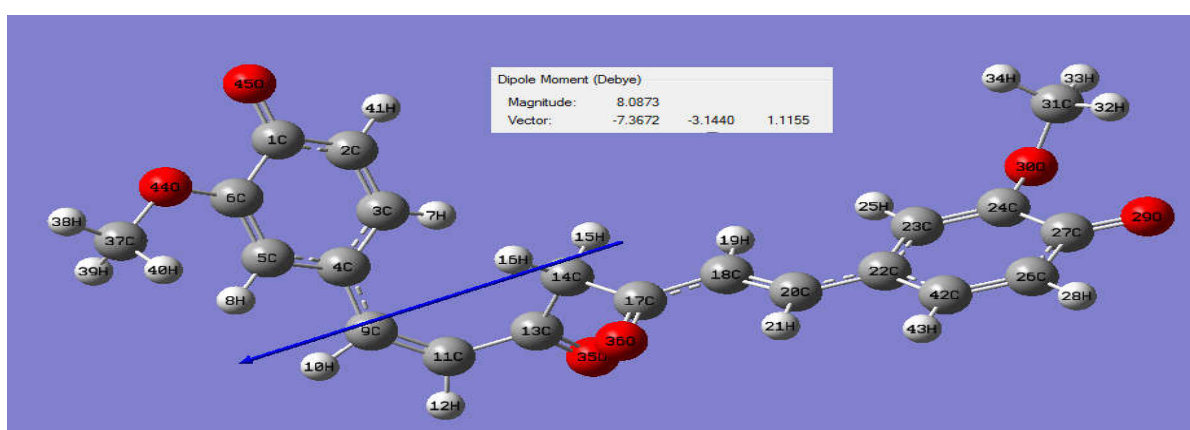


Figure IV.2.12 : Orientation et intensité du moment dipolaire de Cur -2H

Les résultats de calcul du moment dipolaire dans chaque cas sont regroupés dans le tableau IV.2.11.

Tableau IV.2.11: Calculs par B3LYP/6-31G (d,p) des moments dipolaires électriques (Debye), de Cur gaz ,Cur +2H ,Cur +1H ,Cur -1H , Cur -2H, Cur à 37C et Cur neutre .

Paramètre	Cur gaz	Cur +1H	Cur +2H	Cur -1H	Cur -2H	Cur a 37°C	Cur neutre
μ_x	-0.2042	-30.4300	-3.5747	-28.7034	-13.4383	-3.7126	-5.5372
μ_y	3.5063	-0.7449	-0.6795	2.0495	-2.8525	0.6308	1.3120
μ_z	-0.2407	-3.4972	-10.5575	5.7817	1.5491	-0.3224	-0.6213
μ_{tot}	3.5204	30.6393	11.1670	29.3515	13.8248	3.7796	5.7243

A partir du tableau, on remarque que :

- Par rapport au Cur gaz, le moment dipolaire est légèrement augmenté dans le cas de Cur à 37°C et Cur neutre.
- Cette augmentation est plus importante dans les autres cas.
- La monoprotonation présente une valeur très élevée par rapport à la déprotonation
- Même remarque dans le cas de mono de protonation /déprotonation.

- La valeur les plus élevée des moments est principalement attribué à un déséquilibre global de la charge d'un côté d'une molécule à l'autre.

Donc, on peut dire que:

- La monoprotonation et monodéprotonation conduisent à l'accroissement des valeurs de moments dipolaire. Sachant que dans une molécule, plus la valeur du moment dipolaire est grande, plus la molécule est polaire, donc l'ordre de polarité de la molécule de curcumine est :

$$(Cur +1H) > (Cur -1H) > (Cur -2H) > (Cur +2H) > (Cur neutre) > (Cura 37^{\circ}C) > (Cur gaz).$$

IV.2.4.1 La Polarisabilités et hyperpolarisabilités

La Polarisabilités et hyperpolarisabilités caractérisent la réponse d'un système à un champ électrique appliqué [167]. Ils déterminent la force des interactions moléculaires ainsi que les sections transversales des différents processus de diffusion et de collision, mais aussi les propriétés optiques non linéaires (NLO) du système [168,169]. Il est bien connu que la réponse optique non linéaire d'une molécule isolée dans un champ électrique E_i peut être présentée comme une expansion en série de Taylor du moment dipolaire total μ_{tot} , induite par le champ:

$$\mu_{tot} = \mu^i_0 + (1/2)\alpha_{ij}E_j + (1/6)\beta_{ijk}E_jE_k + \dots, \dots\dots\dots(IV.2.2)$$

μ^i_0 , α_{ij} , et les coefficients de β_{ijk} sont les composantes du moment dipolaire du système non perturbé, la polarisabilité dipolaire, et la première hyperpolarisabilité statique, respectivement. Le isotrope (ou moyenne) linéaire de polarisabilité $\langle \alpha \rangle$ et anisotropie de polarisabilité $\Delta \alpha$ est défini comme [170] :

$$\langle \alpha \rangle = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \dots\dots\dots(IV.2.3)$$

$$\Delta \alpha = 1/2[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{xx} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2]^{1/2} \dots\dots\dots(IV.2.4)$$

La Première hyperpolarisabilité est un troisième tenseur de rang qui peut être décrit par la matrice 3x3x3. Les 27 composantes de la matrice 3D peuvent être réduites à 10 éléments en raison de la symétrie Kleinman [170] ($\beta_{xyy} = \beta_{yyx} = \beta_{yyx} = \beta_{yyz} = \beta_{zyy} = \beta_{zyy}; \dots$. Même d'autres permutations prennent également même valeur). La sortie de Gaussian09 fournit 10 composantes de cette matrice comme β_{xxx} , β_{xxy} , β_{xyy} , β_{yyy} , β_{xxz} , β_{xyz} , β_{yyz} , β_{xzz} , β_{yzz} , β_{zzz} , respectivement. Les composantes de la première hyperpolarisabilité peuvent être calculés en utilisant l'équation suivante [171] :

$$\beta_i = \beta_{iii} + 1/3 \sum_{i \neq j} (\beta_{ijj} + \beta_{jij} + \beta_{jji}) \dots\dots\dots(IV.2.5)$$

Par l'utilisation des composants x, y et z de b, l'amplitude de la tenseur de la première hyperpolarisabilité peut être calculée par:

$$\beta_{tot} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \dots\dots\dots(IV.2.6)$$

L'équation complète pour calculer l'amplitude de première hyperpolarisabilité statique total de sortie gaussienne est donnée comme suit [172] :

$$\beta_{\text{tot}} = [(\beta_{\text{xxx}} + \beta_{\text{xyy}} + \beta_{\text{zzz}})^2 + (\beta_{\text{yyy}} + \beta_{\text{yzz}} + \beta_{\text{yxx}})^2 + (\beta_{\text{zzz}} + \beta_{\text{zxx}} + \beta_{\text{zyy}})^2]^{1/2} \quad (\text{IV.2.7})$$

Le tableau IV.2.12 représente Les valeurs moyennes de polarisabilités statiques, anisotropie de polarisabilités et totale premier hyperpolarisabilités de toutes les molécules à étudiés, calculés au même niveau de la théorie et la même base.

Tableau IV.2.12 : Calculs par B3LYP/6-31G (d,p) des moments dipolaires électriques (Debye), polarisabilité (a.u), composants β et β_{tot} de Cur gaz ,Cur +2H ,Cur +1H ,Cur -1H , Cur -2H, Cur à 37°C et Cur neutre .

Paramètre	Cur gaz	Cur +1H	Cur +2H	Cur -1H	Cur -2H	Cur a 37°C	Cur neutre
α_{xx}	-98.7155	170.1204	346.0987	-321.2579	-461.89381	-100.9710	-81.8907
α_{yy}	-156.6929	-140.6896	-135.3112	-188.6709	-217.125	-169.2294	-172.5946
α_{zz}	-159.2239	-158.8214	-119.9847	-172.9236	-189.6207	-168.6176	-168.9066
$\langle \alpha \rangle$	-138.21077	-41.1302	30.2676	-227.6174	-289.5465	-146.2726	-141.1486
$\Delta \alpha$	41.91	226.45	335.12	99.78	183.57	48.05	62.87
β_{xxx}	98.5383	-1931.9687	1148.9923	-1426.9399	-859.8517	-33.5812	-41.6309
β_{xyy}	253.3205	-193.1329	141.3276	-157.6265	-425.5852	-41.0212	-63.6605
β_{xyy}	35.0970	-126.2473	-82.2352	29.0202	157.2565	30.4304	30.5901
β_{yyy}	25.9308	18.5236	128.6036	36.5288	-9.3169	28.7002	36.7824
β_{xxz}	-8.6192	-187.2489	-122.9330	367.5829	200.3377	-7.7669	-8.9710
β_{xyz}	10.5763	-12.9908	-94.1262	-6.4912	86.5095	17.6381	19.3213
β_{yyz}	-19.7216	-20.4788	36.0708	-5.9314	-41.5387	-13.7636	-18.5654
β_{zzz}	-16.6718	-17.5298	-82.7210	-185.9782	-116.2300	-63.9189	-78.5962
β_{yzz}	3.2732	-18.9122	50.3869	31.3909	4.5088	9.8748	11.5711
β_{zzz}	14.7386	-0.4379	-4.0810	17.5521	-5.2644	-15.1679	-18.3286
β_{TOTAL}	305.839	2093.06	1038.84	1632.51	937.70	76.49	101.84

Les notions de dureté et de douceur des atomes et des molécules sont cependant intimement liées à leur polarisabilité et aussi les tailles. La douceur et la polarisabilité sont supposées être apparentées: "une espèce molle est aussi plus polarisable." Ainsi, une espèce dure (ou molle) est connue pour correspondre à une faible (ou haute) valeur de la polarisabilité ainsi qu'à une petite (grande) taille .En effet, on s'attend à ce que le **Cur +2H**, le plus polarisable de cette série, soit le «plus doux».En revanche, le **Cur gaz**, le moins polarisable, devrait être le «Plus dur." Comme on le voit sur le tableau IV.2.12. La variation des valeurs $\langle \alpha \rangle$ et $\langle \Delta \alpha \rangle$ diminuent de la plus grande structure moléculaire (**Cur +2H**) au plus petit structure moléculaire (**Cur -1H**) est évidente.

Les matériaux organiques avec des réponses NLO commutables sont pensés pour des applications optoélectroniques telles que des dispositifs de mémoire à échelle moléculaire avec de multiples capacités de stockage et de lecture non destructive. Les propriétés NLO

augmentent avec l'augmentation de la polarisabilité moyenne, l'anisotropie de la polarisabilité et l'hyperpolarisation du premier ordre.

L'hyperpolarisabilité de la molécule **Cur +1H** est la plus supérieure que celles des autres molécules. La domination d'un composant particulier indique une délocalisation substantive des charges. C'est-à-dire que les composés peuvent être utilisés comme un bon candidat des matériaux NLO. Les résultats indiquent que le composé **Cur +1H** a de meilleures propriétés NLO.

IV.2.5 Analyse des orbitales moléculaire

Les valeurs des énergies des orbitales HOMO, LUMO et l'écart énergétique ($\Delta E = \text{HOMO} - \text{LUMO}$) du (Cur gaz, Cur +1H, Cur +2H, Cur 1H, Cur-2H, Cur à 37°C et Cur neutre) ont été calculés dans par la DFT avec la base 6-31G (d, p). Les représentations des orbitales moléculaires frontières pour les structures optimisées sont illustrées dans les **Figures IV.2.14- IV.2.20**.

L'HOMO pour les molécules :

- (Cur à 37°C ,Cur gaz et Cur neutre) est principalement délocalisé sur le cycle aromatique 2, le O-CH₃ de cycle et la liaison C₂₀-H₂₁ .
- Cur -1H est délocalisé sur le cycle aromatique 1, le O-CH₃ et OH de cycle et la liaison C₁₃= O₃₅ et C₁₁= C₉ .
- Cur -2H est délocalisé sur le cycle aromatique 2, le O-CH₃ de cycle
- Cur +1H est principalement délocalisé sur le cycle aromatique 2, le O-CH₃de cycle et les liaisons C₂₈= C₁₈,C₂₂-C₂₈.
- Cur +2H est localisé presque sur tous la molécule.

LUMO pour les molécules :

- Cur gaz est délocalisé sur le cycle aromatique 1, le O-CH₃ de cycle et O-CH₃de cycle aromatique 2
- Cur -1H est délocalisé sur le cycle aromatique 2, et O-CH₃ et O de cycle et liaison C₂₂-C₂₈, O-CH₃de cycle aromatique 1.
- Cur -2H est délocalisé sur le cycle aromatique 1, le O-CH₃ et O de cycle et liaison C₄-C₉, C₉=C₁₁.
- Cur +1H est délocalisé sur le cycle aromatique 1, le O-CH₃, OH de cycle et liaison C₄-C₉, C₉=C₁₁ et O-CH₃ de cycle aromatique de cycle aromatique 2.
- (Cur+2H,Cur neutre) est délocalisé sur le cycle aromatique 1,OH et O-CH₃ de cycle et O-CH₃ de cycle aromatique 2 .
- Curà 37°C est délocalisé principalement sur O-CH₃des cycles aromatiques 1et 2.

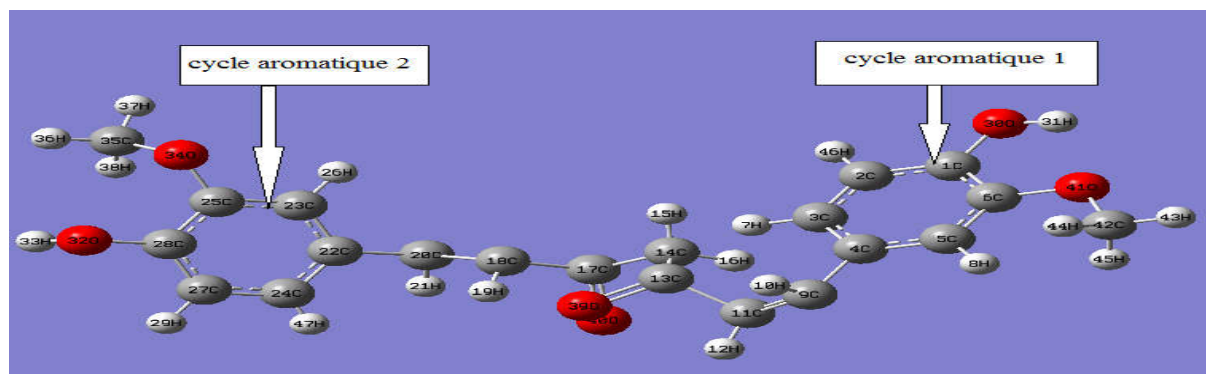


Figure IV.2.13 : Vue des cycles benzénique.

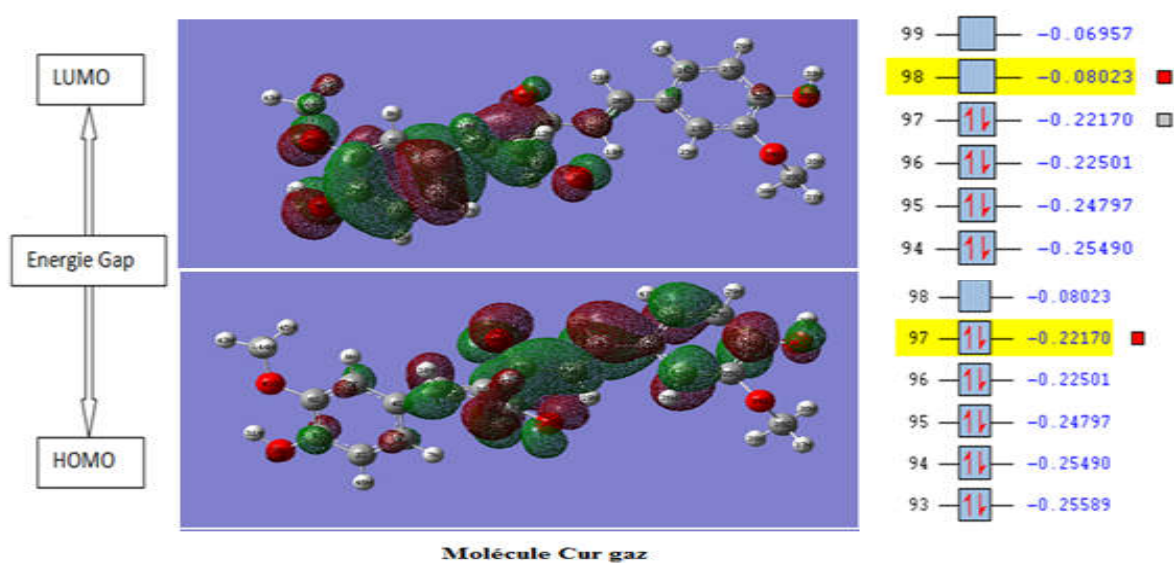


Figure IV .2.14 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule a la phase gaz (Cur gaz)

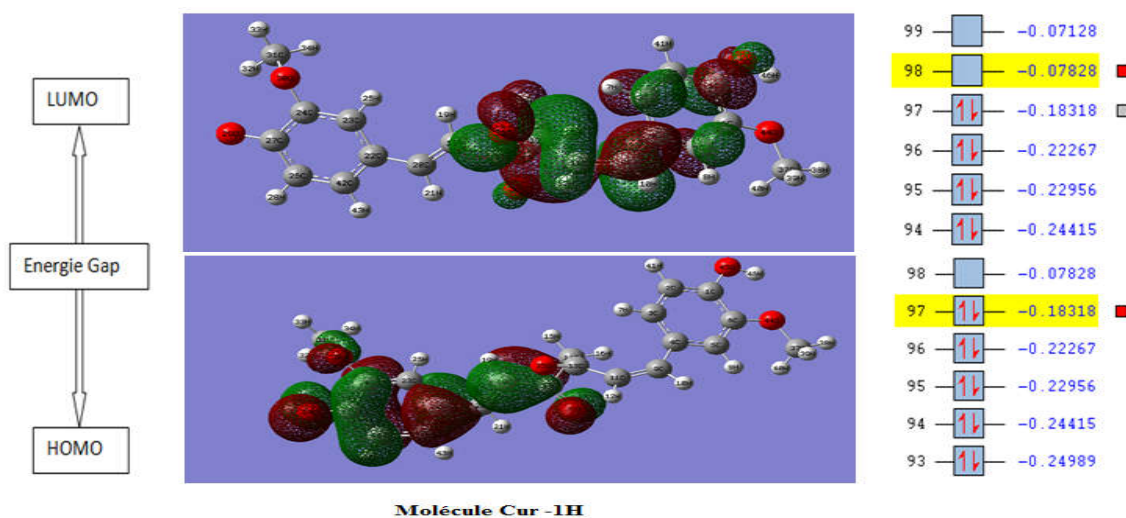


Figure IV .2.15: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur -1H

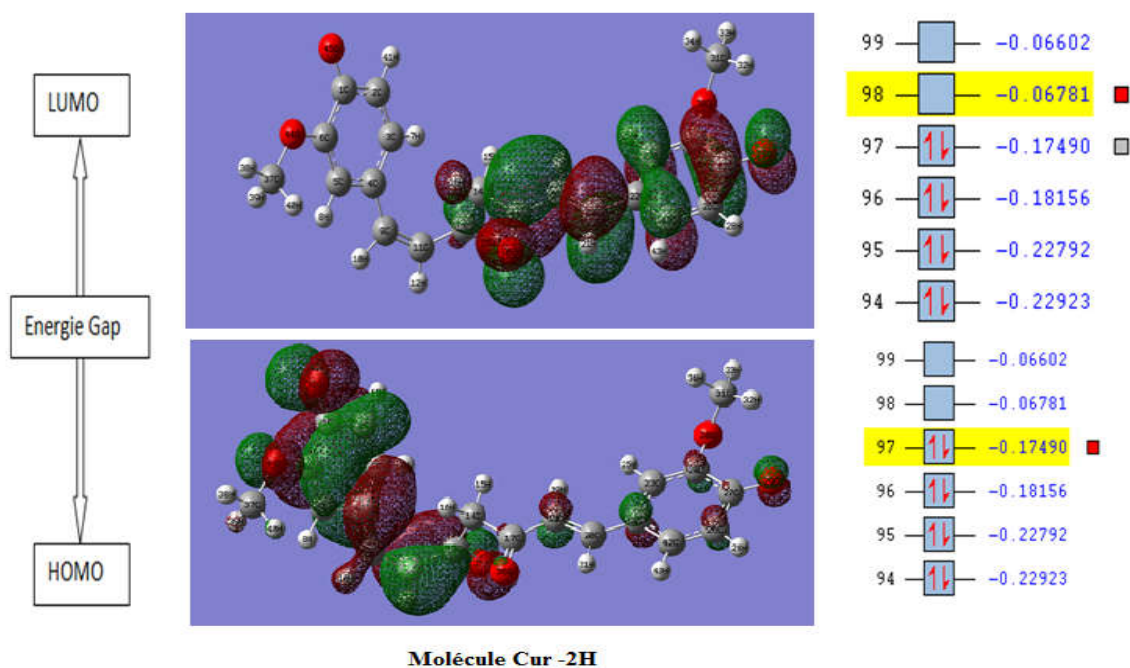


Figure IV .2.16: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur -2H

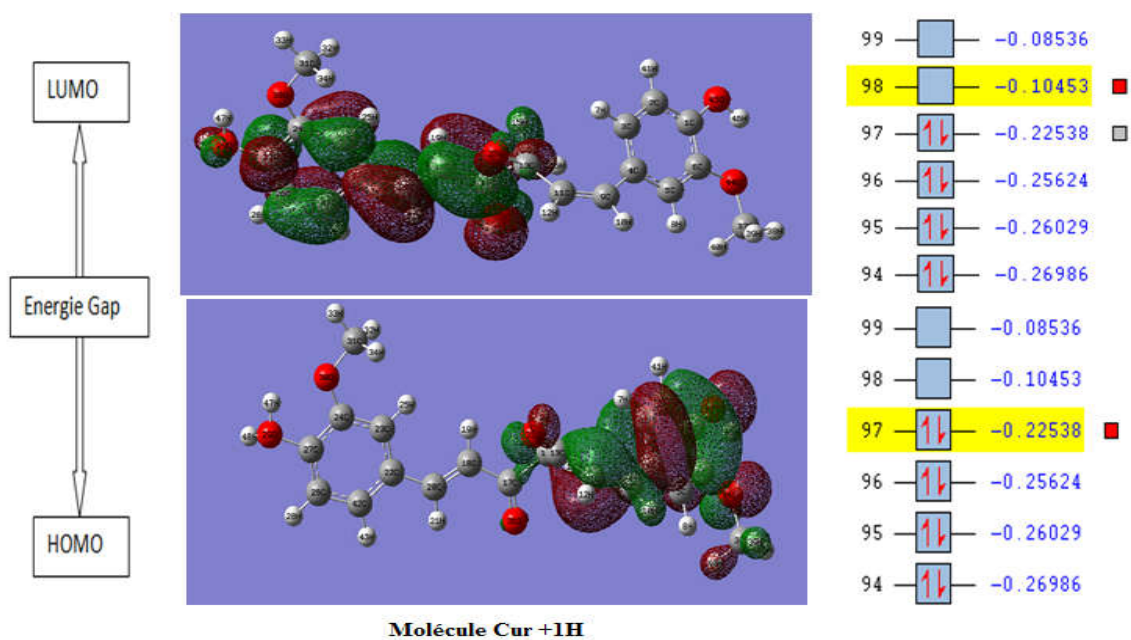


Figure IV .2.17: Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur +1H

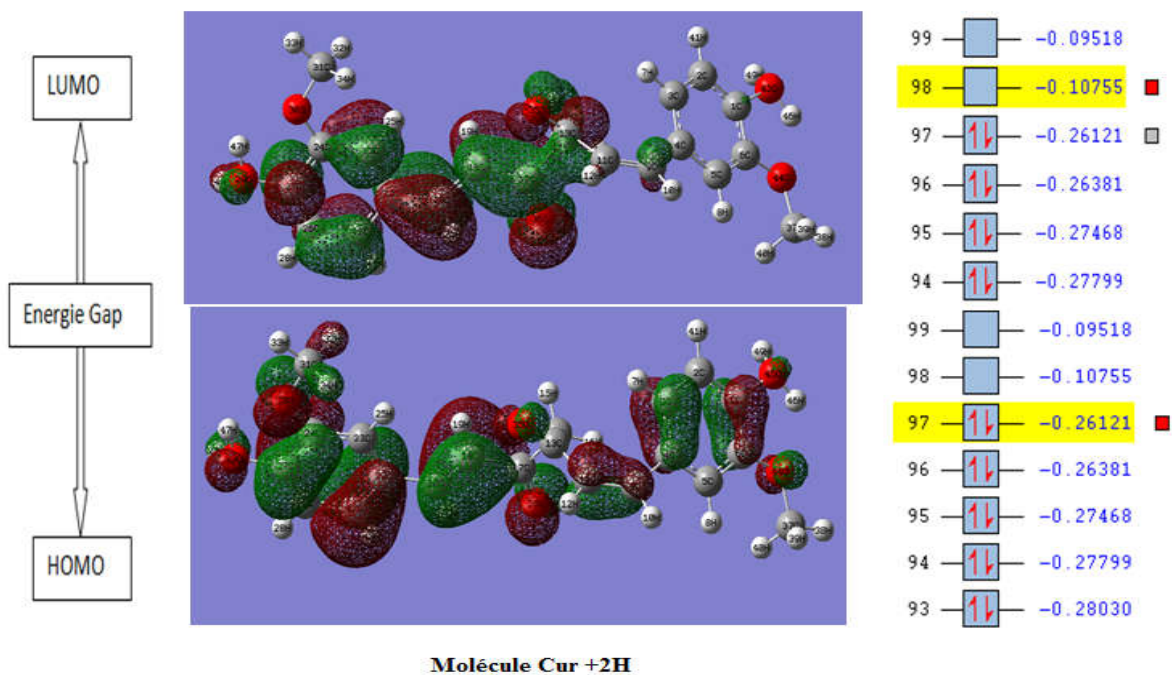


Figure IV .2.18 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur +2H

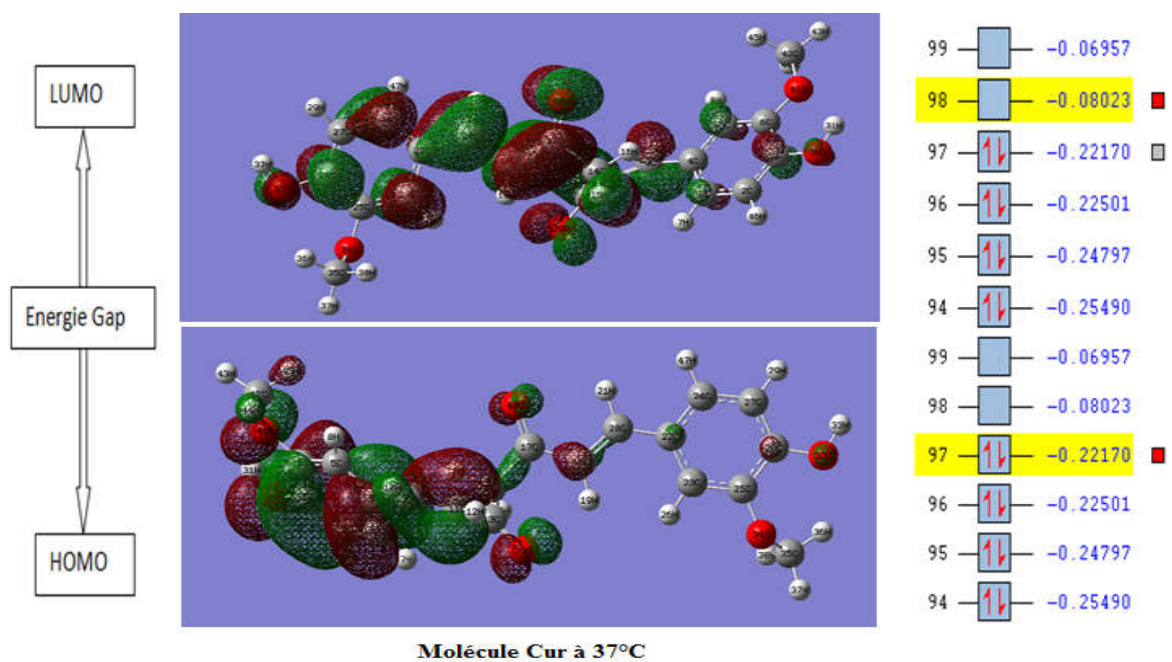


Figure IV .2.19 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule a 37 °C.

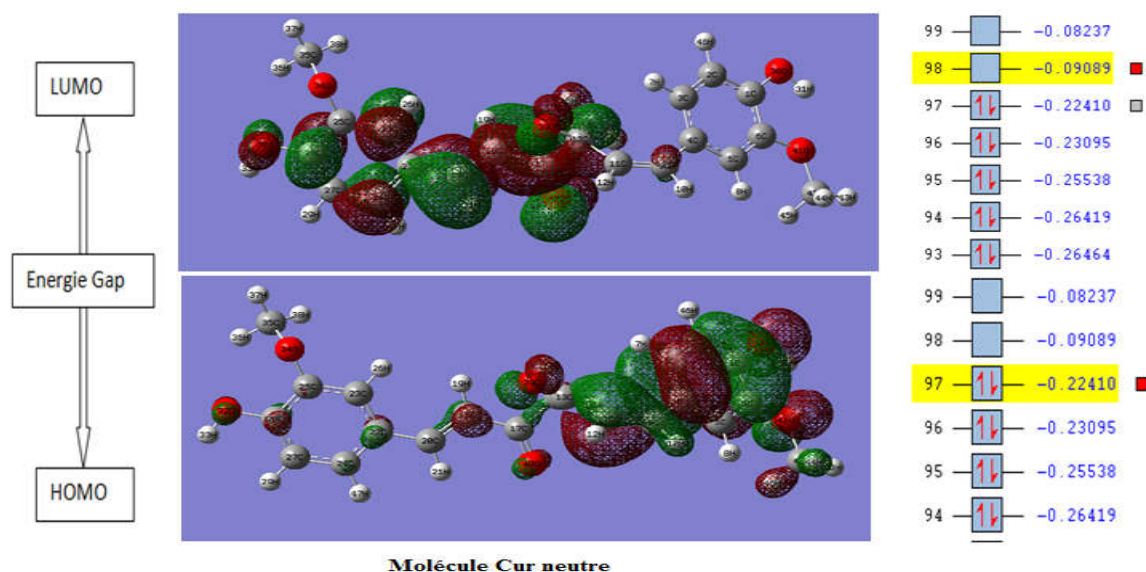


Figure IV .2.20 : Orbitales Atomiques des frontières moléculaire pour la molécule Cur neutre

IV.2.6 Les indices de réactivité

Le tableau IV.2.13 Présente les valeurs d'énergies HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO-LUMO) et les indices de réactivité de toutes les molécules.

IV.2.6.1 Les énergies HOMO-LUMO

Les Orbitales moléculaires (HOMO et LUMO) sont des termes très importants dans la chimie quantique et leurs énergies sont très utiles pour les physiciens et les chimistes. HOMO et LUMO jouent un rôle prédominant dans les réactions chimiques.

Une valeur élevée de l'énergie HOMO indique que la molécule est réactive, tandis qu'une valeur basse de l'énergie LUMO indique que la molécule est moins réactives.

On remarque que la plus grande valeur d'énergie HOMO était celle de **Cur -1H** et **Cur -2H** avec $-0,1749$, $-0,18318$ au, respectivement. D'autre part la plus petite d'énergie LUMO indique la plus grande affinité pour les électrons, représentée par **Cur+1H** et **Cur +2H** ($-0,10453$, $-0,10755$ respectivement).

La différence d'énergie entre l'orbitale HOMO et LUMO s'appelle l'écart d'énergie ce qui est un indice de la stabilité important pour les structures. Petit écart HOMO-LUMO implique une faible stabilité cinétique, car il est énergétiquement favorable pour ajouter des électrons à une LUMO et / ou pour extraire des électrons d'un HOMO.

Les énergies gap (ΔE) de molécule Cur +2H est plus grande que les autres molécules, donc elle est plus stable et moins réactif. La molécule Cur -1H représente la valeur la plus petite d'énergie gap ($0,1049$ au), ce qui indique que la molécule est moins stable et plus réactive.

L'ordre de réactivité est :

(Cur -1H) > (Cur - 2H) > (Cur +1H) > (Cur neutre) > (Cur gaz /Cur 37°C) > (Cur +2H).

IV.2.6.2 Le potentiel d'ionisation (I)

Plus le potentiel d'ionisation est élevé, plus la molécule est dure est donc stable et moins réactif. La molécule Cur +2H (0,26121au) nécessite une grande énergie pour être ionisé par rapport au Cur -2H (0,1749). Donc c'est la molécule la plus stable (il donne des électrons difficilement).

L'ordre de stabilité est :

(Cur +2H) > (Cur +1H) > (Cur gaz /Cur 37°C/ Cur neutre) > (Cur -1H) > (Cur - 2H).

IV.2.6.3 L'affinité électronique (A)

Les valeurs d'affinité électronique sont présentées dans le tableau .les résultats indiquent que la molécule Cur +2H (0,10755au) présente plus d'affinité pour capter les électrons par rapport aux autres molécules (il capte des électrons facilement).

IV.2.6.4 La dureté globale η

La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge n'est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire. Compte-tenu du lien qui existe entre dureté chimique et mollesse globale, plus la mollesse globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable.

On remarque que la valeur la plus grande de dureté est de la molécule Cur +2H (0,07683au) ce qui indique que la molécule (Cur +2H) est la plus dure et donc plus stable et moins réactive que les autre molécules.

L'ordre de la dureté est :

Cur +2H > (Cur gaz /Cur 37°C) > (Cur neutre) > (Cur +1H) > (Cur - 2H) > (Cur -1H).

IV.2.6.5 Électronégativité / électrophilié

L'indice global d'électrophilie ω est une grandeur qui renseigne sur le pouvoir électrophile. Plus la valeur de ω est élevée, plus le système est électrophile. Nous remarquons que la molécule **Cur +2H** est la plus électrophile (moins électronégative) dans tous les composés étudiés. Cependant, la molécule Cur -2H est la moins électrophile. Ce résultats indique clairement que la molécule (**Cur +2H**) est riche en électrons et que l'autre molécule (Cur -2H) a un déficit en électrons.

L'ordre d'électrophilie est :

(Cur +2H) > (Cur neutre) > (Cur +1H) > (Cur gaz/Cur à 37°C) > (Cur -1H) > (Cur -2H).

IV.2.6.6 Potentiel chimique électronique μ

Un bon électrophile est associé à un potentiel chimique très bas (électronégativité élevée) et à une faible dureté chimique.

A partir des résultats du tableau IV.2.13, on remarque que les Potentiels chimiques de Cur -1H/Cur -2H sont les bas (-0,121355 et -0,13073 au). Plus le Potentiel chimique de la molécule est important, moins elle est stable et plus elle est réactive.

Donc, l'ordre de classement est :

(Cur +2H) > (Cur +1H) > (Cur gaz) > (Cur neutre) > (Cur -2H/Cur à 37°C) > (Cur -1H) > (Cur -2H).

Tableau IV.2.13 : Energies de HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des molécule (Cur gaz, Cur +1H, Cur +1H, Cur -1H, Cur -2H, Cur à 37C, Cur neutre).

	Cur gaz	Cur +1H	Cur + 2H	Cur - 1H	Cur -2H	Cur à 37C	Cur neutre
E_{LUMO}	-0,08023	-0,10453	-0,10755	-0,07828	-0,06781	-0,08023	-0,09089
E_{HOMO}	-0,2217	-0,22538	-0,26121	-0,18318	-0,1749	-0,2217	-0,2241
Energy gap (Δ)	0,14147	0,12085	0,15366	0,1049	0,10709	0,14147	0,13321
Potentiel d'ionisations (I)	0,2217	0,22538	0,26121	0,18318	0,1749	0,2217	0,2217
Affinité électronique (A)	0,08023	0,10453	0,10755	0,07828	0,06781	0,08023	0,09089
Dureté globale (η)	0,070735	0,060425	0,07683	0,05245	0,053545	0,070735	0,066605
Douceur global (σ)	7,06863	8,27472	6,50787	9,53288	9,33794	7,06863	7,50694
Potentiel chimique (μ)	-0,150965	-0,164955	-0,18438	-0,13073	-0,121355	-0,150965	-0,157495
Electronégativité (χ)	0,150965	0,164955	0,18438	0,13073	0,121355	0,150965	0,156295
Electrophilicité (ω)	0,000806041	0,000822087	0,001305956	0,00044819	0,00039428	0,000806041	0,00082606

Partie 3 : Etude théorique des propriétés QSAR de la curcumine

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude théorique des propriétés QSAR de la curcumine. Pour cela, on a utilisé Cinq logiciels(Online) : **Prédiction de solubilité**, **molsoft**, **molinspiration**, **Osiris** et **SwissADME** pour calculé les différentes propriétés de QSAR afin de filtrer les molécules capables d'être médicaments et de réduire les gaspillages énormes de produits chimiques coûteux et temps précieux.

IV.3.1 Calculs des propriétés QSAR

Dans ce travail, des calculs de prédiction des propriétés moléculaires ont été exécutés en utilisant :

IV.3.1.1 Prédiction de solubilité

Les résultats de calculs par ce logiciel présentent les variations de la solubilité aqueuse en fonction de pH. Les résultats sont représentés sur les figures suivantes :

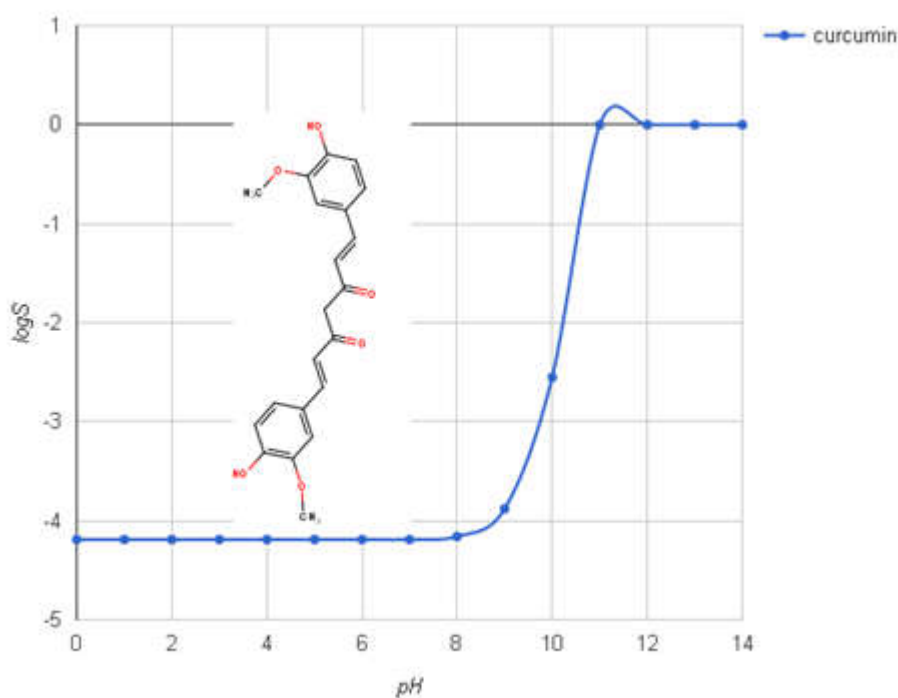


Figure IV 3.1 : Variation log S en fonction de pH de molécule cur gaz(curcumine).

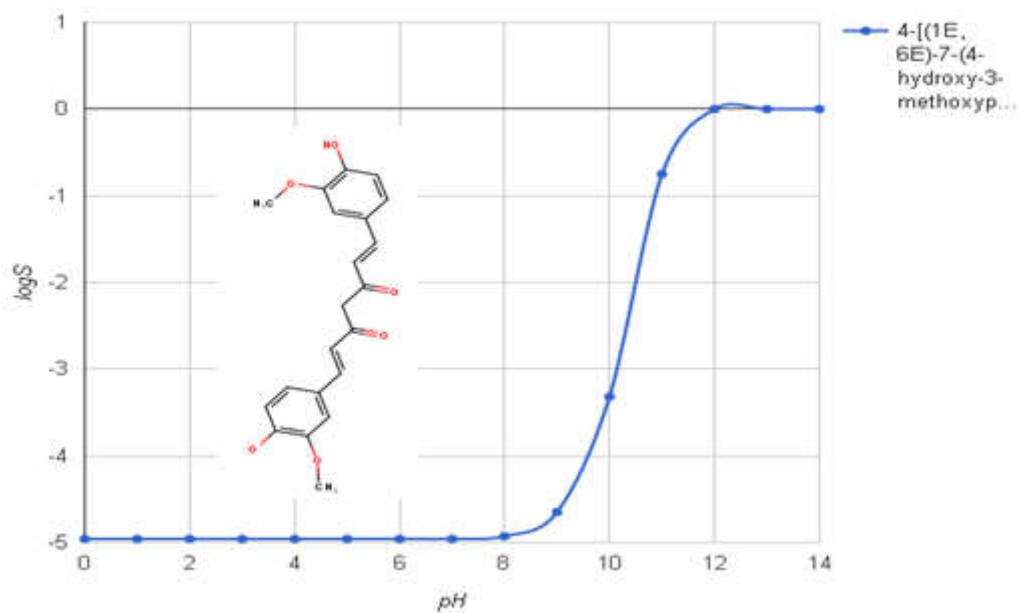


Figure IV 3.2 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur -1H.

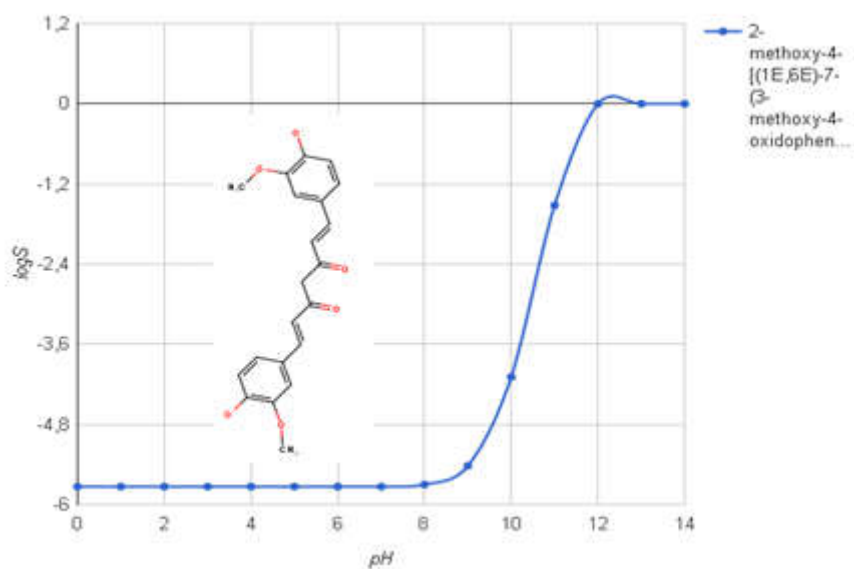


Figure IV 3.3 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur -2H.

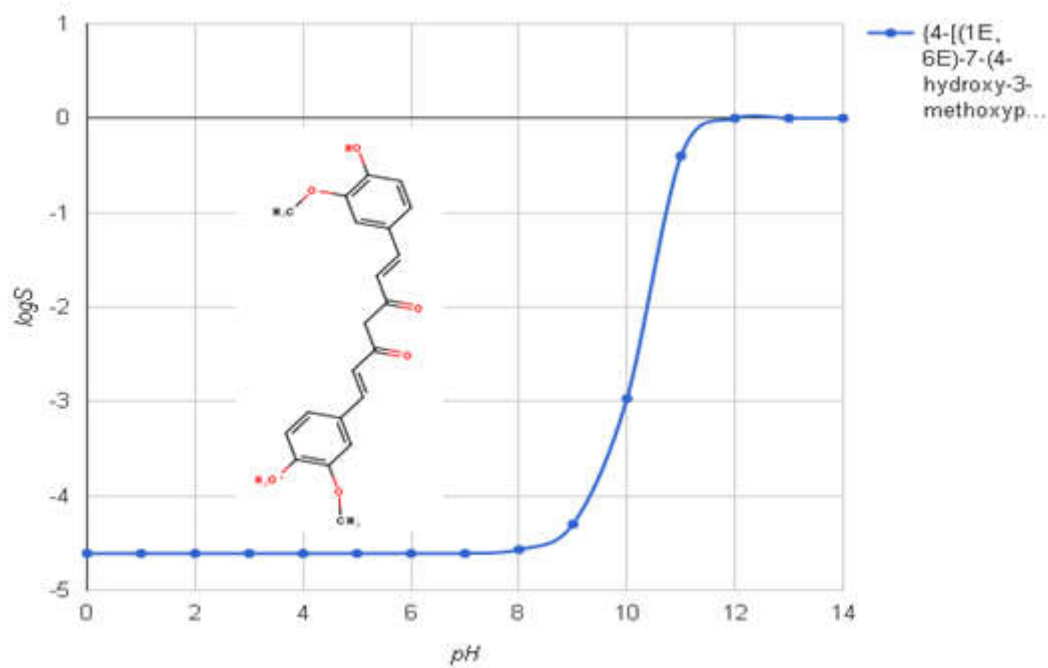


Figure IV 3.4 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur +1H.

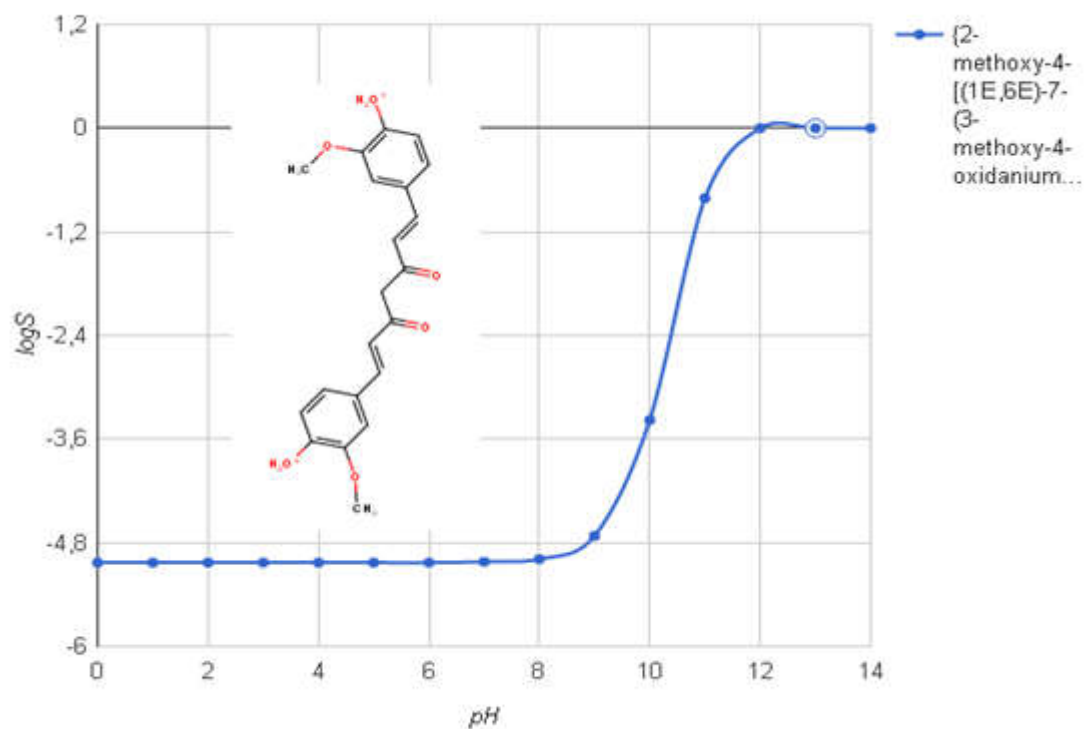


Figure IV.3.5 : Variation log S en fonction de pH de molécule Cur +2H.

A partir des résultats obtenus par ce logiciel, on remarque que tous les molécules (curcumine, Cur -1H, Cur -2H, Cur +1H et Cur +2H) sont insolubles dans le milieu aqueux et modérément soluble dans milieu basique pH égale à 12.

IV.3.1.2 Molsoftet molinspiration

Les résultats de calculs par cet outil sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.3.1 : Calculs des propriétés moléculaires et drogues Likness par Molinspiration et Molsoft (à 25°C en milieux neutre).

Molécule	Log P	Log S (mol/l)	TPSA	HBA	HBD	volume	Nb liaisons rotables
Cur gaz	3.41	-4.34	93.07	6	2	393.60	8
Cur +1H	3.76	-4.34	96.22	6	3	401.70	8
Cur +2H	4.10	-4.34	99.37	6	4	409.80	8
Cur -1H	3.48	-4.34	95.89	6	1	393.94	8
Cur -2H	3.56	-4.34	98.72	6	0	394.29	8

HBA:hydrogen bonds acceptors, **HBD**:hydrogen bonds donors, **TPSA**: Total Polar Surface Area, **LogS**: Solubilité dans l'eau, **Vol**: volume.

- ❖ LogP (coefficient de partage) est un paramètre important qui mesure l'hydrophobicité moléculaire. La nature hydrophile / lipophile de la molécule affecte l'absorption du médicament, la biodisponibilité, les interactions médicament-récepteur, le métabolisme des molécules et leur toxicité [173]. Plus log P est élevé, plus la molécule est lipophile. A partir des résultats de tableau IV.3.1, on remarque que les valeurs de log P de toutes les molécules est important, donc on dit que les molécules sont lipophile et la molécule la plus liposoluble est Cur +2H de valeur 4,10 c'est à dire cette molécule passe bien la membrane cellulaire. Donc on peut dire que la protonation a un effet positif sur la lipophilie, autrement dit, la molécule de curcumine devient très lipophile dans les milieu fortement acide comme l'estomac par exemple.

NB/ Pour tous les cas, la valeur de (log P) calculé est inférieure à 5, qui est la limite supérieure pour les médicaments pour être en mesure de pénétrer à travers les membranes biologiques selon aux **règles de Lipinski**.

- ❖ La solubilité aqueuse d'un composé affecte considérablement les caractéristiques de l'absorption et la distribution. Les valeurs estimées de la solubilité aqueuse S présentent sous forme de logarithme (base10) de la solubilité d'un composé mesurée en mol/l. Il ya plus de 80% des médicaments sur le marché ont une Valeur (estimation) de logS plus de -4. On remarque que log S de toutes les molécules sont égaux de valeur -4,34 mol/l, valeur négatives, donc la molécule de curcumine est

insolubles quel que soit la nature du milieu, et ceci confirme les résultats obtenus par le logiciel de prédiction de la solubilité.

- La surface totale polaire (TPSA) est liée au potentiel de liaison hydrogène d'une molécule et est un bon prédicteur des propriétés de transport du médicament comme l'absorption intestinale, la biodisponibilité, la pénétration de la barrière hémato-encéphalique, etc [173]. TPSA des molécules (curcumine, Cur -1H, Cur -2H, Cur +1Het Cur +2H) sont entre 93,07 et 99,37, et est bien en dessous de la limite de 140\AA^2 .
- ❖ Le Nombre de liaisons rotatives est un paramètre topologique simple qui mesure la flexibilité moléculaire et est considéré comme un bon descripteur de biodisponibilité orale des médicaments. On remarque que les nombres des liaisons rotatives de toutes les molécules sont les mêmes (égale à 8). Donc, les molécules possèdent une bonne flexibilité.

IV.3.1.2.1 Prédiction de score de la bioactivité

Les scores de bioactivité des composés ont été prédits pour les cibles comme le ligand de GPCR, l'inhibiteur de kinase, l'inhibiteur de protéase, l'inhibiteur de canal ionique, le ligand de récepteur nucléaire et les activités d'inhibiteur d'enzyme. En règle générale, un score de bioactivité supérieur indique que le composé dérivé est biologiquement plus actif. Si le score de bioactivité du composé est supérieure à 0, il est biologiquement plus actif, si les valeurs de bioactivité des composés entre -0.50 et 0.00 sont modérément actives et si le score est inférieur à -0.50, on présume qu'il est inactif [174].

A partir des résultats de tableau IV.3.1, il est clair que les molécules étudiées sont biologiquement actives vis-à-vis NRL, EI.

Tableau IV.3.2: Les résultats des scores de bioactivité prédites par Molinspiration.

	GPCRL	ICM Ion	KI	NRL	EI	PI
Curcumine	-0.06	-0.20	-0.26	0.12	0.08	-0.14
Cur -1H	-0.06	-0.20	-0.26	0.12	0.08	-0.14
Cur -2H	-0.07	-0.22	-0.29	0.07	0.04	-0.11
Cur +1H	-0.06	-0.20	-0.26	0.12	0.08	-0.14
Cur +2H	-0.07	-0.22	-0.29	0.07	0.04	-0.11

GPCRL: GPCR ligand; ICM: Ion Channel Modulator; KI: Kinase Inhibitor; NRL: Nuclear Receptor Ligand. EI: Enzyme inhibitor, PI Protease inhibitor.

a) L'inhibiteur de protéase (IP)

On observe que les valeurs de score de la bioactivité pour l'inhibiteur de protéase des sont modérément actives.

b) Le ligand de GPCR

Le score de bioactivité pour le ligand de GPCR de toutes les molécules étant entre -0,50 et 0, donc on dit que les molécules sont modérément actives.

c) L'inhibiteur de canal ionique

Les molécules (curcumine, Cur-1H, Cur-2H, Cur+1Het Cur +2H) se sont modérément actives car elles ont montré des valeurs dans l'intervalle de -0,50 à 0.

d) L'inhibiteur de kinase

Les résultats de score de bioactivité pour l'inhibiteur de Kinase sont entre -0,50 et 0 donc sont modérément actives

e) Le ligand de récepteur nucléaire

On remarque que les valeurs de score de la bioactivité pour Le ligand de récepteur nucléaire de toutes les molécules sont supérieures à 0, donc les molécules sont biologiquement plus actives.

f) L'inhibiteur d'enzyme





A partir de tableau IV.3.2 on remarque que les résultats de score de la bioactivité pour l'inhibiteur d'enzyme des molécules (curcumine, Cur -1H, Cur -2H, Cur +1Het Cur +2H) sont supérieures à 0 donc sont biologiquement plus actives.

IV.3.1.3 Risques de toxicité

Dans cette partie, on a utilisé le prédicteur de risque de toxicité (**OSIRIS**) pour calculer les différents risques de toxicité qui représenté sur le tableau IV.3.3.

L'analyse de risques de toxicité pour a révélé que la curcumine était non mutagène, non tumorigènes, non irritant et sans effets sur la reproduction des mammifères (Tableau IV.3.3).

Tableau IV.3.3 : Risques de toxicité calculés par Osiris.

	Risques de toxicité			
	MUT	TUMO	IRRI	REP
Curcumine				

MUT: Mutagenique; **TUMO**: Tumorigène; **IRRI**: Irritant; **REP**: Reproductive Effective; **Vert**: pas de Risque de toxicité, **Rouge**: Risque de toxicité, **jaune**: Modérément toxique.

IV.3.1.4 Swiss ADME

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.3.4 : Résultats de logiciel SwissADME.

Composé	MR	GI absorption	BBB Perméation	LogKp (cm/s) Perméation cutanée	Score de biodisponibilité	Log S	Lipinski	PM (g/mol)
Curcumine	102.80	Haute	Non	-6.28	0.55	-3.94	Oui	368.38
Cur -1H	100.91	Haute	Non	-6.27	0.56	-3.93	Oui	367.37
Cur -2H	99.02	Haute	Non	-6.26	0.56	-3.93	Oui	366.36
Cur +1H	104.20	Haute	Non	-6.28	0.55	-3.95	Oui	369.39
Cur +2H	105.59	Haute	Non	-6.29	0.55	-3.95	Oui	370.40

M.R : réactivité molaire (molarrefractivity), **GI abs** : absorption Gastro intestinal (Gastro intestinal absorption), **BBB** :perméation de barrière de cerveau de sang (permeation- Blood brainbarrierpermeation), **Logs** :solubilité aqueuse (water solubility), **PM**: pois moléculaire.

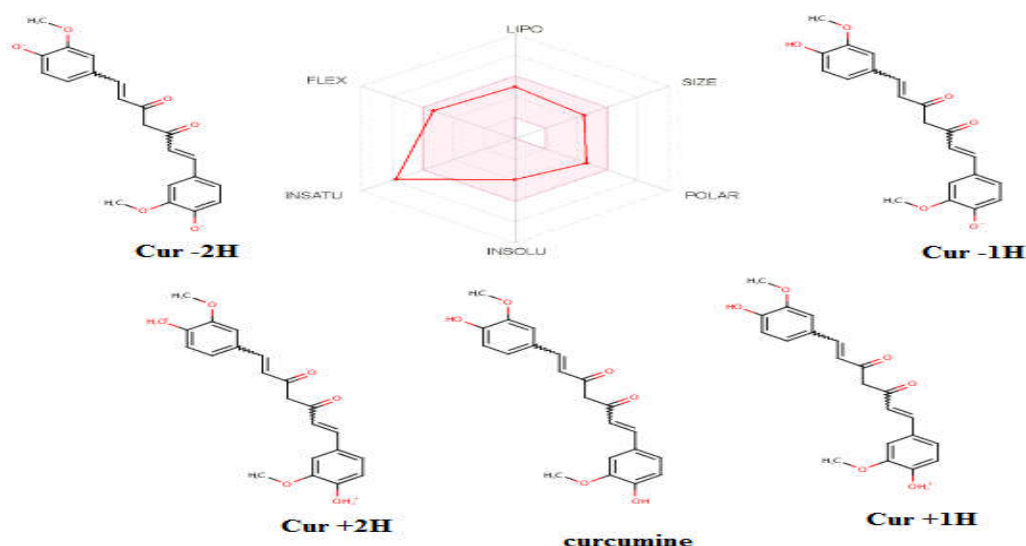


Figure IV.3.6 : Les structures optimisées par le logiciel Swiss ADME.

A partir de tableau IV.3.4, on observe que toutes les molécules a une absorption gastro-intestinale élevée, pas de perméation de BBB et un bon score de biodisponibilité.

Concernant le coefficient de perméabilité cutanée, il est exprimé en unités logarithmiques et une valeur log Kp plus négative correspond à une molécule moins perméable à la peau [175]. On remarque que tous les molécules a une valeur de logKp inférieure a 0, donc on a une mauvaise perméabilité cutané.

IV.3.1.4.1 Règle de 5 de Lipinski

Un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation des composés drug-like est Lipinski avec la règle des 5. Cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés drug-like. D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité :

- ✓ masse moléculaire < 500 Da.
- ✓ $-2 < \text{cLog P} < 5$.
- ✓ accepteurs de liaisons H < 5×2 .
- ✓ donneurs de liaisons H < 5.

La règle des 5 (chiffre 5 qui se répète) a été mise au point à partir des composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité [176].

Selon les résultats de tableau IV.3.4, on constate que toutes les molécules sont jugées en conformité avec "la règle de cinq de Lipinski".

IV.3.2 Conclusion

La molécule de curcumine dans différents états a été jugée en conformité avec "la règle de cinq de Lipinski". Les calculs de molinspiration montrent que la curcumine pourrait être de bon candidat pour interagir avec les différentes cibles enzymatiques (ligand GPCR, modulateur des canaux ioniques, un inhibiteur de kinase, un ligand récepteur nucléaire, inhibiteur de protéase et inhibiteur d'enzyme). Il peut être conclu que la curcumine est une molécule biologiquement importante et possède des propriétés moléculaires souhaitables pour être *candidat médicament*.

Partie 4 : Evaluation, In vitro, in vivo des activités biologiques

Cette partie est consacrée à l'étude de l'activité antibactérienne, antioxydante et l'activité anti-inflammatoire de la curcumine.

IV.4.1 L'étude de l'activité antibactérienne

Dans notre travail, l'activité antibactérienne a été évaluée vis-à-vis quatre types des bactéries, en utilisant la méthode de diffusion sur disque sur milieu de Mueller-Hinton gélosé. Nous avons utilisé deux solvants pour faire la dilution de notre extrait (DMSO et Tween80). Les résultats de test de sensibilité bactérienne de notre extrait de curcuma sont regroupés dans les Tableaux IV.4.1, IV.4.2 et présentés sur les figures IV.4.1, IV.4.2, IV.4.3, IV.4.4. L'action inhibitrice se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné par l'extrait testé.

Tableau IV 4.1 : Résultat de l'activité antibactérienne.

C (mg/ml)	Diamètre d'inhibition (mm)			Ampicilline Ctrl +	DMSO Ctrl -
	Curcumine				
	0,08	0,04	0,02	30	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	16	13	20	0
<i>Serratia</i>	15	18	14	20	0
<i>Bacillus subtilis</i>	16	12	11	27	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0

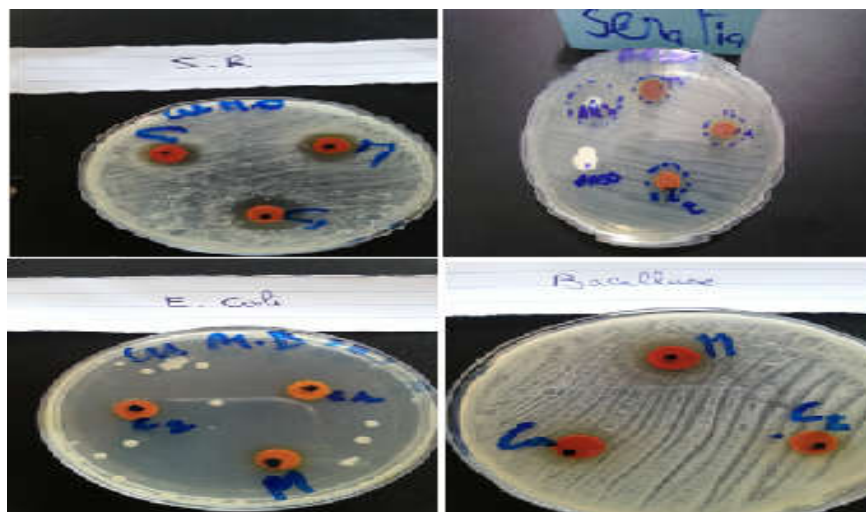


Figure IV.4.1 : Zones d'inhibition d'extrait de curcuma pour différent souches.

L'histogramme suivant résume les résultats obtenus ;

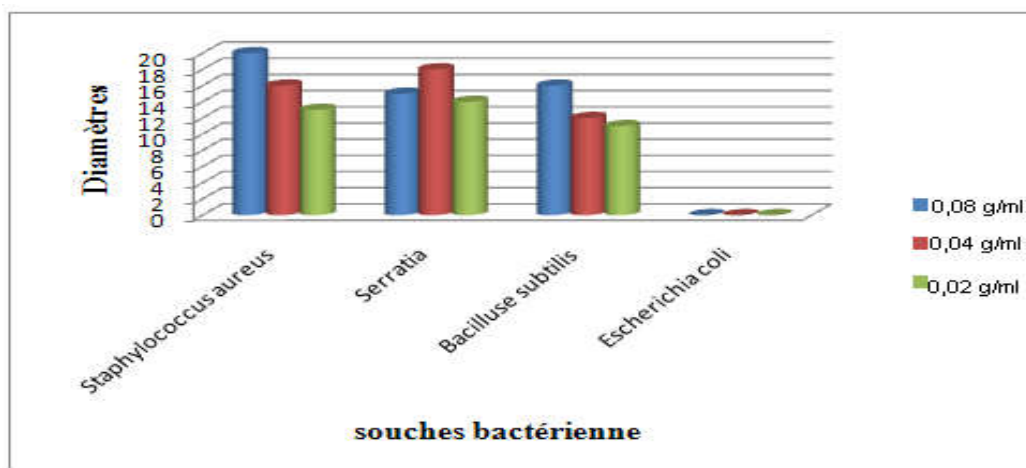


Figure IV.4.2 : Activité antibactérienne des différentes concentrations de l'extrait de curcuma sur les quatre bactéries.

A partir des résultats du test, on a constaté que l'extrait de curcuma n'a présenté aucune activité inhibitrice pour *Escherichia coli* dans toutes les concentrations et même chose pour l'ampicilline.

Les micro-organismes les plus sensibles à notre extrait étaient *Staphylococcus aureus*, à une concentration de 0,08 et 0,04 g/ml dont le diamètre d'inhibition est égal à 20 et 16 mm, et pour la bactérie *Serratia* ; dont la zone d'inhibition est de diamètre 15 et 18 mm pour une concentration 0,08 et 0,02 g/ml, respectivement. On remarque aussi pour la souche *Bacillus subtilis* à une concentration 0,08 g/ml un diamètre d'inhibition est égale à 16 mm.

Lorsqu'on a utilisé le Tween comme solvant, on a obtenu :

Tableau IV.4.2 : Résultat de l'activité antibactérienne.

Concentration d'extrait de curcuma (g/ml)	Diamètre d'inhibition (mm)				
	0,2	0,1	0,05	Ampicilline 30µg	tween
<i>Staphylococcus aureus (S.R)</i>	0	0	0	20	0
<i>Serratia</i>	21	20	18	20	0
<i>Bacillus subtilis</i>	16	0	0	27	0
<i>Escherichia coli (E.coli)</i>	0	0	0	0	0

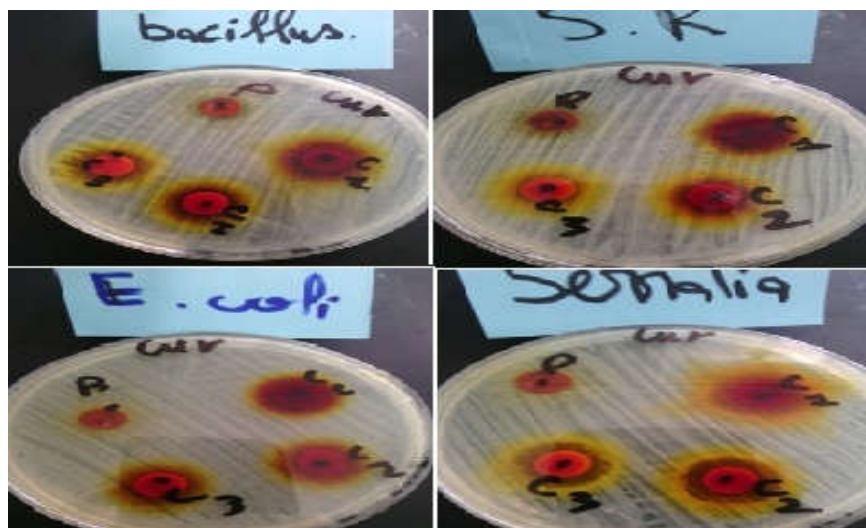


Figure IV.4.3 : Zones d'inhibition d'extrait de curcuma dans tween pour différent souches.

D'après ces résultats, on constate que l'extrait de curcuma dans le tween présente une activité inhibitrice pour la bactérie *Serratia* a une concentration 0,2 /0,1 et 0,05 g/ml dont les diamètres d'inhibition sont 21,20, 18 mm respectivement. et une zone d'inhibition de diamètre 16 mm dans la concentration 0,2 g/ml pour la souche *Bacillus subtilis*. On remarque aussi que l'extrait de curcuma n'a présenté aucune activité inhibitrice pour *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* dans toutes les concentrations.

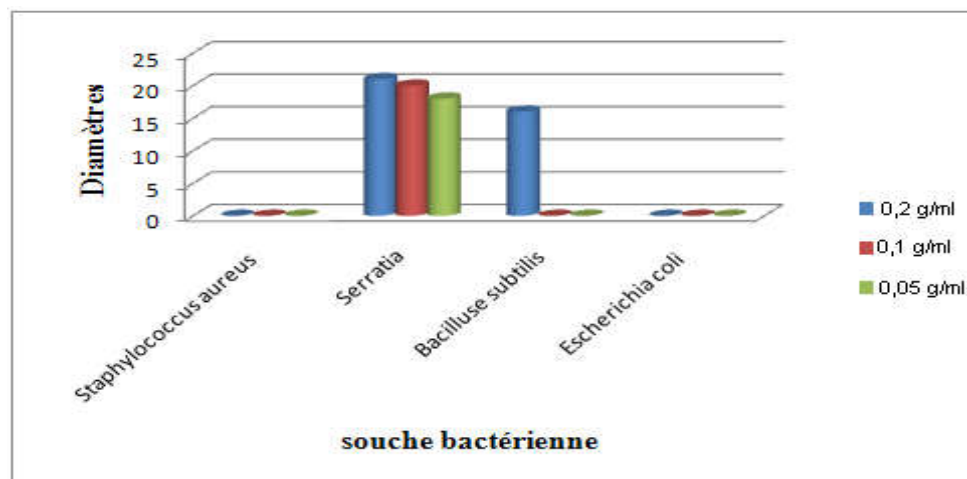


Figure IV.4.4 : Activité antibactérienne des différentes concentrations de l'extrait de curcuma dans tween sur les quatre bactéries

L'échelle de l'estimation de l'activité antimicrobienne est donné par Mutai et al (2009) [177] ; ils ont classé les diamètres de zones d'inhibition (D) de la croissance bactérienne en 5 classes ;

- Très fortement inhibitrice : $D \geq 30\text{mm}$
- Fortement inhibitrice : $21\text{mm} \leq D \leq 29\text{mm}$

- Modérément inhibitrice ; $16\text{mm} \leq D \leq 20\text{mm}$
- Légèrement inhibitrice : $11\text{mm} \leq D \leq 16\text{mm}$
- Non inhibitrice : $D < 10$

A partir de cet échelle, on constate que l'activité antibactérienne de notre extrait de curcuma est modérément inhibitrice ($21\text{mm} \leq D \leq 29\text{mm}$).

IV.4.2 Détermination de l'activité antioxydante in vitro

IV.4.2.1 Introduction

Les antioxydants sont des molécules qui, lorsqu'elles sont présentes à faibles concentrations par rapport aux substrats oxydables, retardent ou stoppent le processus d'oxydation. La capacité antioxydante de molécules peut être évaluée soit de façon *in vivo*, sur des organismes vivants, soit de manière *in vitro*, en utilisant des tests qui miment le phénomène physiologique.

La plupart des méthodes de mesure de l'activité antioxydante sont basées sur l'utilisation de systèmes générant des radicaux très variés. Ce sont principalement des méthodes dites "d'inhibition" dans les quelles une espèce chimique capable de générer des radicaux libres est utilisée avec une substance capable de détecter ces espèces. L'échantillon dont on souhaite mesurer le pouvoir antioxydant est capable d'inhiber la génération des radicaux. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation, il n'existe pas de méthode unique qui permettrait de refléter le profil antioxydant d'un échantillon. C'est pourquoi, on effectue différents tests de mesure du pouvoir antioxydant. L'un des objectifs dans ce travail a consisté à apprécier l'activité antioxydante d'extrait de curcuma avec trois techniques :

IV.4.2.2 L'essai de piégeage du radical DPPH

Dans cette étude, la méthode par le DPPH est choisie pour évaluer l'activité antioxydante car elle est reconnue comme étant simple, rapide et efficace en raison de la grande stabilité du radical DPPH [178].

Par des dilutions en cascade des différents composés à tester, ainsi que la substance de référence (acide gallique), nous obtenons une gamme de concentrations. Pour chacune d'elles nous mesurons les densités optiques à 517 nm et, les valeurs obtenues permettent de tracer des courbes à partir des quelles nous pouvons déterminer le % de DPPH restant et la valeur de l' IC_{50} .

L'activité antioxydante est déterminée par la diminution de l'absorbance d'une solution alcoolique de DPPH, à 517 nm, en fonction des concentrations de l'antioxydant ajouté (**Figure IV.4.5**) cette diminution est due à sa réduction à une forme non radicalaire DPPH-H, par les antioxydants (AH) donateurs d'hydrogènes présents dans la molécule ou par une autre espèce radicalaire comme le montre l'équation suivante [179,180] :

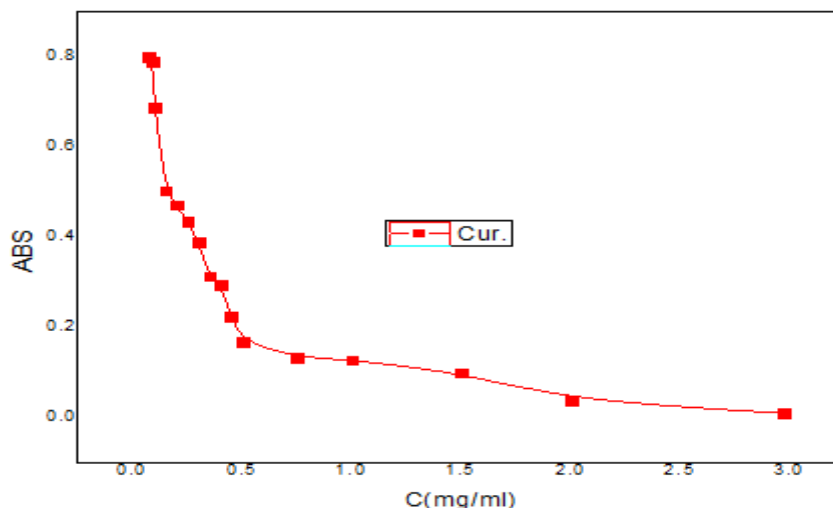


Figure IV.4.5: Réduction de l'absorbance de la curcumine testée en fonction des concentrations.

Ces résultats obtenus de l'absorbance en fonction des concentrations, nous permettent de calculer le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration (IC%) selon ;

$$\text{Activité Antiradicalaire (\%)} = [(A_c - A_t) / A_c] \times 100 \quad (\text{IV.4.1})$$

La figure suivante (IV.4.6) rapporte les pourcentages d'inhibition obtenus en fonction des différentes concentrations utilisées de la curcumine et en acide gallique. La figure IV.4.7 montre les pourcentages de l'effet de piégeage du composé testé ainsi que celle du l'acide gallique. La curcumine capables de piéger les radicaux libres DPPH.

Quand la concentration des composés étudiés augmentent dans le milieu réactionnel, le pourcentage d'inhibition augmente proportionnellement jusqu'à arriver à un plateau qui correspond à l'inhibition presque totale du DPPH• présent dans ce milieu. La curcumine a montré un pouvoir de piégeage du radical DPPH très important avec un pourcentage d'inhibition élevé à de faibles concentrations. Une concentration de 2.825mg/ml de la curcumine produit un pourcentage d'inhibition de (IC= 99.1%), par contre une concentration de 1.6mg/ml de l'acide gallique produit un pourcentage d'inhibition de (IC_{acide gallique}= 92,6%).

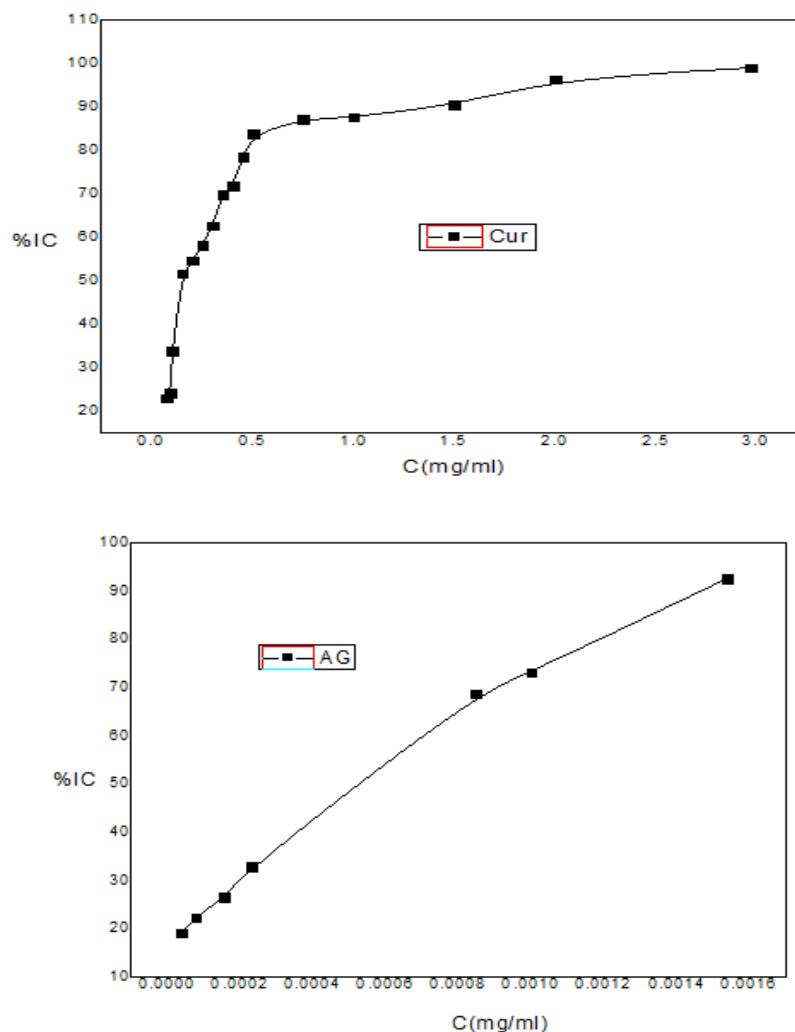


Figure IV.4.6: Activité anti-radicalaire en pourcentage (IC%) de la curcumine et de standard, acide gallique.

IV.4.2.3 Détermination des IC_{50}

La capacité antioxydante de nos différents composés est déterminée à partir des IC_{50} , paramètres couramment utilisés pour mesurer l'activité antioxydante. L' IC_{50} a été défini comme la quantité d'antioxydant nécessaire de diminuer la concentration de radicaux DPPH initiale de 50% (IC_{50}). Une valeur faible d' IC_{50} correspond à une activité antioxydante plus élevée de composé [181].

Tous les IC_{50} sont calculés à partir de la partie linéaire des courbes de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des différents composés à tester avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,95 ($R^2 > 0,95$).

Les figures IV.4.7- IV.4.8 représentent les valeurs des concentrations responsables de 50% de l'activité de piégeage du radical le DPPH• (IC_{50}) de la curcumine et de l'acide gallique (Référence ou standards).

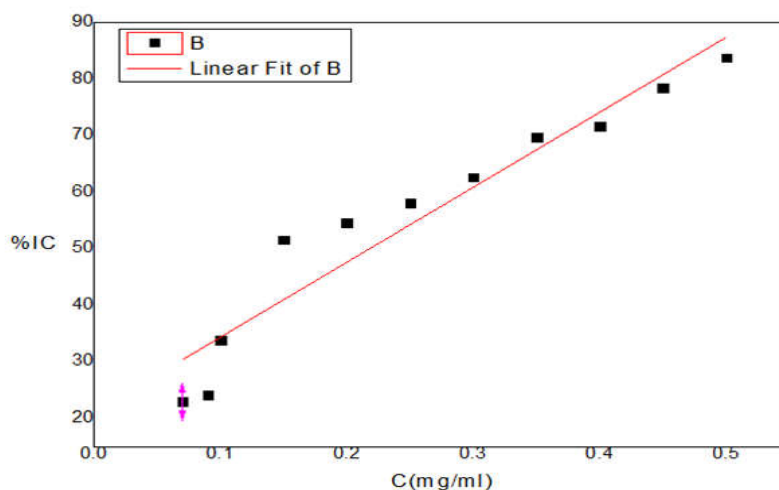


Figure IV.4.7 : Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées pour la curcumine.

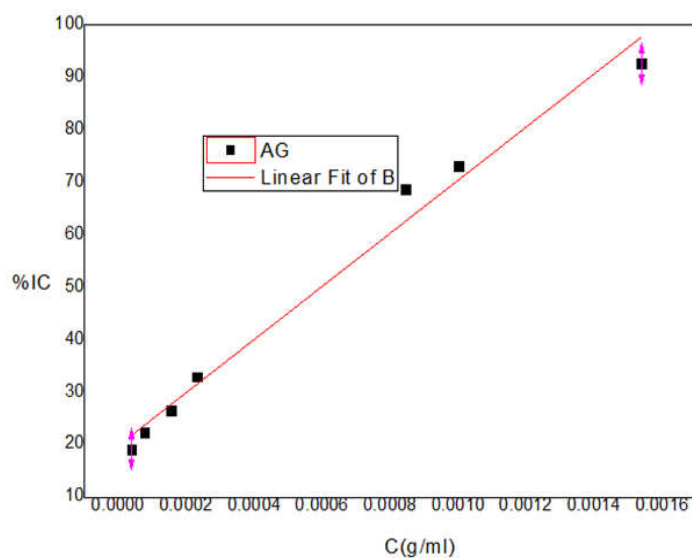


Figure IV.4.8 : Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées pour l'acide gallique.

Les paramètres des équations de calculs des valeurs des IC_{50} trouvées pour tous les composés testés sont représentés dans le tableau **IV.4.3 (voir l'annexe)** et dans la Figure **IV.4.9** sous forme d'histogrammes de comparaison:

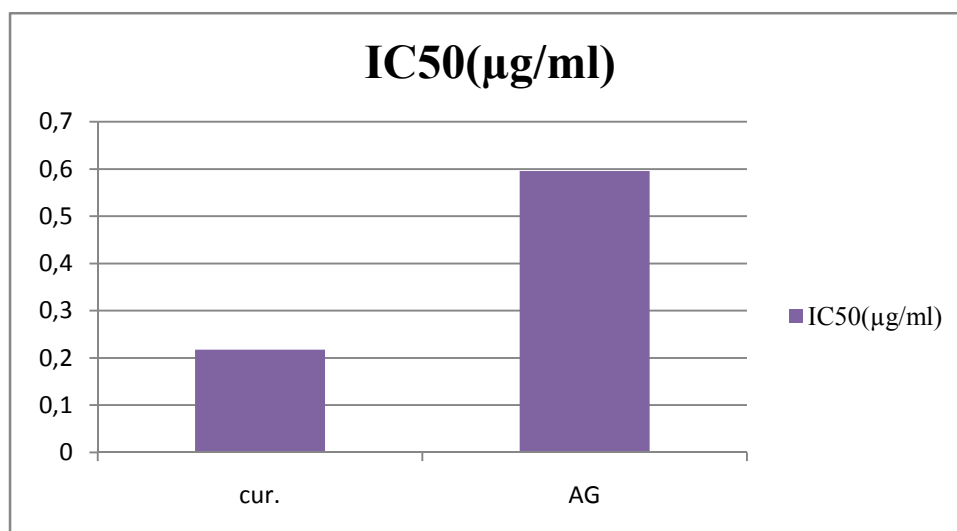


Figure IV.4.9 : Histogramme des valeurs des concentrations inhibitrices IC50 des différents composés en µg/mL.

De ces résultats, nous pouvons déduire que la réduction de 50% du DPPH a été atteinte pour tous les produits testés. Pour cette raison, comme le montre le Tableau IV.4.3, la valeur d'IC50 de la curcumine et l'acide gallique était $0.2175769\mu\text{g/ml}$ et $0.5959222\mu\text{g/ml}$, respectivement. Il apparaît que la curcumine présente l'activité antioxydante la plus élevée à celle de l'acide gallique. Ceci a révélé la haute capacité de piégeage de DPPH de la curcumine.

IV.4.2.4 Conclusion

Etant donné la nature multiple de l'activité antioxydante, nous avons cherché à rationaliser les résultats antioxydantes à travers des tests d'activité piègeur des radicaux libres DPPH•. La curcumine a montré un excellent pouvoir inhibiteur du radical DPPH, elle est mieux que l'acide gallique. Ces résultats sont très prometteurs, surtout qu'ils ont dépassé largement le seuil marqué par l'acide gallique.

IV.4.3 Evaluation de L'activité anti-inflammatoire in vivo

L'inflammation aiguë est caractérisée par des symptômes classiques, comme la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème de la patte est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistique comme la carragénine. L'œdème de la patte induit par la carragenine est une méthode largement utilisée pour étudier le processus inflammatoire de la peau, ainsi qu'identifier les agents anti- inflammatoires qui pourraient être utiles dans le traitement des troubles de la peau, et dans la recherche d'extraits et des composés anti-inflammatoires qui agissent à différents niveaux [182].

Les résultats obtenus par cette étude de l'activité anti-inflammatoire présentée dans le tableau IV.4.4.

Tableau IV.4.4 : Les résultats des volumes de l'œdème.

Temps	La patte à l'état naturel	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Témoin	2,2196	2,2251	2,2261	2,2236	2,2290	2,2285
Curcumine	2,2185	2,2239	2,2235	2,2220	2,2240	2,2222
Diclofénac	2,2191	2,2238	2,2233	2,2223	2,2197	2,2232

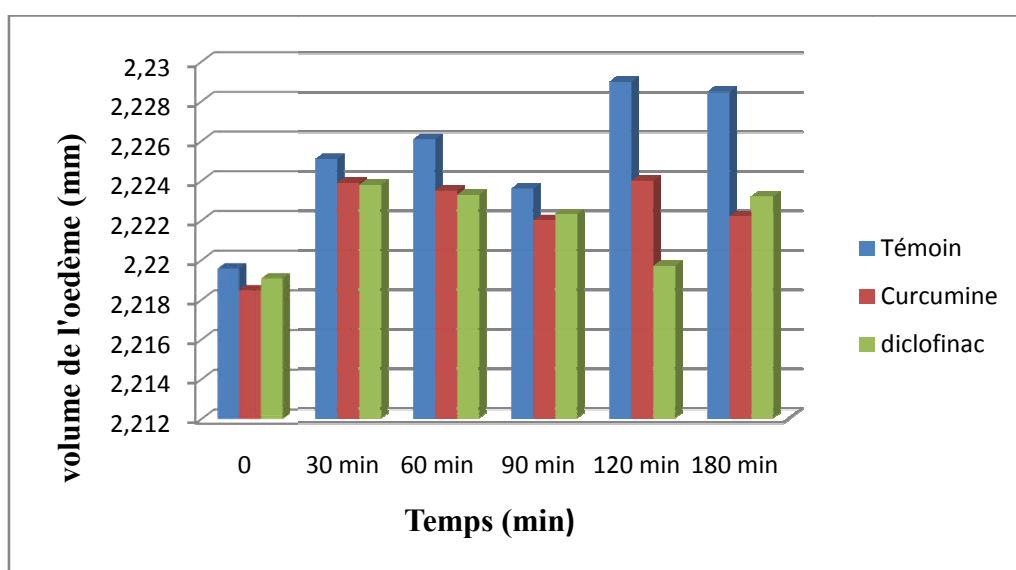


Figure IV.4.10 : Volumes de l'œdème de témoin, curcumine et diclofinac en fonction de temps.

A partir des résultats du tableau IV.4.4 et figure IV.4.10, on remarque que la curcumine, administrée par voie orale chez les souris, provoque une diminution de volume d'œdème dans les dernières heures. On remarque aussi une petite différence entre la curcumine et diclofinac qui est comme anti-inflammatoire de référence.

IV.4.3.1 Détermination de pourcentage d'inhibition

Le tableau IV.4.5 représente des résultats de pourcentage d'inhibition:

Tableau IV.4.5 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème

Temps	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Curcumine	7,27 %	23,07%	12,5 %	41,4%	58,4%
Diclofénac	14,54%	35,38%	20%	93,6%	53,93%

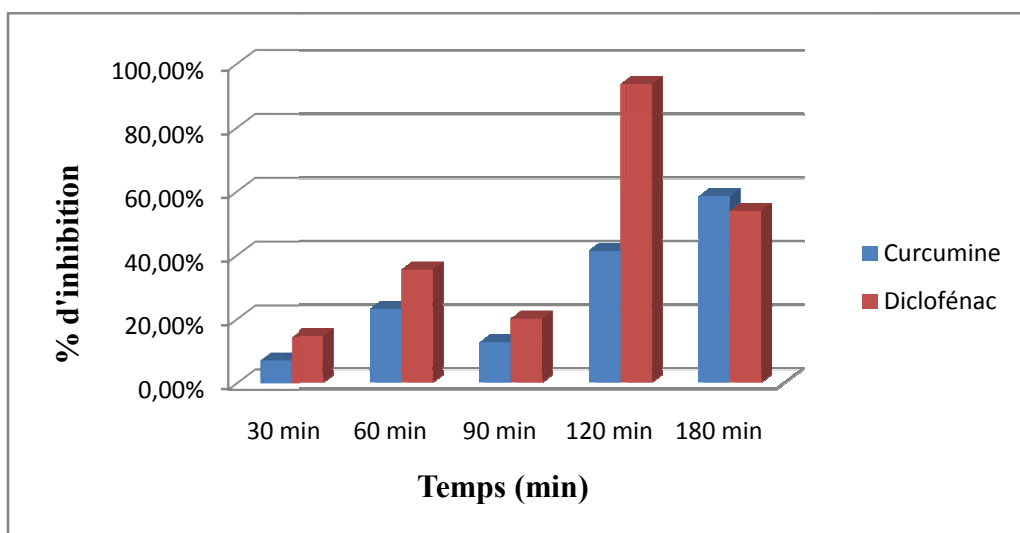


Figure IV.4.11 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes des souris, induit après les traitements lors du test de l'activité antioedémateuse de l'extrait de curcuma.

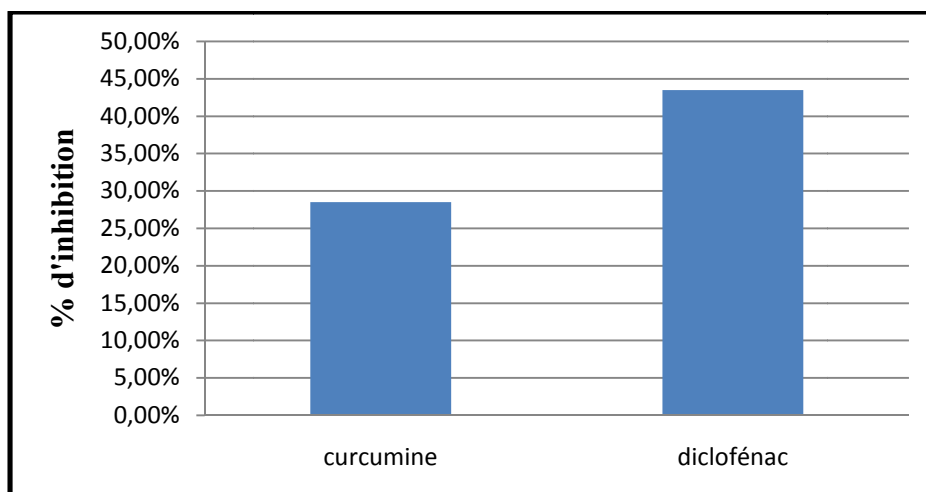


Figure IV.4.12 : Comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème entre la curcumine et diclofénac

Selon la figure IV.4.11, IV.4.12 on observe que le pourcentage d'inhibition de la curcumine et diclofénac était 28,52%, 43,49%, respectivement.

Les résultats obtenus à l'issu de test anti-inflammatoire montre que l'extrait de curcuma (curcumine), réduisent de façon appréciable l'œdème induit par la carragénine. L'inhibition de l'œdème de l'extrait de curcuma est comparable, à celle de diclofénac. Donc on constat que la curcumine présente une activité anti-inflammatoire à celle de diclofénac.

IV.4.4 Conclusion

Les résultats de l'activité antibactérienne montre que l'extrait de curcuma est un pouvoir antibactérien modérément inhibitrice ($21\text{mm} \leq D \leq 29\text{mm}$). La curcumine a montré un excellent pouvoir inhibiteur du radical DPPH, elle est mieux que l'acide gallique.

L'effet anti-inflammatoire de curcumine a été évalué dans le présent travail. Les résultats obtenus montrent que la curcumine possède une activité anti-inflammatoire. En effet, lors du test d'inhibition du développement de l'œdème de la patte induit par la carragénine chez la souris permet de conclure que la curcumine possède un effet anti-inflammatoire significativement à celui de diclofénac. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de curcuma montre que cette plante possède un pouvoir pharmacologique, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Conclusion générale

L'objectif des travaux présentés dans ce mémoire est, l'extraction de curcumine de curcuma, l'étude comparatif entre deux méthodes d'extraction, extraction par macération à froide qui dit conventionnelle et l'extraction assisté par micro-onde qui dit nouvelle, l'étude théorique des propriétés caractéristique de curcumine par une méthode de calcul théorique usuelle dans le monde de la modélisation moléculaire (la DFT), la prédiction des propriétés biologique de cette molécule par les méthodes de la relation quantitative structure activité (QSAR) et enfin, l'évaluation in vitro, in vivo des activité biologique (l'activité antibactérienne, antioxydant et anti-inflammatoire).

L'extrait de curcuma longa L, présenté sous forme pate marron orange, a été obtenu avec des rendements convenables par les deux techniques d'extraction, mais l'extraction assisté par micro-onde donne un meilleur résultat par rapport au d'autre procédé, Ceci confirme l'avantage de cette technique que ce soit de coté rendement élevé, durée coutre et aussi de coté environnementale.

La curcumine a été identifiée par des techniques de caractérisation usuelles, à savoir la détermination de son point de fusion, et d'autre part, par sa caractérisation par la spectroscopie IR, UV. Nous avons constaté que la température de fusion trouvée, est identique à celle donnée par littérature, elle est entre 182 et 184°C. On a aussi essayée de voir la solubilité de notre extrait dans des solvants couramment utilisés, on a trouvé que la curcumine est soluble dans les solvants organiques polaires et insoluble dans les solvants apolaires et aussi dans l'eau. Le spectre IR expérimental obtenu est conforme au spectre IR théorique de cette molécule. L'analyse par l'UV-vis, a été utilisé en analyse qualitative pour avoir les bandes d'absorption caractéristiques, et en analyse quantitative pour calculer le coefficient d'extinction molaire ($\epsilon = 6620 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}$).

A l'aide du logiciel GAUSSIAN 09 avec la fonction hybride BLY3P et la base 6-31 G (d, p), nous avons tout d'abord optimisé les structures de molécule de curcumine dans la phase gazeuse, aqueuse, à 37°C, molécules protoné (+1H, +2H) et molécules déprotoné (-1H,-2H). On a fait une étude géométrique pour déterminer les longueurs de liaison et les angles, sur cette molécule dans différents cas, on a trouvé que la protonation/déprotonation a influé considérablement la géométrie de la curcumine. Par contre l'effet de la température et de solvant est faible.

Les résultats de moment dipolaire montre que la molécule monodéprotoné (-1H) est la plus polaire.

Selon les résultats des indices de réactivité, on a constaté que la molécule Cur -1H est la molécule la moins stable et plus réactive.

Le calcul de l'énergie HOMO indique que les molécules Cur -1H et Cur -2H sont plus réactive que les autres, tandis que la plus petite énergie LUMO indique la plus grande affinité pour les électrons, représenté par Cur +1H.

Dans ce travail nous avons réalisé aussi une étude théorique des propriétés QSAR de la curcumine. On a utilisé des logiciels spécifiques (Onlines). A partir des résultats de ces logiciels, on a conclu que la molécule de curcumine dans différents état a été jugée en

Conclusion générale

conformité avec "la règle de cinq de Lipinski". Les calculs de molinspiration montrent que la curcumine pourrait être de bon candidat pour interagir avec les différentes cibles enzymatiques (ligand GPCR, modulateur des canaux ioniques, un inhibiteur de kinase, un ligand récepteur nucléaire, inhibiteur de protéase et inhibiteur d'enzyme). Le prédicteur de risque de toxicité (**OSIRIS**) a révélé que la curcumine était non mutagène, non tumorigènes, non irritant et sans effets sur la reproduction des mammifères. Il peut être conclu que la curcumine est une molécule biologiquement importante et possède des propriétés moléculaires souhaitables pour être candidat médicament.

L'évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis les bactéries, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Serratia* montre que la curcumine a un pouvoir antibactérien modérément inhibiteur entre 16mm et 20mm. Les résultats de l'activité antioxydante montrent que la curcumine est un excellent inhibiteur du radical DPPH, elle est mieux que l'acide gallique. Il a un IC50 de, 0.2175769 ($\mu\text{g/ml}$).

L'effet anti-inflammatoire de curcumine a été évalué dans le présent travail. Les résultats obtenus montrent que la curcumine possède une activité anti-inflammatoire remarquable. En effet, lors du test d'inhibition du développement de l'œdème de la patte induit par la carragénine chez la souris permet de conclure que la curcumine possède un effet anti-inflammatoire significativement à celui de diclofénac de pourcentage d'inhibition est 28,52%.

Quant aux perspectives de ce travail, elles peuvent s'articuler autour des points suivants:

- Il est très intéressant de faire une optimisation des conditions de travail.
- Caractérisation du produit obtenu par d'autres techniques telles que la RMN, DRX.
- Synthétiser des complexes à partir de ce ligand.
- Etude par DFT de l'effet des solvants polaire et apolaire.
- Etude par DFT de l'effet de différentes températures.
- Etudier l'efficacité de la curcumine comme agent inhibiteur de corrosion.

Références bibliographiques

- [1] Jiofack T., Fokunang C., Guedje N., Kemeuze V., Fongnzossie E., Nkongmeneck BA., Mapongmetsem PM., Tsabang N. Ethnobotanical uses of medicinals plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2 (3): 60-79, **2010**.
- [2] Ma W. G., Tan R. X., Fuzzati N., Li Q. S., Wolfender J. L., Hostettmann K. Natural occurring and synthetic polyne glycosides. *Phytochemistry*, 45(2): 411- 415, **1997**.
- [3] Ameenah G. F., Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow *Molecular Aspects of Medicine*, 27:1-93, **2006**.
- [4] Sikha A., Harini A., Hegde Prakash L. Pharmacological activities of wild turmeric (*Curcuma aromatica* Salisb). A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* ; 3(5): 01- 04, **2015**.
- [5] Huet M., Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter En prévention du cancer ou en complément des traitements? *Hegel* ; 3 (4): 268-281, **2013**.
- [6] Fouché J. G., Marquet A. Et Hambuckers A. Les plantes médicinales, de la plantes aux médicaments. *Observatoire du monde des plantes Sart-Tilman* ,**2000**.
- [7] Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D. et Guo Z. Places des Plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, 64 (2) : 159-164, **1986**
- [8] Elqaj M., Ahami A. et Belghyti D. La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. *Journal scientifique, ressources naturelles et antibiotiques . Maroc*, **2007**.
- [9] Paris M. & Hurabielle M. *Abrégé de matière médicale Pharmacognosie*. Tome 1 Ed. Masson Paris, **1980**.
- [10] Bahorun T. Substance naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *AMAS. Food and agricultural research council. Réduit Mauritius*, **1997**.
- [11] Broad. Scientific correspondence . spectrum antimycotic drug for the treatment of ringworm infection in human beings. *85(1),30-34*, **2003** .
- [12] Svoboda K.P. et Hampson J.B. Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic plants : antibacterial ,antioxydant , anti-inflammatory and other related

Références bibliographiques

- pharmacological activities .plant biology department ,SAC Auchincruive ,Ayr,Scotland ,UK ,KA6 5HW,**1999**.
- [13] Narayana K.R. , Reddy M.S. , chaluvadi M.R. et Krishna D.R. Bioflavonoids classification ,pharmacological, Biochemical Effects and therapeutic Potential. Indian journal of pharmacology, 33,2-16,**2001**.
- [14] Amjad Hossain M. Neem seed oil :Bangladesh. Exemples of the development of Pharmaceutical products from Medicinal plants ,Bangladesh council of scientific and Industrial Research (BCSIR) ,10,59-63,**2005**.
- [15] Lee K.W. ,Kim Y.J. Lee H .J. , Lee C.Y., Cocoa Has More Phenolic phytochemicals and a Higher antioxidant Capacity than Teas and Red Wine .J.Agric, Food Chem ,51,7292-7295,**2003** .
- [16] Dastidar S.G.,Manna A,Kumar K.A., Mazumdar K. ,Dutta N.K., Chakrabatary A.N,Motohashi N .et Shirataki Y. Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones .International Journal of Antimicrobial Agents .23,99-102,**2004**.
- [17] Porter N , Essential oils and their production .Crop and Food Research .Number 39,**2001**.
- [18] Smallfield B., introduction to growing herbs for essential oils, medicinal and culinary purposes . Corp and Food Research .Number 45, 4p, **2001**.
- [19] Delaveau P. les epices .Histoire , description et usage des différents épices , aromates et condiments. Albin Michel Editeur .372 p ,**1987** .
- [20] Frantisek, S.,Vaclav T. Plantes médicinales atlas illustré : Ed Grund Paris (5p), **1992**.
- [21] Pandian Bothi Raja, Mathur Gopalakrishnan Sethuraman, Materials letters 62113-116,**2008**.
- [22] Abdel-Gaber, A.M., Abd-El-Nabey, B.A., Sidahmed, I.M., El-Zayady, A.M., Saadawy, M.Corros. Sci. 482765–2779,**2006**.
- [23] Loto, C. A., Mater. Environ. Sci. 2 (4) 335,**2011**
- [24] Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments.Paris : Albin Michel, p.130-136,**1987**.
- [25] Penso G. Les plantes médicinales dans l’art et l’histoire. Paris : Roger Da Costa ed, **1986**.
- [26] Perry M.-C. Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales.Mémoire : Chimie : Montréal : **2008**.
- [27] Dymock .W. Pharmacographia indica, a history of the principal drugs of vegetable

Références bibliographiques

- origin.Vol.1. Londres : Kegan Paul, Trench, Trüber & Co,-624 p**1890**.
- [28] Girre L. La médecine par les plantes à travers les âges. Rennes : Ouest France, 187, p, **1981**.
- [29] Anil K., Jyotsna D., Anup S . A review on spice of life curcuma longa (turmeric). International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. Volume: 2. ISSN 0976-4550:372,**2011**.
- [30] Shishodia S., Sethi G., Aggarwal BB.Curcumin: getting back to the roots.Ann N Y Acad Sci. Nov;1056:206-17,**2005**.
- [31] Cheikh Ali Z. THÈSE doctorat. Études chimiques et biologiques d'Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) et de la curcumine. Université Paris-Sud.p 46,**2012**.
- [32] Boullard B., Dictionnaire des plantes médicinales du monde: Estem : 174.Chem Res toxicol 16:1642-51,**2001**.
- [33] Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D.Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins.Wageningen , Pays-Bas : PROTA,-238p,**2005**.
- [34] Shiyou Li., Wei Yuan., Guangrui Deng., Ping Wang., Peiying Yang ., Bharat B. Aggarwal ; Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (Curcuma longa L.) Pharmaceutical Crops, , 2 : 28-54,**2011**.
- [35] Shahide N., Valeurs thérapeutique de curcuma. Laboratoire phytomisan France, **2016**
- [36] Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D. Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen. Pays-Bas : PROTA : 238,**2005**.
- [37] Christelle H. le curcuma de l'épice au médicament. Thèse doctorat université Henri Poincare Nancy: 17.18., **2010**.
- [38] Dohare P., Garg U., - Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. BMC Complement Altern Med: 8-55,**2008**.
- [39] Kowluru R.A.A., Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. Nutr Metab (Lond).4: 8,**2007**.
- [40] Kim JE .,AR,Chang HY. , Han SY. ,Kim BS. , Choi JS. InVitro peroxy nitrite scavenging activity of diarylheptanoids from curcuma longa. Phytother Res ;17(5) :481-4,**2003** .
- [41] Sreekanth KS.,Sabu MC.,Varghese L. , Manesh C. ,Kuttan G. ,Kuttan R. Antioxidant activity of Smoke Shield in-vitro and in-vivo . J Pharm Pharmacol ;55 (6) :847-53,**2003**.
- [42] Iqbal M. , Sharma SD. , Okazaki Y. , Fujisawa M. , Okada S. , Dietary

- supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase metabolizing enzymes in ddy male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity . *Pharmacol Toxicol* ;92(1) : 33-8 ,**2003**.
- [43] Iqbal M ., Okazaki Y., Okada S. .In-vitro curcumin modulates ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA) and hydrogen peroxide induced peroxidation of microsomal membrane lipids and DNA damage .*Teratog Carcinog Mutagen* ; suppl 1 : 151-60,**2003** .
- [44] Salh B.,Assi K. ,Templeman V.,Parhar K.,Owen D. ,Gomezmunoz A. ,Jacobson K.,Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis.*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* ;285(1) :G235-43,**2003**.
- [45] Tyagi P. ,Singh M. ,Kumari H. , Kumari A. ,Mukhopadhyay K. ,Bactericidal Activity of curcumin I is Associated with damaging of bacterial membrane . *Plos ONE* . Mar 26 ;10(3) : e0121313,**2015**.
- [46] Mun S-H., Kim S-B., Kong R. ,Choi J-G. , Kim Y-C. ,Shin D-W., et al .Curcumin Reverse Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* ,*Molecules* . Nov 10 ;19(11) :18283-95, **2014**.
- [47] De R. , Kundu P. ,Swarnakar S. ,Ramamurthy T. , Chowdhury A. , Nair GB. , et al.Antimicrobial activity of curcumin against helicobacter pylori isolates from india and during infections in mice .*Antimicrob agents chemother* . Apr ;53(4) :1592-7 ,**2009**.
- [48] Jack Breuil. ,Narayanan A. et coll. Curcumin inhibits Rift valley fever virus replication in human cells. *J Biol Chem.*, ; publication avancée en ligne le 30 juillet,**2012**
- [49] Upendra R. S., Khandelwal P., and A. H. M. Reddy, “Turmeric powder (*Curcuma longa* Linn.) as an antifungal agent in plant tissue culture studies,” *International Journal of Engineering Science*, vol. 3, no. 11, pp. 7899–7904, **2011** .
- [50] Ungphaiboon S., Supavita T., Singchangchai P., Sungkarak S., Rattanasuwan P., and Itharat A., “Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients,” *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, vol. 27, no. 2, pp. 269–578, **2005**.
- [51] Kim M.-K., Choi G.-J., and Lee H.-S., “Fungicidal property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in a greenhouse,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 51, no. 6, pp. 1578–1581, **2003**.
- [52] Chowdhury H., Banerjee T., and Walia S., In vitro screening of *Curcuma longa* L and its derivatives as antifungal agents against *Helminthosporium oryzae* and *Fusarium*

- solani,” Pesticide Research Journal, vol. 20, no. 1, pp. 6–9, **2008**.
- [53] Aggarwal BB., Bhattid, Ichikawa H., Ahn KS., SETHI G., Sandur SK., et al. Curcumin–biological and medicinal properties. Turmeric: the genus *Curcuma*. Taylor and Francis Group. p. 297–368, **2006**.
- [54] Arun N., Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods for Human Nutri*; 57: 41-52, **2002**.
- [55] Sajithlal GB., Chittra P., Chandrakesan G. Effect of Curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol*; 56: 1607 – 1614, **1998** .
- [56] Lekshmi PC., Arimboor R., Indulekha PS., Menon AN. Turmeric (*Curcuma longa* L.) volatile oil inhibits key enzymes linked to type 2 diabetes. *Int J Food Sci Nutr*. Nov;63(7):832-4, **2012**.
- [57] Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Mimaki Y., Kuroda M., Sashida Y., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K., Kitahara M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. Feb 23;53(4):959-63, **2005**.
- [58] Fouda, A.S. and Elattar, K.M. Curcumin Derivatives as Green Corrosion Inhibitors for α -Brass in Nitric Acid Solution. *Journal of Materials Engineering and Performance*, **21**, 2354-2362, **2012**.
- [59] Elmsellema, H., Youssouf M.H., Aounitia A., Ben Haddab T., Chetouania, A. and Hammouti B. Adsorption and Inhibition Effect of Curcumin on Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 87, 744-753, **2014**.
- [60] Abdul Halim A., Abu Bakar F., Abidin N.Z., Awang M., Wahab I. and Ithnin A. Effect of the Acidic Food Flavors and Turmeric towards Aluminium Leachability. *Australian Journal Basic Applied Science*, 5, 597-601, **2011**.
- [61] Rajendran S., Duraiselvi K., Prabhakar P., Pandiarajan M., Tamilmalar M. and Joseph Rathish R. Corrosion Resistance of Commercial Aluminum in Simulated Concrete Pore Solution in Presence of Curcumin Extract. *European Chemical Bulletin*, **2**, 850-854, **2013**
- [62] Johnsirani V., Sathiyabama J., Rajendran S. and Nagalakshmi R. Curcumin Dye as Corrosion Inhibitor for Carbon Steel in Sea Water. *European Chemical Bulletin*, **2**, 401-406, **2013**.

Références bibliographiques

- [63] Elmsellem H., H.Youssouf M., Aouniti A., Ben Hadda T., Chetouani A., and Hammouti B. Received April 16, Adsorption and Inhibition Effect of Curcumin on Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid. Russian Journal of Applied Chemistry, 6, pp. 744–753, **2014**
- [64] Michel T. : Nouvelles méthodologies d'extraction, de fractionnement et d'identification : application aux molécules bioactives de l'argousier (Hippophae rhamnoides). Alimentation et Nutrition. Université d'Orléans, **2011**.
- [65] Luque de Castro M.D. , Garcia-Ayuso, L.E. Soxhlet extraction of solid materials : an Outdated technique with a promising innovative future, Analytica Chimica Acta 369, 1- 10, **1998**.
- [66] Fasty D. Ma bible des huiles essentielles. Leduc Editions. P :20 , **2007**.
- [67] Franchomme P., Péroël D. L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Roger Jallois éditeur. Limoges. P:445, **1990**.
- [68] Clevenger J. F., Apparatus for volatile oil determination, Description of New Type". American Perfumer & Essential Oil Review, pp : 467-503, **1928**.
- [69] El Haib A. Valoriastion de terpenes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques .these université de Toulouse . p 9-10, **2011**
- [70] Bekhechi C. ,Abdelouahid D. ,les huiles essentielles, office des publications universitaires ,place centrale-Ben Aknon-ALGER ,2^{ème} réimpression, p 41- 42 , **2014**.
- [71] Chaintreau A. , Joulain D. , Marin C., Schmidt CO, VEY M. GC-MS .quantitation of fragrance compounds suspected to cause skin reaction . J Agric Food chem ;vol 51p 398-403, **2003**.
- [72] Leybros J., Frémeaux P. Extraction solide-liquide aspects théoriques .Techniques de l'ingénieur . Génie des procédés , **1990**.
- [73] Dibert K., Cros E. Solvent extraction of oil and chlorogenic acide from green coffee Part II : Kinetic data . journal of Food Engineering .10(3) :199-214, **1989**.
- [74] Spigno G., Tramelli L., De Faveri D. M. Effects of extraction time, temperature and solvent on concentration and antioxidant activity of grape marc phenolics. Journal of Food Engineering, 81: 200-208, **2007**.
- [75] Budic-Letoc I., Lovric T., Pezo I., Klujuzuric J.G. Study of dynamics of polyphenol extraction during traditional and advanced maceration processes of the babic grape variety. Food Technology and Biotechnology, 43(1): 47-53, **2005**.

Références bibliographiques

- [76] AL-Bandak G., Oreopoulou V. Antioxidant properties and composition of *Majorana syriaca* extracts. *European Journal of Lipid science and technology*, 109 (3): 247-255, **2007**.
- [77] Ecribano B., Santos B. Polyphenols extraction from foods. In *Methods in polyphenol analysis*. Royal Society of Chemistry. Thomas Graham House, Science, **2003**.
- [78] Macleod J.L., Troconis N.G. Volatile flavour components of mango fruit. *Phytochemistry*, 21: 2523-2526, **1982**
- [79] Kok M.F., Yong F.M., Lim G. Rapid extraction method for reproducible analysis of aroma volatiles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 35: 779-781, **1987**.
- [80] Nicolas V. Contribution chimique à la définition de la qualité : exemples des spiritueux de myrte (*Myrtus communis* L.) et de cédrat (*Citrus medica* L.). Thèse de doctorat en chimie. Université de Corse-pascal Paoli. 252 p, **2012**.
- [81] Cardenas-Toro F.P., Alcazar-Alay S.C., Coutinho J.P., Godoy H.T., Forster-Carneiro T.F., A.Meireles M.A. Pressurized liquid extraction and low-pressure solvent extraction of carotenoids from pressed palm fiber: Experimental and economical evaluation. *Food and Bioproducts Processing*. 94. 90-100, **2015**.
- [82] Luque de Castro M.D., Priego-Capote F. Soxhlet extraction : Past and present panacea. *Journal of chromatography A*. 1217. 2383-2389, **2010**.
- [83] Savona G., Piozzi F., Rodriguez B. and Servettaz O. "Galangustin, a new flavone from *Galeopsis angustifolia*". *Heterocycles*. 19(9):1581-4, **1982**.
- [84] Ahmed Z.F., Rimpler H., Rizk A.M., Hammouda F.M. and Ismail S.I. Flavonoid constituents of certain *Centaurea* species grown in Egypt", *Phytochemistry*, 9(7), 1595-1601, **1970**.
- [85] Penchev P. Etude des procédés d'extraction et de purification des produits bioactifs à partir des plantes par couplage de techniques séparatives à basse et haute pression . Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse ,17p , **2010**.
- [86] Alupului A., Calinescu I., Lavric V. Ultrasonic vs. microwave extraction intensification of active principles from medicinal plants. *Conference Series*. 9p, **2009**.
- [87] Craveiro A.A., Matos F.J.A., Alencar J.W., Plumel M.M., Microwave oven extraction of an essential oil. *Flavour and Fragrance Journal*, 4, 43-44, **1989**.
- [88] Mengal P., Mompon B. Procédé et installation d'extraction sans solvant de produits naturels par micro-ondes. Brevet Européen, EP 698 076 B1, **1996**

Références bibliographiques

- [89] Chemat F. , Marie E., Lucchesi M.E. J .Soc. Ouest-Afr .Chim. ,20 ,77-99,**2005**.
- [90] Li y. , Fabiano-Tixier A-S. , Abert-Vian M. , Chemat F. Microwave-Assisted Extraction of Antioxidants and Food Colors.In Chemat , F ; Cravotto,G.(Eds), Microwave-assisted Extraction for Bioactive Comounds :Theory and practice , Food Engineering Series, Springer New York ,pp. 103-126, **2013**.
- [91] Proctor A. Alternatives to Conventional Food Processing. Royal Society of Chemistry, Great Britain, p.481,**2011**.
- [92] Stashenko EE., Jaramillo BE., Martinez JR. Analysis of volatile secondary metabolites from Colombian *Xylopiya aromatica* (Lamarck) by different extraction and headspace methods and gas chromatography. *Journal of Chromatography A*.1025:105-13,**2004**.
- [93] Kristiawan M. Traitement thermo-mécanique des fleurs d'ylang-ylang indonésiennes par Détente Instantanée Contrôlée en vue de l'extraction de l'huile essentielle: La Rochelle; **2006**.
- [94] Golmakani M-T., Rezaei K. Comparison of microwave-assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from *Thymus vulgaris* L. *Food Chemistry*.109:925-30,**2008**.
- [95] Wang L., Weller CL. Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science & Technology*.;17:300-12,**2006**.
- [96] Xavier Fernandez & Farid Chemat .la chimie des huiles essentielles ,tradition et innovation ,Edition vuibert p122 ,.
- [97] Chattopadhyay I., Biswas K., Bandyopadhyay U., Banerjee RK. Turmeric and curcumin Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci*, 87:44 50,**2004**.
- [98] Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB: Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy. *Biofactors*, 39:213,**2013**.
- [99] Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*, 14:141153,**2009**.
- [100] Romani A., Pinelli P., Cantini C., Cimato A. and Heimler D. *J. Food Chem.* Vol. 95. pp. 221-225,**2006**.
- [101] Harborne J B. , *Phytochemical Methods : A guide to moderne techniques of plant analysis*. Ed 3. CHAPMAN & HALL. p : 202-20,**1998**.
- [102] Mesplède J. and Randon J., *100 manipulations de chimie générale et analytique:*

- Editions Bréal, **2004**.
- [103] Jensen W.B. The oesper collections in the history of chemistry .in abstracts of the american chemical society .Amer chemical SOC 1155 16 TH ST,NW,Washington ,DC 20036 USA, **2002**
- [104] Beer A. Bestimmung der absorption des rothen lichts in farbigen flussigkeiten, dans annalen der physik and chemie, vol. 86, p.78-88, **1852**
- [105] Lambert J.H. photometria, sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae, sumptibus vidae eberhardi klett, **1760**
- [106] Smain H. , méthode d'analyses spectroscopiques en chimie organique, office des publications universitaires , Edition :1.03.5740, **2017**
- [107] Conley R. T. Infrared Spectroscopy. Alin and Bacon Inc., **1966**.
- [108] Paul cartier, Nipa Deora, Polo Lan, Jonson Harmond and Larry Williams. Carlier Group Gaussian User Manuall. 22, 150p, **2010**.
- [109] Dreizler R. M. and Gross E. K. U., Density Functional Theory, An Approach to the Quantum many- Body Problem. Springer-Verlag, Berlin, **1990**.
- [110] Robert G. Parr and Weitao Yang. Density-Functional Theory of atoms and molecules, university of North Carolina, Oxford university press, New York , **1989**.
- [111] Callaway J., March N. H. Density Functional Methods: Theory and Applications. University of Oxford, England.
- [112] Hohenberg P. C. and Kohn W., Phys. Rev. B. 136. 864 , **1964**.
- [113] Honenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas. Phys. Rev. 136, B864-B871, **1964**.
- [114] Chermette H. Coordination Chemistry Reviews 178-180 ,699, **1998**.
- [115] Roger M. , Belkhiri L. , Thuéry P. Thérèse. Arliguie, Fourmigué M., Boucekkine A., M. Ephritikhine Organometallics. 24, 4941, **2005**.
- [116] Mathivon K. Étude théorique de l'interaction molécule - substrat. Autre. Université Paris-Est, France , **2013**.
- [117] site web : <http://www.shodor.org/chemviz/basis/index.html>
- [118] Martin Pope et Charles Swenberg E., Electronic Processes in Organic Crystals and Polymers, 2nd ed., Oxford Science Publications, Oxford University Press, New York, **1999**
- [119] Peter Atkins et Julio de Paula, Atkins' Physical Chemistry, Oxford University Press, 1149 p. (ISBN 0-19-879285-9), chap. 14 (« Molecular Structure »), p. 417-438, **2002**.

Références bibliographiques

- [120] Taoufik A. Etude expérimentale et computationnelle de quatre alcaloïdes de type β -carboline **2014** .
- [121] Lamchouri F. et al. Quantitative structure–activity relationship of antitumor and neurotoxic β -carboline alkaloids: nine harmine derivatives, Res Chem Intermed DOI 10.1007/s11164-012-0752-1,**2012**
- [122] Parr R. G., Wang W., Density Theory for atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford, **1989**.
- [123] Frédéric E., « électronégativité des atomes », **2004**.
- [124] Pearson R. G., « Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory ». Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 8440–8441, **1986**.
- [125] Benallou1 A.B.H. , El Alaoui El Abdallaoui H., And Garmes H., International journal of innovation and applied studies ,ISSN 2028-9324 Vol. 8 No. 2 Sep., pp. 685-696,**2014**
- [126] Robert G. Parr., Laszlo v Szentpaly., and Shubin L . Electrophilicity index. Journal of the American Chemical Society, 121(9) :1922_1924, **1999**
- [127] Crum Brown A., Fraser T.R., Trans. Roy.Soc. 25, 151-203,**1868**.
- [128] Hansch T., Fujita J. ,Am. Chem. Soc. 86, 1616-1626,**1964**.
- [129] Debnath A. K., Mini Reviews in Medicinal Chemistry. I, ,187-195,**2001**.
- [130] Grover M., Singh B., Bakshi M., Singh S., Pharm. Sci. Tech. Today. 3, 2000, 50-57
- [131] Grover M., Singh B., Bakshi M., Singh S., Pharm. Sci. Tech. Today. 3, 2000, 28-35.
- [132] Oprea T. I. Chemoinformatics in Drug Discovery , Ed. WILEY-VCH Verlag. Allemagne, **2005**.
- [133] Rekka E. A., Kourounakis P. N. Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action. Ed. Taylor & Francis Group, LLC. Etats Unies, **2008**.
- [134] Ghose A.K., Viswanadhan V.N. Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery” Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, **2001**.
- [135] Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M. T. D. Recent advances in QSAR studies- Methods and applications , Springer Dordrecht Heidelberg London New York, **2010**.
- [136] M. Tichý, Science.Tot. Env. 109, 407-410,**1991**.
- [137] Bautista-Aguilera O. M., Esteban G., Bolea I., Nikolic K., Agbaba D., Moraleda I., Iriepa I., Samadi A., Soriano E., Unzeta M., Marco-Contelles J., Europ. Med J. Chem. 75,82-95,**2014**.

Références bibliographiques

- [138] Lipinski C.A., Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discov.Today Technol.*, 1, 337–341,**2004**.
- [139] Rekkab S. Thèse de doctorat, "Drug Design" et synthèse de nouveaux calixarènes sulfoniques flexibles à activités anticorrosive et anticoagulante **2013-2014**
- [140] Isvoran A., Ciorsac A. A. and Ostafe V. ADME-Tox profiling of some low molecular weight water soluble chitosan derivatives, Published: September 29, 2017, p194 *ADMET & DMPK* 5(3) 192-200,**2017**.
- [141] Abdoulaye A. Contribution à l'étude de l'hygiène dans la restauration collective au centre des oeuvres universitaires de Dakar (COUD). Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 26,**1988**.
- [142] Singh A.K., Pandey M.B., Singh U.P. Antifungal activity of an alkaloid allosecurinine against some fungi. *Mycobiol*, 35: 62–64,**2007**.
- [143] Cossart, P., J. Pizarro-Cerdà, et al. Microbial pathogens: an overview. In *Cellular microbiology*. P. Cossart, P. Boquet, S. Normark and R. Rappuoli. Washington, D.C. ASM Press: 1-33,**2004**.
- [144] Prescott L. M., Harley J. P., et al. *Microbiologie* 3e édition. Bruxelles, De Boeck. **2010**
- [145] Kunst F., Ogasawara N., et al. The complete genome sequence of the gram positive bacterium *Bacillus subtilis*, *Nature* 390(6657): 249-56,**1997**.
- [146] Sleight JD. Antibiotic resistance in *Serratia marcescens*. *BMJ*; 287: 1651-1653,**1983**.
- [147] Gaughran ERL. Division of microbiology from superstition to science: the history of a bacterium. *Tmns NY Acad Sci. The meeting of the division*. January 26. **1968**.
- [148] Bozin B., Mimica-Dukic N., Bogavac M., Suvajdzic L.j., Simin N., Samojlik I., Couladis M. *Chemical Bekker ex Heimerls.l.andA. panno*,**2008**.
- [149] Paixao N., Perestrelo R., Marques J.C., and Camara J.S., *Food Chemistry* 105: 204–214,**2007**.
- [150] Maisuthisakul P., Pongsawatmanit R., & Gordon M.H. *Food Chemistry*, Vol. 100, pp 1620-1629,**2007**.
- [151] Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarim J .Sci .Technol*, 26, 211 – 219,**2004**.
- [152] Popovici C., Saykova I., & Tylkowskib . Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel*,(4), 1– 8,**2010**.

Références bibliographiques

- [153] Prakash D., Suri S., Upadhyay G., and Singh B.N. *Journal of Food Sciences and Nutrition* 58: 18-28, **2007**.
- [154] Sanchez-Moreno C., Larrauri J.A., et Saura-calixto F. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. *Journal Science Technology International*. 8, 121-137, **1998**.
- [155] Winter C.A., Risley E.A. et Nuss G.W. Carragenin-induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc.Soc. exp. Biol. Med.*, 111, 544-547, **1962**.
- [156] Sen T., Nag C. A. K. Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indica* root extract. *J. of Ethnopharmacology*, 33: 135-141 , **1991**
- [157] Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum K., Cheriti A. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (Plumbaginacea) ISSN 2170-1318, Article · June , **2016**.
- [158] Zsila F., Bikadi Z., Simonyi M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301776-782, **2003**.
- [159] Zebib B., Mouloungui Z., Noirot V., *Bioinorg. Chem. Appli.* 292760, **2010**.
- [160] Zhang Y., Li M.X., Lü M.Y., Yang R.H., Liu F., Li K.A. Anion chelation-induced porphyrin protonation and its application for chloride anion sensing, *J. Phys. Chem. A* 109 7442–7448, **2005**.
- [161] Cramer C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Methods*, Wiley, P278-289, **2002**.
- [162] Mulliken R.S., *Chem J. Phys.* 23, 1833-1840, **1955**.
- [163] Csizmadia I.G. *Theory and Practice of MO Calculations on Organic Molecules*. Elsevier, Amsterdam, **1976**.
- [164] Parr R. G, Szentpaly. L, Liu S. «Electrophilicity Index». *J. Am. Chem. Soc.* 121, 1922–1924, **1999**.
- [165] Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual density functional theory. *Chem. Rev*, 103, 1793–1873, **2003**.
- [166] Chattarji PK. , Maiti B. HSAB principle applied to the time evolution of chemical reactions. *Journal of the American Chemical Society*; 125 (9):2705-2710, **2003**.
- [167] Gokula Krishnan K., Sivakumar R., Thanikachalam V., Saleem H., Arockia doss M., *Spectrochim. Acta Part A.*, 144, 29-42, **2015**.
- [168] Kleinman D.A., *Phys. Rev.*, 126, 1977, **1962**.

Références bibliographiques

- [169] Ben Ahmed A., Feki H., Abid Y., Boughzala H., Mlayah A. *Journal of Molecular Structure*, 888, 1-3, 180-186, **2008**.
- [170] Vektariene A., Vektaris G., Svoboda J. A theoretical approach to the nucleophilic behavior of benzofusedthieno [3,2 -b]furans using DFT and HF based reactivity descriptors. *ARKIVOC*; 7: 311-319, **2009**.
- [171] Liu S. Dynamic behavior of chemical reactivity indices in density functional theory: A Bohn Oppenheimer quantum molecular dynamics study. *Journal of Chemical Sciences*; 117(5): 477-483, **2005**.
- [172] Kleinman A. D. Nonlinear dielectric polarization in optical media, *Phys. Rev.* (126) 1977–1979 , **1962** .
- [173] Shilpa T. and Varalakshmi Devi K. Molecular Docking and synthesis of 5-acetyl pyrimidine 2, 4, 6 trione based chalcones , Article Received., Volume 7, Issue 03, 664-673, 05 Dec **2017**.
- [174] EI.Hashah M. A., EI-Kady M., Saiyed M.A. and Elaswy A.A. *Egypt. J. Chem*, 27: 715, **1985**
- [175] Potts R.O., Guy R.H. *Pharmaceutical Research* 5663-669 , **1992**.
- [176] Zhou P., Pan G. X., Spaccin R., Piccdo A. *Eur. J. S. Scien.*6, 213, **2010**.
- [177] Mutai, C., Bii C., Rukunga G., Ondicho, J., Mwitari P., Abatis D., Vagias C., Roussis V., Kirui J. Antimicrobial activity of pentacyclic triterpenes isolated from *Acacia mellifera*. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 6, 42–48, **2009**.
- [178] Bozin B., Mimica-Dukic N., Bogavac M., Suvajdzic L. j., Simin N., Samojlik I., Couladis M. *Chemical Bekker ex Heimerls.l. And A. panno*, 2008.
- [179] Paixao N., Perestrelo R., Marques J.C., and Camara J.S. *Food Chemistry* 105: 204–214, **2007**.
- [180] Maisuthisakul P., Pongsawatmanit R., & Gordon M.H. *Food Chemistry*, Vol. 100, pp 1620-1629 , **2007**.
- [181] Prakash D., Suri S., Upadhyay G., and Singh B.N. *Journal of Food Sciences and Nutrition* 58: 18-28, **2007**.
- [182] Cabrini D.A., Moresco H.H, Imazu P., daSilva C.D. , Pietrovski E.F. , Mendes D.A., et al. Analysis of the potential topical anti-Inflammatory activity of *Averrhoa carambola* L. in mice *Evid. Based Complement. Altern. Med.* p. 908059, **2011**.

Annexe

Tableau IV.2.1 : les paramètres géométriques (longueur de liaison, angles et les angles dihydral) de la molécule cur gaz.

Molécule cur gaz					
Liaison	Longueur	Liaison	Angles	Liaison	angles dihydral
C1-C2	1.3914	C2-C1-C6	119.6519	C6-C1-C2-C3	-0.9112
C1-C6	1.4123	C2-C1-O30	120.0497	C6-C1-C2-H46	178.2547
C1-O30	1.3604	C6-C1-O30	120.2911	O30-C1-C2-C3	-179.9338
C2-C3	1.396	C1-C2-C3	120.0875	O30-C1-C2-H46	-0.7679
C2-H46	1.085	C1-C2-H46	118.6988	C2-C1-C6-C5	0.3386
C3-C4	1.4037	C3-C2-H46	121.2083	C2-C1-C6-O41	-179.4281
C3-H7	1.085	C2-C3-C4	120.9724	O30-C1-C6-C5	179.3588
C4-C5	1.4132	C2-C3-H7	119.249	O30-C1-C6-O41	-0.4079
C4-C9	1.4685	C4-C3-H7	119.7441	C2-C1-O30-H31	179.6945
C5-C6	1.3889	C3-C4-C5	118.587	C6-C1-O30-H31	0.6782
C5-H8	1.0844	C3-C4-C9	122.4517	C1-C2-C3-C4	-0.1559
C6-O41	1.3731	C5-C4-C9	118.9036	C1-C2-C3-H7	177.7025
C9-H10	1.0905	C4-C5-C6	120.4774	H46-C2-C3-C4	-179.3004
C9-C11	1.3511	C4-C5-H8	119.0788	H46-C2-C3-H7	-1.4421
C11-H12	1.0883	C6-C5-H8	120.4286	C2-C3-C4-C5	1.7597
C11-C13	1.4873	C1-C6-C5	120.185	C2-C3-C4-C9	178.9658
C13-C14	1.5303	C1-C6-O41	113.7732	H7-C3-C4-C5	-176.0881
C13-O39	1.2271	C5-C6-O41	126.0413	H7-C3-C4-C9	1.118
C14-H15	1.0956	C4-C9-H10	114.623	C3-C4-C5-C6	-2.3264
C14-H16	1.088	C4-C9-C11	129.3353	C3-C4-C5-H8	179.0831
C14-C17	1.542	H10-C9-C11	115.9795	C9-C4-C5-C6	-179.6334
C17-C18	1.4764	C9-C11-H12	117.8956	C9-C4-C5-H8	1.7761
C17-O40	1.2264	C9-C11-C13	129.6978	C3-C4-C9-H10	-142.2803
C18-H19	1.0853	H12-C11-C13	112.388	C3-C4-C9-C11	34.699
C18-C20	1.3521	C11-C13-C14	119.677	C5-C4-C9-H10	34.9173
H19-O39	2.5684	C11-C13-O39	119.7914	C5-C4-C9-C11	-148.1034
C20-H21	1.0896	C14-C13-O39	120.118	C4-C5-C6-C1	1.3005
C20-C22	1.4584	C13-C14-H15	107.5932	C4-C5-C6-O41	-178.9636
C22-C23	1.411	C13-C14-H16	112.4524	H8-C5-C6-C1	179.8719
C22-C24	1.4064	C13-C14-C17	110.8644	H8-C5-C6-O41	-0.3922
C23-C25	1.3888	H15-C14-H16	110.147	C1-C6-O41-C42	-178.927
C23-H26	1.0847	H15-C14-C17	108.5804	C5-C6-O41-C42	1.3225
C24-C27	1.3931	H16-C14-C17	107.1574	C4-C9-C11-H12	-170.1184
C24-H47	1.0861	C14-C17-C18	116.8249	C4-C9-C11-C13	8.1785
C25-C28	1.4139	C14-C17-O40	119.6367	H10-C9-C11-H12	6.8269

C25-O34	1.3718	C18-C17-O40	123.5331	H10-C9-C11-C13	-174.8762
C27-C28	1.3969	C17-C18-H19	116.8747	C9-C11-C13-C14	43.6814
C27-H29	1.088	C17-C18-C20	120.708	C9-C11-C13-O39	-143.6889
C28-O32	1.3666	H19-C18-C20	122.4172	H12-C11-C13-C14	-137.9465
O30-H31	0.9703	C18-C20-H21	116.2952	H12-C11-C13-O39	34.6832
O32-H33	0.9665	C18-C20-C22	127.9279	C11-C13-C14-H15	-147.8209
O34-C35	1.4353	H21-C20-C22	115.7765	C11-C13-C14-H16	-26.3543
C35-H36	1.0937	C20-C22-C23	123.2309	C11-C13-C14-C17	93.586
C35-H37	1.0912	C20-C22-C24	118.9029	O39-C13-C14-H15	39.5738
C35-H38	1.0972	C23-C22-C24	117.8661	O39-C13-C14-H16	161.0403
O41-C42	1.4253	C22-C23-C25	121.7224	O39-C13-C14-C17	-79.0193
C42-H43	1.0903	C22-C23-H26	121.0927	C13-C14-C17-C18	64.9595
C42-H44	1.0965	C25-C23-H26	117.1785	C13-C14-C17-O40	-115.8495
C42-H45	1.0962	C22-C24-C27	121.0434	H15-C14-C17-C18	-53.0346
		C22-C24-H47	119.5255	H15-C14-C17-O40	126.1564
		C27-C24-H47	119.4309	H16-C14-C17-C18	-171.9866
		C23C25-C28	119.4157	H16-C14-C17-O40	7.2044
		C23-C25-O34	118.9243	C14-C17-C18-H19	-4.4422
		C28-C25-O34	121.5222	C14-C17-C18-C20	175.6701
		C24-C27-C28	120.4032	O40-C17-C18-H19	176.4013
		C24-C27-H29	120.1237	O40-C17-C18-C20	-3.4864
		C28-C27-H29	119.4679	C17-C18-C20-H21	-0.1354
		C25-C28-C27	119.5413	C17-C18-C20-C22	-179.909
		C25-C28-O32	117.6547	H19-C18-C20-H21	179.9833
		C27-C28-O32	122.8013	H19-C18-C20-C22	0.2097
		C1-O30-H31	108.218	C18-C20-C22-C23	-2.0828
		C28-O32-H33	109.813	C18-C20-C22-C24	177.8009
		C25-O34-C35	116.4127	H21-C20-C22-C23	178.1426
		O34-C35-H36	111.3848	H21-C20-C22-C24	-1.9737
		O34-C35-H37	105.7842	C20-C22-C23-C25	-179.9301
		O34-C35-H38	110.3749	C20-C22-C23-H26	-0.8724
		H36-C35-H37	109.7311	C24-C22-C23-C25	0.1851
		H36-C35-H38	110.0219	C24-C22-C23-H26	179.2428
		H37-C35-H38	109.4492	C20-C22-C24-C27	179.8102
		C6-O41-C42	118.5579	C20-C22-C24-H47	-0.0126
		O41-C42-H43	105.9104	C23-C22-C24-C27	-0.2998
		O41-C42-H44	110.989	C23-C22-C24-H47	179.8773
		O41-C42-H45	110.9498	C22-C23-C25-C28	0.4799
		H43-C42-H44	109.5253	C22C23-C25-O34	176.2788
		H43-C42-H45	109.6148	H26-C23-C25-C28	-178.613
		H44-C42-H45	109.773	H26-C23-C25-O34	-2.8142

				C22-C24-C27-C28	-0.2599
				C22-C24-C27-H29	-179.4242
				H47-C24-C27-C28	179.5631
				H47-C24-C27-H29	0.3988
				C23-C25-C28-C27	-1.0355
				C23-C25-C28-O32	178.3828
				O34-C25-C28-C27	-176.7217
				O34-C25-C28-O32	2.6966
				C23-C25-O34-C35	115.8003
				C28-C25-O34-C35	-68.4928
				C24-C27-C28-C25	0.9313
				C24-C27-C28-O32	-178.4557
				H29-C27-C28-C25	-179.8989
				H29-C27-C28-O32	0.714
				C25-C28-O32-H33	-177.9258
				C27-C28-O32-H33	1.4722
				C25-O34-C35-H36	62.816
				C25-O34-C35-H37	-178.0098
				C25-O34-C35-H38	-59.7092
				C6-O41-C42-H43	179.175
				C6-O41-C42-H44	-62.0354
				C6-O41-C42-H45	60.2994

Tableau IV.2.2 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur -1H.

Molécule cur-1H					
Longueur	valeurs	Angles	Valeurs	Angles dihydral	Valeurs
C1-C2	1.3918	C2-C1-C6	119.9147	C6-C1-C2-C3	-1.0446
C1-C6	1.4136	C2-C1-O45	119.9979	C6-C1-C2-H41	178.0998
C1-O45	1.3629	C6-C1-O45	120.078	O45-C1-C2-C3	-179.9326
C2-C3	1.3964	C1-C2-C3	120.0281	O45-C1-C2-H41	-0.7881
C2-H41	1.0852	C1-C2-H41	119.0324	C2-C1-C6-C5	0.3695
C3-C4	1.4049	C3-C2-H41	120.9338	C2-C1-C6-O44	-179.2491
C3-H7	1.0845	C2-C3-C4	120.8677	O45-C1-C6-C5	179.2565
C4-C5	1.4151	C2-C3-H7	119.0141	O45-C1-C6-O44	-0.3621
C4-C9	1.4662	C4-C3-H7	120.0803	C2-C1-O45-H46	179.2045
C5-C6	1.3894	C3-C4-C5	118.6867	C6-C1-O45-H46	0.3184
C5-H8	1.0841	C3-C4-C9	122.9281	C1-C2-C3-C4	-0.1154
C6-O44	1.3676	C5-C4-C9	118.3149	C1-C2-C3-C7	177.6482
C9-H10	1.0899	C4-C5-C6	120.51	H41-C2-C3-C4	-179.2433

C9-C11	1.3547	C4-C5-H8	119.2044	H41-C2-C3-H7	-1.4797
C11-H12	1.0885	C6-C5-H8	120.2783	C2-C3-C4-C5	1.9096
C11-C13	1.4803	C1-C6-C5	119.9452	C2-C3-C4-C9	178.8062
C13-C14	1.5277	C1-C6-O44	113.8456	H7-C3-C4-C5	-175.8303
C13-O35	1.2344	C5-C6-O44	126.208	H7-C3-C4-C9	1.0663
C14-H15	1.0928	C4-C9-H10	114.2494	C3-C4-C5-C6	-2.5815
C14-H16	1.0901	C4-C9-C11	130.219	C3-C4-C5-H8	178.3984
C14-C17	1.5437	H10-C9-C11	115.4763	C9-C4-C5-C6	-179.6228
C17-C18	1.4431	C9-C11-H12	117.2009	C9-C4-C5-H8	1.3571
C17-O36	1.2473	C9-C11-C13	130.3725	C3-C4-C9-H10	-145.8372
C18-H19	1.0852	H12-C11-C13	112.4163	C3-C4-C9-C11	31.2957
C18-C20	1.3773	C11-C13-C14	120.7759	C5-C4-C9-H10	31.0703
H19-O35	3.4702	C11-C13-O35	119.3833	C5-C4-C9-C11	-151.7968
C20-H21	1.0903	C14-C13-O35	119.4521	C4-C5-C6-C1	1.464
C20-C22	1.4261	C13-C14-H15	108.4281	C4-C5-C6-O44	-178.9684
C22-C23	1.4272	C13-C14-H16	111.3132	H8-C5-C6-C1	-179.5265
C22-C42	1.423	C13-C14-C17	109.2018	H8-C5-C6-O44	0.0412
C23-C24	1.3748	H15-C14-H16	109.5669	C1-C6-O44-C37	179.7208
C23-H25	1.0866	H15-C14-C17	110.651	C5-C6-O44-C37	0.1304
C24-C27	1.4611	H16-C14-C17	107.6877	C4-C9-C11-H12	-170.1534
C24-O30	1.3859	C14-C17-C18	117.0703	C4-C9-C11-C13	8.5795
C26-C27	1.4423	C14-C17-O36	118.107	H10-C9-C11-H12	6.9509
C26-H28	1.0874	C18-C17-O36	124.8221	H10-C9-C11-C13	-174.3161
C26-C42	1.379	C17-C18-H19	117.2792	C9-C11-C13-C14	40.3323
C27-O29	1.2727	C17-C18-C20	121.6903	C9-C11-C13-O35	-146.863
O30-C31	1.4365	H19-C18-C20	121.0305	H12-C11-C13-C14	-140.8867
C31-H32	1.0932	C18-C20-H21	115.5681	H12-C11-C13-O35	31.918
C31-H33	1.0921	C18-C20-C22	129.0439	C11-C13-C14-H15	-140.923
C31-H34	1.0976	H21-C20-C22	115.388	C11-C13-C14-H16	-20.3309
C37-H38	1.0894	C20-C22-C23	123.6804	C11-C13-C14-C17	98.4345
C37-H39	1.0949	C20-C22-C42	119.5031	O35-C13-C14-H15	46.2772
C37-H40	1.0949	C23-C22-C42	116.8158	O35-C13-C14-H16	166.8693
C37-O44	1.4327	C22-C23-C24	121.9383	O35-C13-C14-C17	-74.3654
C42-H43	1.0884	C22-C23-H25	120.2903	C13-C14-C17-C18	103.5334
O45-H46	0.9719	C24-C23-H25	117.7702	C13-C14-C17-O36	-76.2036
		C23-C24-C27	122.0839	H15-C14-C17-C18	-15.7403
		C23-C24-O30	118.4618	H15-C14-C17-O36	164.5227
		C27-C24-O30	119.328	H16-C14-C17-C18	-135.4664
		C27-C26-H28	116.9797	H16-C14-C17-O36	44.7966
		C27-C26-C42	122.4388	C14-C17-C18-H19	0.6919
		H28-C26-C42	120.5692	C14-C17-C18-C20	-179.2522
		C24-C27-C26	114.7341	O36-C17-C18-H19	-179.5907
		C24-C27-O29	122.3115	O36-C17-C18-C20	0.4652

		C26-C27-O29	122.9525	C17-C18-C20-H21	-0.1404
		C24-O30-C31	114.9301	C17-C18-C20-C22	179.918
		O30-C31-H32	110.8359	H19-C18-C20-H21	179.9176
		O30-C31-H33	106.4239	H19-C18-C20-C22	-0.024
		O30-C31-H34	110.2675	C18-C20-C22-C23	0.2988
		H32-C31-H33	109.8945	C18-C20-C22-C42	179.9695
		H32-C31-H34	110.0312	H21-C20-C22-C23	-179.6429
		H33-C31-H34	109.3162	H21-C20-C22-C42	0.0278
		H38-C37-H39	109.7478	C20-C22-C23-C24	-179.8069
		H38-C37-H40	109.7688	C20-C22-C23-H25	-0.2276
		H38-C37-O44	105.731	C42-C22-C23-C24	0.5142
		H39-C37-H40	109.9867	C42-C22-C23-H25	-179.9065
		H39-C37-O44	110.7784	C20-C22-C42-C26	179.7544
		H40-C37-O44	110.7438	C20-C22-C42-H43	0.0087
		C22-C42-C26	121.9641	C23-C22-C42-C26	-0.5526
		C22-C42-H43	118.4976	C23-C22-C42-H43	179.7016
		C26-C42-H43	119.5378	C22-C23-C24-C27	0.6648
		C6-O44-C37	118.7547	C22-C23-C24-O30	176.5501
		C1-O45-H46	108.4105	H25-C23-C24-C27	-178.9247
				H25-C23-C24-O30	-3.0394
				C23-C24-C27-C26	-1.7089
				C23-C24-C27-O29	177.8101
				O30-C24-C27-C26	-177.5596
				O30-C24-C27-O29	1.9594
				C23-C24-O30-C31	114.4164
				C27-C24-O30-C31	-69.5822
				H28-C26-C27-C24	-179.5952
				H28-C26-C27-O29	0.8893
				C42-C26-C27-C24	1.6774
				C42-C26-C27-O29	-177.8382
				C27-C26-C42-C22	-0.6021
				C27-C26-C42-H43	179.1411
				H28-C26-C42-C22	-179.285
				H28-C26-C42-H43	0.4582
				C24-O30-C31-H32	58.2261
				C24-O30-C31-H33	177.6833
				C24-O30-C31-H34	-63.8621
				H38-C37-O44-C6	179.697
				H39-C37-O44-C6	-61.4658
				H40-C37-O44-C6	60.853

Tableau IV.2.3 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur -2H.

Molécule Cur -2H					
Liaisons	longueur	Liaisons	Angle	liaisons	Angle dihydral
C1-C2	1.4377	C2-C1-C6	114.8294	C6-C1-C2-C3	-2.183
C1-C6	1.4602	C2-C1-O45	122.9672	C6-C1-C2-H41	176.5146
C1-O45	1.2754	C6-C1-O45	122.1848	O45-C1-C2-C3	179.357
C2-C3	1.3829	C1-C2-C3	122.9942	O45-C1-C2-H41	-1.9454
C2-H41	1.0874	C1-C2-H41	116.7218	C2-C1-C6-C5	1.0476
C3-C4	1.4166	C3-C2-H41	120.2712	C2-C1-C6-O44	-178.5249
C3-H7	1.0856	C2-C3-C4	121.4098	O45-C1-C6-C5	179.521
C4-C5	1.4314	C2-C3-H7	119.091	O45-C1-C6-O44	-0.0515
C4-C9	1.4357	C4-C3-H7	119.4279	C1-C2-C3-C4	0.4777
C5-C6	1.379	C3-C4-C5	117.018	C1-C2-C3-H7	177.3879
C5-H8	1.0854	C3-C4-C9	124.4652	H41-C2-C3-C4	-178.1753
C6-44	1.3753	C5-C4-C9	118.403	H41-C2-C3-H7	-1.2651
C9-H10	1.0921	C4-C5-C6	122.0513	C2-C3-C4-C5	2.3616
C9-C11	1.3788	C4-C5-H8	117.7533	C2-C3-C4-C9	178.4095
C11-H12	1.0893	C6-C5-H8	120.1788	H7-C3-C4-C5	-174.5384
H11-C13	1.4518	C1-C6-C5	121.5968	H7-C3-C4-C9	1.5095
C13-C14	1.5338	C1-C6-O44	114.1393	C3-C4-C5-C6	-3.4914
C13-O35	1.2486	C5-C6-O44	124.2624	C3-C4-C5-H8	177.9909
C14-H15	1.0946	C4-C9-H10	113.3327	C9-C4-C5-C6	-179.7875
C14-H16	1.0917	C4-C9-C11	132.9598	C9-C4-C5-H8	1.6949
C14-C17	1.5348	H10-C9-C11	113.6444	C3-C4-C9-H10	-155.4029
C17-C18	1.4468	C9-C11-H12	115.8249	C3-C4-C9-C11	21.4575
C17-O36	1.2486	C9-C11-C13	132.2618	C5-C4-C9-H10	20.5944
C18-H19	1.0857	H12-C11-C13	111.8552	C5-C4-C9-C11	-162.5452
C18-C20	1.3753	C11-C13-C14	121.6929	C4-C5-C6-C1	1.7883
H19-O35	3.6321	C11-C13-O35	120.2241	C4-C5-C6-O44	-178.6837
C20-H21	1.0904	C14-C13-O35	117.7113	H8-C5-C6-C1	-179.7292
C20-C22	1.4284	C13-C14-H15	108.76	H8-C5-C6-O44	-0.2013
C22-C23	1.4262	C13-C14-H16	111.0256	C1-C6-O44-C37	179.3931
C22-C42	1.4221	C13-C14-C17	110.302	C5-C6-O44-C37	-0.1663
C23-C24	1.3755	H15-C14-H16	108.3567	C4-C9-C11-H12	-165.4441
C23-H25	1.0867	H15-C14-C17	110.5639	C4-C9-C11-C13	17.5996
C24-C27	1.4602	H16-C14-C17	107.8162	H10-C9-C11-H12	11.4089
C24-O30	1.3865	C14-C17-C18	117.6063	H10-C9-C11-C13	-165.5474
C26-C27	1.4416	C14-C17-O36	118.2205	C9-C11-C13-C14	22.8922
C26-H28	1.0875	C18-C17-O36	124.1675	C9-C11-C13-O35	-164.2683
C26-C42	1.3801	C17-C18-H19	117.162	H12-C11-C13-C14	-154.156
C27-O29	1.274	C17-C18-C20	121.7896	H12-C11-C13-O35	18.6835
O30-C31	1.4362	H19-C18-C20	121.0483	C11-C13-C14-H15	-122.6186
C31-H32	1.0933	C18-C20-H21	115.4864	C11-C13-C14-H16	-3.4829
C31-H33	1.0921	C18-C20-C22	129.2077	C11-C13-C14-C17	115.9697
C31-H34	1.0976	H21-C20-C22	115.3056	O35-C13-C14-H15	64.3693
C37-H38	1.0909	C20-C22-C23	123.7205	O35-C13-C14-H16	-176.495

C37-H39	1.0972	C20-C22-C42	119.5184	O35-C13-C14-C17	-57.0424
C37-H40	1.0972	C23-C22-C42	116.7602	C13-C14-C17-C18	112.3599
C37-O44	1.424	C22-C23-C24	121.9487	C13-C14-C17-O36	-68.4698
C42-H43	1.0885	C22-C23-H25	120.3007	H15-C14-C17-C18	-7.9738
		C24-C23-H25	117.749	H15-C14-C17-O36	171.1965
		C23-C24-C27	122.1549	H16-C14-C17-C18	-126.2599
		C23-C24-O30	118.3914	H16-C14-C17-O36	52.9104
		C27-C24-O30	119.3308	C14-C17-C18-H19	-1.6278
		C27-C26-H28	117.0208	C14-C17-C18-C20	178.2751
		C27-C26-C42	122.4648	O36-C17-C18-H19	179.2558
		H28-C26-C42	120.5022	O36-C17-C18-C20	-0.8413
		C24-C27-C26	114.6489	C17-C18-C20-H21	-0.43
		C24-C27-O29	122.3396	C17-C18-C20-C22	179.7756
		C26-C27-O29	123.0097	H19-C18-C20-H21	179.4692
		C24-O30-C31	114.8448	H19-C18-C20-C22	-0.3253
		O30-C31-H32	110.8359	C18-C20-C22-C23	-0.3844
		O30-C31-H33	106.4649	C18-C20-C22-C42	179.2645
		O30-C31-H34	110.3044	H21-C20-C22-C23	179.8208
		H32-C31-H33	109.864	H21-C20-C22-C42	-0.5302
		H32-C31-H34	109.9977	C20-C22-C23-C24	-179.9054
		H33-C31-H34	109.3042	C20-C22-C23-H25	-0.3704
		H38-C37-H39	109.3589	C42-C22-C23-C24	0.4367
		H38-C37-H40	109.3707	C42-C22-C23-H25	179.9717
		H38-C37-O44	106.0328	C20-C22-C42-C26	179.8818
		H39-C37-H40	109.1744	C20-C22-C42-H43	0.0677
		H39-C37-O44	111.4236	C23-C22-C42-C26	-0.4452
		H40-C37-O44	111.4106	C23-C22-C42-H43	179.7407
		C22-C42-C26	121.9995	C22-C23-C24-C27	0.656
		C22-C42-H43	118.5252	C22-C23-C24-O30	176.5972
		C26-C42-H43	119.4751	H25-C23-C24-C27	-178.8903
		C6-O44-C37	118.0612	H25-C23-C24-O30	-2.9491
				C23-C24-C27-C26	-1.642
				C23-C24-C27-O29	177.8961
				O30-C24-C27-C26	-177.5463
				O30-C24-C27-O29	1.9918
				C23-C24-O30-C31	113.7974
				C27-C24-O30-C31	-70.1439
				H28-C26-C27-C24	-179.6229
				H28-C26-C27-O29	0.8425
				C42-C26-C27-C24	1.6394
				C42-C26-C27-O29	-177.8952
				C27-C26-C42-C22	-0.653
				C27-C26-C42-H43	179.1593
				H28-C26-C42-C22	-179.3479
				H28-C26-C42-H43	0.4644
				C24-O30-C31-H32	58.1241
				C24-O30-C31-H33	177.5693
				C24-O30-C31-H34	-63.9469

				H38-C37-O44-C6	-179.9404
				H39-C37-O44-C6	-61.0423
				H40-C37-O44-C6	61.1545

Tableau IV.2.4 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydral) de la molécule cur +1H.

Molécule Cur +1H					
Liaisons	longueur	Liaison	Angles	Liaison	Angles dihydral
C1-C2	1.3919	C2-C1-C6	119.9606	C6-C1-C2-C3	-1.1527
C1-C6	1.4142	C2-C1-O45	119.9773	C6-C1-C2-H41	177.9285
C1-O45	1.3617	C6-C1-O45	120.0519	O45-C1-C2-C3	-179.9918
C2-C3	1.3958	C1-C2-C3	119.9913	O45-C1-C2-H41	-0.9106
C2-H41	1.0852	C1-C2-H41	119.0346	C2-C1-C6-C5	0.4738
C3-C4	1.4052	C3-C2-H41	120.9676	C2-C1-C6-O44	-179.1653
C3-H7	1.0845	C2-C3-C4	120.8541	O45-C1-C6-C5	179.312
C4-C5	1.4154	C2-C3-C7	119.0079	O45-C1-C6-O44	-0.3271
C4-C9	1.4645	C4-C3-C7	120.0917	C2-C1-O45-H46	179.0366
C5-C6	1.3891	C3-C4-C5	118.7609	C6-C1-O45-H46	0.1985
C5-C8	1.0842	C3-C4-C9	122.7618	C1-C2-C3-C4	-0.1167
C6-O44	1.367	C5-C4-C9	118.3995	C1-C2-C3-C7	177.4105
C9-H10	1.0898	C4-C5-C6	120.4417	H41-C2-C3-C4	-179.1798
C9-C11	1.3561	C4-C5-C8	119.1837	H41-C2-C3-C7	-1.6526
C11-H12	1.0883	C6-C5-C8	120.3662	C2-C3-C4-C5	2.0237
C11-C13	1.4767	C1-C6-C5	119.9386	C2-C3-C4-C9	178.7618
C13-C14	1.5355	C1-C6-O44	113.816	C7-C3-C4-C5	-175.4768
C13-O35	1.233	C5-C6-O44	126.2443	C7-C3-C4-C9	1.2613
C14-H15	1.0949	C4-C9-H10	114.3282	C3-C4-C5-C6	-2.6977
C14-H16	1.0878	C4-C9-C11	130.2443	C3-C4-C5-C8	178.3545
C14-C17	1.5324	H10-C9-C11	115.3673	C9-C4-C5-C6	-179.5795
C17-C18	1.4801	C9-C11-H12	117.2483	C9-C4-C5-C8	1.4727
C17-O36	1.2297	C9-C11-C13	130.5263	C3-C4-C9-H10	-145.1883
C18-H19	1.0842	H12-C11-C13	112.221	C3-C4-C9-C11	31.8198
C18-C20	1.3494	C11-C13-C14	120.4012	C5-C4-C9-H10	31.561
H19-O35	2.752	C11-C13-O35	119.9593	C5-C4-C9-C11	-151.4309
C20-H21	1.0882	C14-C13-O35	119.2424	C4-C5-C6-C1	1.4715
C20-C22	1.4656	C13-C14-H15	108.0867	C4-C5-C6-O44	-178.9378
C22-C23	1.413	C13-C14-H16	111.8604	C8-C5-C6-C1	-179.5932
C22-C42	1.4072	C13-C14-C17	109.933	C8-C5-C6-O44	-0.0026
C23-C24	1.3897	H15-C14-H16	109.7943	C1-C6-O44-C37	179.0668
C23-H25	1.082	H15-C14-C17	109.2907	C5-C6-O44-C37	-0.5455

C24-C27	1.3983	H16-C14-C17	107.8536	C4-C9-C11-H12	-169.494
C24-O30	1.3567	C14-C17-C18	117.1355	C4-C9-C11-C13	9.6761
C26-C27	1.3741	C14C17-O36	119.9321	H10-C9-C11-H12	7.4888
C26-H28	1.0838	C18-C17-O36	122.9324	H10-C9-C11-C13	-173.341
C26-C42	1.3989	C17-C18-H19	116.5467	C9-C11-C13-C14	37.0985
C27-O29	1.4525	C17-C18-C20	121.0977	C9-C11-C13-O35	-150.1884
O29-H47	0.9935	H19-C18-C20	122.3543	H12-C11-C13-C14	-143.6984
O29-H48	0.9811	C18-C20-H21	117.1627	H12-C11-C13-O35	29.0146
O30-C31	1.4433	C18-C20-C22	127.3859	C11-C13-C14-H15	-135.2724
C31-H32	1.0929	H21-C20-C22	115.4505	C11-C13-C14-H16	-14.2832
C31-H33	1.0881	C20-C22-C23	122.2085	C11-C13-C14-C17	105.5107
C31-H34	1.0928	C20-C22-C42	117.9296	O35-C13-C14-H15	51.9628
C37-H38	1.0893	C23-C22-C42	119.8607	O35-C13-C14-H16	172.9519
C37-H39	1.0949	C22-C23-C24	119.6634	O35-C13-C14-C17	-67.2542
C37-H40	1.0948	C22-C23-H25	120.6229	C13-C14-C17-C18	76.6098
C37-O44	1.4329	C24-C23-H25	119.7133	C13-C14-C17-O36	-103.4084
C42-H43	1.0842	C23-C24-C27	117.8452	H15-C14-C17-C18	-41.8678
O45-H46	0.972	C23-C24-O30	128.2946	H15-C14-C17-O36	138.1141
		C27-C24-O30	113.8593	H16-C14-C17-C18	-161.1873
		C27-C26-H28	121.6588	H16-C14-C17-O36	18.7946
		C27-C26-C42	116.5741	C14-C17-C18-H19	-0.7885
		H28-C26-C42	121.7671	C14-C17-C18-C20	179.619
		C24-C27-C26	124.8764	O36-C17-C18-H19	179.2302
		C24-C27-O29	113.6545	O36-C17-C18-C20	-0.3622
		C26-C27-O29	121.4173	C17-C18-C20-H21	0.1847
		C27-O29-H47	108.0832	C17-C18-C20-C22	179.8111
		C27-O29-H48	115.2135	H19-C18-C20-H21	-179.3837
		H47-O29-H48	110.5888	H19-C18-C20-C22	0.2427
		C24-O30-C31	119.5659	C18-C20-C22-C23	2.0241
		O30-C31-H32	110.0709	C18-C20-C22-C42	-177.5686
		O30-C31-H33	105.2927	H21-C20-C22-C23	-178.344
		O30-C31-H34	110.0951	H21-C20-C22-C42	2.0633
		H32-C31-H33	110.2012	C20-C22-C23-C24	-179.6308
		H32-C31-H34	110.8298	C20-C22-C23-H25	0.5978
		H33-C31-H34	110.2132	C42-C22-C23-C24	-0.0458
		H38-C37-H39	109.771	C42-C22-C23-H25	-179.8171
		H38-C37-H40	109.7674	C20-C22-C42-C26	179.0583
		H38-C37-O44	105.7273	C20-C22-C42-H43	-0.2774
		H39-C37-H40	110.0175	C23-C22-C42-C26	-0.5443
		H39-C37-O44	110.7461	C23-C22-C42-H43	-179.88
		H40-C37-O44	110.7263	C22-C23-C24-C27	0.1641

		C22-C42-C26	121.1734	C22-C23-C24-O30	179.7957
		C22-C42-H43	119.7711	H25-C23-C24-C27	179.9376
		C26-C42-H43	119.0522	H25-C23-C24-O30	-0.4308
		C6-O44-C37	118.7518	C23-C24-C27-C26	0.3194
		C1-O45-H46	108.4535	C23-C24-C27-O29	177.7244
				O30-C24-C27-C26	-179.3645
				O30-C24-C27-O29	-1.9595
				C23-C24-O30-C31	0.2836
				C27-C24-O30-C31	179.9274
				H28-C26-C27-C24	179.1283
				H28-C26-C27-O29	1.9138
				C42-C26-C27-C24	-0.877
				C42-C26-C27-O29	-178.0915
				C27-C26-C42-C22	0.9687
				C27-C26-C42-H43	-179.691
				H28-C26-C42-C22	-178.344
				H28-C26-C42-H43	0.3037
				C24-C27-O29-H47	1.9383
				C24-C27-O29-H48	126.1763
				C26-C27-O29-H47	179.4437
				C26-C27-O29-H48	-56.3183
				C24-O30-C31-H32	61.2149
				C24-O30-C31-H33	179.9686
				C24-O30-C31-H34	-61.251
				H38-C37-O44-C6	-179.8703
				H39-C37-O44-C6	-61.0248
				H40-C37-O44-C6	61.2989

Tableau IV.2.5 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur +2H.

Molécule Cur +2H					
Liaison	Longueur	Liaison	Angle	liaison	Angle d'hydrale
C1-C2	1.3751	C2-C1-C6	124.8096	C6-C1-C2-C3	-1.7955
C1-C6	1.3965	C2-C1-O45	121.3633	C6-C1-C2-H41	177.5379
C1-O45	1.454	C6-C1-O45	113.7012	O45-C1-C2-C3	-177.4559
C2-C3	1.399	C1-C2-C3	116.847	O45-C1-C2-H41	1.8775
C2-H41	1.0842	C1-C2-H41	121.634	C2-C1-C6-C5	0.9516
C3-C4	1.4058	C3-C2-H41	121.5156	C2-C1-C6-O44	-178.3953
C3-H7	1.0836	C2-C3-C4	120.8397	O45-C1-C6-C5	176.9051
C4-C5	1.4109	C2-C3-H7	118.766	O45-C1-C6-O44	-2.4417

C4-C9	1.4745	C4-C3-H7	120.3409	C2-C1-O45-H46	178.5359
C5-C6	1.3921	C3-C4-C5	120.0357	C2-C1-O45-H49	-57.3769
C5-H8	1.0835	C3-C4-C9	121.88	C6-C1-O45-H46	2.4265
C6-O44	1.3558	C5-C4-C9	118.0064	C6-C1-O45-H49	126.5137
C9-H10	1.0887	C4-C5-C6	119.7734	C1-C2-C3-C4	0.554
C9-C11	1.3489	C4-C5-H8	119.9419	C1-C2-C3-H7	177.9055
C11-H12	1.0881	C6-C5-H8	120.2798	H41-C2-C3-C4	-178.7803
C11-C13	1.487	C1-C6-C5	117.6463	H41-C2-C3-H7	-1.4288
C13-C14	1.53	C1-C6-O44	114.1583	C2-C3-C4-C5	1.433
C13-O35	1.2288	C5-C6-O44	128.1915	C2-C3-C4-C9	178.1584
C14-H15	1.0949	C4-C9-H10	114.4272	H7-C3-C4-C5	-175.8769
C14-H16	1.0879	C4-C9-C11	129.3504	H7-C3-C4-C9	0.8485
C14-C17	1.5372	H10-C9-C11	116.1787	C3-C4-C5-C6	-2.2984
C17-C18	1.4786	C9-C11-H12	117.4313	C3-C4-C5-H8	178.508
C17-O36	1.2285	C9-C11-C13	130.1134	C9-C4-C5-C6	-179.149
C18-H19	1.0846	H12-C11-C13	112.4345	C9-C4-C5-H8	1.6574
C18-C20	1.3498	C11-C13-C14	120.215	C3-C4-C9-H10	-139.9661
H19-O35	2.658	C11-C13-O35	119.3817	C3-C4-C9C11	37.5036
C20-H21	1.0882	C14-C13-O35	120.0612	C5-C4-C9-H10	36.8231
C20-C22	1.4653	C13-C14-H15	107.8567	C5-C4-C9-C11	-145.7072
C22-C23	1.413	C13-C14-H16	112.1662	C4-C5-C6-C1	1.1442
C22-C42	1.4071	C13-C14-C17	110.4673	C4-C5-C6-O44	-179.614
C23-C24	1.3898	H15-C14-H16	110.0513	H8-C5-C6-C1	-179.6649
C23-H25	1.0821	H15-C14-C17	108.8655	H8-C5-C6-O44	-0.4232
C24-C27	1.3985	H16-C14-C17	107.3993	C1-C6-O44-C37	178.6669
C24-O30	1.3563	C14-C17-C18	116.9503	C5-C6-O44-C37	-0.597
C26-C27	1.374	C14-C17-O36	119.8309	C4-C9-C11-H12	-171.7755
C26-H28	1.084	C18-C17-O36	123.2176	C4-C9-C11-C13	6.4218
C26-C42	1.3988	C17-C18-H19	116.6248	H10-C9-C11-H12	5.6574
C27-O29	1.4523	C17-C18-C20	120.9207	H10-C9-C11-C13	-176.1454
O29-H47	0.9937	H19-C18-C20	122.4544	C9-C11-C13-C14	43.2321
O29-H48	0.9809	C18-C20-H21	117.0988	C9-C11-C13-O35	-143.4791
O30-C31	1.4432	C18-C20-C22	127.4785	H12-C11-C13-C14	-138.499
C31-H32	1.0928	H21C20-C22	115.4225	H12-C11-C13-O35	34.7899
C31-H33	1.0881	C20-C22-C23	122.2513	C11-C13-C14-H15	-145.3155
C31-H34	1.0929	C20-C22-C42	117.8669	C11-C13-C14-H16	-23.9692
C37-H38	1.088	C23-C22-C42	119.8813	C11-C13-C14-C17	95.8133
C37-H39	1.0929	C22-C23-C24	119.6332	O35-C13-C14-H15	41.4415
C37-H40	1.0929	C22-C23-H25	120.6334	O35-C13-C14-H16	162.7878
C37-O44	1.4435	C24-C23-H25	119.7334	O35-C13-C14-C17	-77.4297
C42-H43	1.0842	C23-C24-C27	117.8611	C13-C14-C17-C18	69.4322
O45-H46	0.9931	C23-C24-O30	128.3173	C13-C14-C17-O36	-110.9472
O45-H49	0.9811	C27-C24-O30	113.821	H15-C14-C17-C18	-48.824

H46-H49	1.6224	C27-C26-H28	121.6899	H15-C14-C17-O36	130.7966
		C27-C26-C42	116.5741	H16-C14-C17-C18	-167.953
		H28-C26-C42	121.736	H16-C14-C17-O36	11.6675
		C24-C27-C26	124.8649	C14-C17-C18-H19	-1.9874
		C24-C27-O29	113.6672	C14-C17-C18-C20	178.0222
		C26-C27-O29	121.4131	O36-C17-C18-H19	178.4061
		C27-O29-H47	108.08	O36-C17-C18-C20	-1.5843
		C27-O29-H48	115.0048	C17-C18-C20-H21	-0.234
		H47-O29-H48	110.6171	C17-C18-C20-C22	179.9456
		C24-O30-C31	119.6153	H19-C18-C20-H21	179.7762
		O30-C31-H32	110.0616	H19-C18-C20-C22	-0.0442
		O30-C31-H33	105.2949	C18-C20-C22-C23	-2.2015
		O30-C31-H34	110.0753	C18-C20-C22-C42	178.048
		H32-C31-H33	110.2153	H21-C20-C22-C23	177.9755
		H32-C31-H34	110.8413	H21-C20-C22-C42	-1.775
		H33-C31-H34	110.2139	C20-C22-C23-C24	179.8378
		H38-C37-H39	110.2447	C20-C22-C23-H25	-0.1788
		H38-C37-H40	110.2205	C42-C22-C23-C24	-0.4166
		H38-C37-O44	105.3114	C42-C22-C23-H25	179.5668
		H39-C37-H40	110.8018	C20-C22-C42-C26	179.7892
		H39-C37-O44	110.0863	C20-C22-C42-H43	0.1381
		H40-C37-O44	110.0406	C23-C22-C42-C26	0.0326
		C22-C42-C26	121.177	C23-C22-C42-H43	-179.6185
		C22-C42-H43	119.7966	C22-C23-C24-C27	0.0485
		C26-C42-H43	119.0255	C22-C23-C24-O30	179.741
		C6-O44-C37	119.443	H25-C23-C24-C27	-179.9351
		C1-O45-H46	108.0984	H25-C23-C24-O30	-0.2426
		C1-O45-H49	115.1035	C23-C24-C27-C26	0.763
				C23-C24-C27-O29	178.0922
				O30-C24-C27-C26	-178.9733
				O30-C24-C27-O29	-1.6441
				C23-C24-O30-C31	-0.1415
				C27-C24-O30-C31	179.5614
				H28-C26-C27-C24	178.8937
				H28-C26-C27-O29	1.7601
				C42-C26-C27-C24	-1.1252
				C42-C26-C27-O29	-178.2588
				C27-C26-C42-C22	0.6981
				C27-C26-C42-H43	-179.6481
				H28-C26-C42-C22	-179.3207
				H28-C26-C42-H43	0.333
				C24-C27-O29-H47	2.3509
				C24-C27-O29-H48	126.4749

				C26-C27-O29-H47	179.7832
				C26-C27-O29-H48	-56.0928
				C24-O30-C31-H32	61.186
				C24-O30-C31-H33	179.9528
				C24-O30-C31-H34	-61.2751
				H38-C37-O44-C6	-179.5441
				H39-C37-O44-C6	-60.7204
				H40-C37-O44-C6	61.6843

Tableau IV.2.6 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule cur à 37°C.

Molécule cur à 37°C					
Liaison	Longueur	Liaisons	Angle	Liaisons	Angle dihydrale
C1-C2	1.3914	C2-C1-C6	119.6519	C6-C1-C2-C3	-0.9112
C1-C6	1.4123	C2-C1-O30	120.0497	C6-C1-C2-H46	178.2547
C1-O30	1.3604	C6-C1-O30	120.2911	O30-C1-C2-C3	-179.9338
C2-C3	1.396	C1-C2-C3	120.0875	O30-C1-C2-H46	-0.7679
C2-H46	1.085	C1-C2-H46	118.6988	C2-C1-C6-C5	0.3386
C3-C4	1.4037	C3-C2-H46	121.2083	C2-C1-C6-O41	-179.4281
C3-H7	1.085	C2-C3-C4	120.9724	O30-C1-C6-C5	179.3588
C4-C5	1.4132	C2-C3-H7	119.249	O30-C1-C6-O41	-0.4079
C4-C9	1.4685	C4-C3-H7	119.7441	C2-C1-O30-H31	179.6945
C5-C6	1.3889	C3-C4-C5	118.587	C6-C1-O30-H31	0.6782
C5-H8	1.0844	C3-C4-C9	122.4517	C1-C2-C3-C4	-0.1559
C6-O41	1.3731	C5-C4-C9	118.9036	C1-C2-C3-H7	177.7025
C9-H10	1.0905	C4-C5-C6	120.4774	H46-C2-C3-C4	-179.3004
C9-C11	1.3511	C4-C5-H8	119.0788	H46-C2-C3-H7	-1.4421
C11-H12	1.0883	C6-C5-H8	120.4286	C2-C3-C4-C5	1.7597
C11-C13	1.4873	C1-C6-C5	120.185	C2-C3-C4-C9	178.9658
C13-C14	1.5303	C1-C6-O41	113.7732	H7-C3-C4-C5	-176.0881
C13-O39	1.2271	C5-C6-O41	126.0413	H7-C3-C4-C9	1.118
C14-H15	1.0956	C4-C9-H10	114.623	C3-C4-C5-C6	-2.3264
C14-H16	1.088	C4-C9-C11	129.3353	C3-C4-C5-H8	179.0831
C14-C17	1.542	H10-C9-C11	115.9795	C9-C4-C5-C6	-179.6334
C17-C18	1.4764	C9-C11-H12	117.8956	C9-C4-C5-H8	1.7761
C17-O40	1.2264	C9-C11-C13	129.6978	C3-C4-C9-H10	-142.2803
C18-H19	1.0853	H12-C11-C13	112.388	C3-C4-C9-C11	34.699
C18-C20	1.3521	C11-C13-C14	119.677	C5-C4-C9-H10	34.9173
H19-O39	2.5684	C11-C13-O39	119.7914	C5-C4-C9-C11	-148.1034
C20-H21	1.0896	C14-C13-O39	120.118	C4-C5-C6-C1	1.3005
C20-C22	1.4584	C13-C14-H15	107.5932	C4-C5-C6-O41	-178.9636
C22-C23	1.411	C13-C14-H16	112.4524	H8-C5-C6-C1	179.8719
C22-C24	1.4064	C13-C14-C17	110.8644	H8-C5-C6-O41	-0.3922

C23-C25	1.3888	H15-C14-H16	110.147	C1-C6-O41-C42	-178.927
C23-H26	1.0847	H15-C14-C17	108.5804	C5-C6-O41-C42	1.3225
C24-C27	1.3931	H16-C14-C17	107.1574	C4-C9-C11-H12	-170.1184
C24-H47	1.0861	C14-C17-C18	116.8249	C4-C9-C11-C13	8.1785
C25-C28	1.4139	C14-C17-O40	119.6367	H10-C9-C11-H12	6.8269
C25-O34	1.3718	C18-C17-O40	123.5331	H10-C9-C11-C13	-174.8762
C27-C28	1.3969	C17-C18-H19	116.8747	C9-C11-C13-C14	43.6814
C27-H29	1.088	C17-C18-C20	120.708	C9-C11-C13-O39	-143.6889
C28-O32	1.3666	H19-C18-C20	122.4172	H12-C11-C13-C14	-137.9465
O30-H31	0.9703	C18-C20-H21	116.2952	H12-C11-C13-O39	34.6832
O32-H33	0.9665	C18-C20-C22	127.9279	C11-C13-C14-H15	-147.8209
O34-C35	1.4353	H21-C20-C22	115.7765	C11-C13-C14-H16	-26.3543
C35-H36	1.0937	C20-C22-C23	123.2309	C11-C13-C14-C17	93.586
C35-H37	1.0912	C20-C22-C24	118.9029	O39-C13-C14-H15	39.5738
C35-H38	1.0972	C23-C22-C24	117.8661	O39-C13-C14-H16	161.0403
O41-C42	1.4253	C22-C23-C25	121.7224	O39-C13-C14-C17	-79.0193
C42-H43	1.0903	C22-C23-H26	121.0927	C13-C14-C17-C18	64.9595
C42-H44	1.0965	C25-C23-H26	117.1785	C13-C14-C17-O40	-115.8495
C42-H45	1.0962	C22-C24-C27	121.0434	H15-C14-C17-C18	-53.0346
		C22-C24-H47	119.5255	H15-C14-C17-O40	126.1564
		C27-C24-H47	119.4309	H16-C14-C17-C18	-171.9866
		C23-C25-C28	119.4157	H16-C14-C17-O40	7.2044
		C23-C25-O34	118.9243	C14-C17-C18-H19	-4.4422
		C28-C25-O34	121.5222	C14-C17-C18-C20	175.6701
		C24-C27-C28	120.4032	O40-C17-C18-H19	176.4013
		C24-C27-H29	120.1237	O40-C17-C18-C20	-3.4864
		C28-C27-H29	119.4679	C17-C18-C20-H21	-0.1354
		C25-C28-C27	119.5413	C17-C18-C20-C22	-179.909
		C25-C28-O32	117.6547	H19-C18-C20-H21	179.9833
		C27-C28-O32	122.8013	H19-C18-C20-C22	0.2097
		C1-O30-H31	108.218	C18-C20-C22-C23	-2.0828
		C28-O32-H33	109.813	C18-C20-C22-C24	177.8009
		C25-O34-C35	116.4127	H21-C20-C22-C23	178.1426
		O34-C35-H36	111.3848	H21-C20-C22-C24	-1.9737
		O34-C35-H37	105.7842	C20-C22-C23-C25	-179.9301
		O34-C35-H38	110.3749	C20-C22-C23-H26	-0.8724
		H36-C35-H37	109.7311	C24-C22-C23-C25	0.1851
		H36-C35-H38	110.0219	C24-C22-C23-H26	179.2428
		H37-C35-H38	109.4492	C20-C22-C24-C27	179.8102
		C6-O41-C42	118.5579	C20-C22-C24-H47	-0.0126
		O41-C42-H43	105.9104	C23-C22-C24-C27	-0.2998
		O41-C42-H44	110.989	C23-C22-C24-H47	179.8773
		O41-C42-H45	110.9498	C22-C23-C25-C28	0.4799
		H43-C42-H44	109.5253	C22-C23-C25-O34	176.2788
		H43-C42-H45	109.6148	H26-C23-C25-C28	-178.613
		H44-C42-H45	109.773	H26-C23-C25-O34	-2.8142

				C22-C24-C27-C28	-0.2599
				C22-C24-C27-H29	-179.4242
				H47-C24-C27-C28	179.5631
				H47-C24-C27-H29	0.3988
				C23-C25-C28-C27	-1.0355
				C23-C25-C28-O32	178.3828
				O34-C25-C28-C27	-176.7217
				O34-C25-C28-O32	2.6966
				C23-C25-O34-C35	115.8003
				C28-C25-O34-C35	-68.4928
				C24-C27-C28-C25	0.9313
				C24-C27-C28-O32	-178.4557
				H29-C27-C28-C25	-179.8989
				H29-C27-C28-O32	0.714
				C25-C28-O32-H33	-177.9258
				C27-C28-O32-H33	1.4722
				C25-O34-C35-H36	62.816
				C25-O34-C35-H37	-178.0098
				C25-O34-C35-H38	-59.7092
				C6-O41-C42-H43	179.175
				C6-O41-C42-H44	-62.0354
				C6-O41-C42-H45	60.2994

Tableau IV.2.7 : les paramètres géométrique (longueur de liaison, angles et les angles dihydrale) de la molécule Cur neutre.

Molécule Cur neutre					
Liaison	Longueur	Liaison	Angles	Liaison	angles dihydrale
C1-C2	1.392	C2-C1-C6	119.9366	C6-C1-C2-C3	-1.1487
C1-C6	1.4139	C2-C1-O30	119.9682	C6-C1-C2-H46	177.9642
C1-O30	1.3621	C6-C1-O30	120.0849	O30-C1-C2-C3	-179.9819
C2-C3	1.396	C1-C2-C3	120.0128	O30-C1-C2-H46	-0.8689
C2-H46	1.0852	C1-C2-H46	119.0379	C2-C1-C6-C5	0.4772
C3-C4	1.405	C3-C2-H46	120.9432	C2-C1-C6-O41	-179.1337
C3-H7	1.0845	C2-C3-C4	120.8584	O30-C1-C6-C5	179.309
C4-C5	1.4152	C2-C3-H7	119.0204	O30-C1-C6-O41	-0.3019
C4-C9	1.4652	C4-C3-H7	120.0814	C2-C1-O30-H31	179.0655
C5-C6	1.3892	C3-C4-C5	118.7218	C6-C1-O30-H31	0.2341
C5-H8	1.084	C3-C4-C9	122.8842	C1-C2-C3-C4	-0.1263
C6-O41	1.3672	C5-C4-C9	118.3235	C1-C2-C3-H7	177.5797
C9-H10	1.0898	C4-C5-C6	120.4825	H46-C2-C3-C4	-179.222
C9-C11	1.3557	C4-C5-H8	119.2021	H46-C2-C3-H7	-1.516
C11-H12	1.0884	C6-C5-H8	120.3073	C2-C3-C4-C5	2.0304
C11-C13	1.4783	C1-C6-C5	119.935	C2-C3-C4-C9	178.9209

C13-C14	1.533	C1-C6-O41	113.8795	H7-C3-C4-C5	-175.6514
C13-O39	1.2331	C5-C6-O41	126.1842	H7-C3-C4-C9	1.2391
C14-H15	1.0938	C4-C9-H10	114.284	C3-C4-C5-C6	-2.6977
C14-H16	1.0882	C4-C9-C11	130.2921	C3-C4-C5-H8	178.3379
C14-C17	1.5365	H10-C9-C11	115.366	C9-C4-C5-C6	-179.7315
C17-C18	1.4688	C9-C11-H12	117.2115	C9-C4-C5-H8	1.3041
C17-O40	1.2341	C9-C11-C13	130.4714	C3-C4-C9-H10	-145.7392
C18-H19	1.0848	H12-C11-C13	112.3098	C3-C4-C9-C11	31.3253
C18-C20	1.356	C11-C13-C14	120.4131	C5-C4-C9-H10	31.163
H19-O39	2.9737	C11-C13-O39	119.835	C5-C4-C9-C11	-151.7724
C20-H21	1.0891	C14-C13-O39	119.3389	C4-C5-C6-C1	1.4668
C20-C22	1.4548	C13-C14-H15	108.1997	C4-C5-C6-O41	-178.974
C22-C23	1.4128	C13-C14-H16	111.6558	H8-C5-C6-C1	-179.5803
C22-C24	1.4087	C13-C14-C17	109.3676	H8-C5-C6-O41	-0.0211
C23-C25	1.3869	H15-C14-H16	109.9231	C1-C6-O41-C42	179.0921
C23-H26	1.0848	H15-C14-C17	109.9259	C5-C6-O41-C42	-0.4901
C24-C27	1.3922	H16-C14-C17	107.7635	C4-C9-C11-H12	-169.7701
C24-H47	1.0859	C14-C17-C18	117.0679	C4-C9-C11-C13	9.1632
C25-C28	1.4152	C14-C17-O40	119.3267	H10-C9-C11-H12	7.2686
C25-O34	1.3766	C18-C17-O40	123.6048	H10-C9-C11-C13	-173.798
C27-C28	1.3987	C17-C18-H19	116.851	C9-C11-C13-C14	38.6634
C27-H29	1.0865	C17-C18-C20	121.2825	C9-C11-C13-O39	-148.7611
C28-O32	1.3604	H19-C18-C20	121.8665	H12-C11-C13-C14	-142.362
O30-H31	0.972	C18-C20-H21	116.5914	H12-C11-C13-O39	30.2136
O32-H33	0.9687	C18-C20-C22	128.0591	C11-C13-C14-H15	-139.3496
O34-C35	1.4418	H21-C20-C22	115.3495	C11-C13-C14-H16	-18.2527
C35-H36	1.0936	C20-C22-C23	123.2868	C11-C13-C14-C17	100.9251
C35-H37	1.0908	C20-C22-C24	118.7806	O39-C13-C14-H15	48.0382
C35-H38	1.0957	C23-C22-C24	117.9326	O39-C13-C14-H16	169.1351
O41-C42	1.4329	C22-C23-C25	121.3675	O39-C13-C14-C17	-71.6871
C42-H43	1.0893	C22-C23-H26	121.1493	C13-C14-C17-C18	84.6859
C42-H44	1.0949	C25-C23-H26	117.4823	C13-C14-C17-O40	-95.0399
C42-H45	1.0949	C22-C24-C27	121.2352	H15-C14-C17-C18	-33.9717
		C22-C24-H47	119.5064	H15-C14-C17-O40	146.3024
		C27-C24-H47	119.2577	H16-C14-C17-C18	-153.756
		C23C25-C28	119.7926	H16-C14-C17-O40	26.5181
		C23-C25-O34	119.5589	C14-C17-C18-H19	-0.3819
		C28-C25-O34	120.5498	C14-C17-C18-C20	179.5274
		C24-C27-C28	120.167	O40-C17-C18-H19	179.3312
		C24-C27-H29	120.2731	O40-C17-C18-C20	-0.7596
		C28-C27-H29	119.5566	C17-C18-C20-H21	0.055
		C25-C28-C27	119.4994	C17-C18-C20-C22	-179.8699
		C25-C28-O32	117.4089	H19-C18-C20-H21	179.9596
		C27-C28-O32	123.0896	H19-C18-C20-C22	0.0348
		C1-O30-H31	108.472	C18-C20-C22-C23	0.1302
		C28-O32-H33	110.2945	C18-C20-C22-C24	-179.9281
		C25-O34-C35	115.3031	H21-C20-C22-C23	-179.7954
		O34-C35-H36	111.0308	H21-C20-C22-C24	0.1462
		O34-C35-H37	106.071	C20-C22-C23-C25	-179.7049

		O34-C35-H38	110.2294	C20-C22-C23-H26	-0.0618
		H36-C35-H37	109.7386	C24-C22-C23-C25	0.353
		H36-C35-H38	110.0238	C24-C22-C23-H26	179.9961
		H37-C35-H38	109.6698	C20-C22-C24-C27	179.5611
		C6-O41-C42	118.7021	C20-C22-C24-H47	-0.1397
		O41-C42-H43	105.7331	C23-C22-C24-C27	-0.4941
		O41-C42-H44	110.7352	C23-C22-C24-H47	179.805
		O41-C42-H45	110.7384	C22-C23-C25-C28	0.2935
		H43-C42-H44	109.7801	C22C23-C25-O34	176.6996
		H43-C42-H45	109.778	H26-C23-C25-C28	-179.3622
		H44-C42-H45	109.9924	H26-C23-C25-O34	-2.9561
				C22-C24-C27-C28	-0.0175
				C22-C24-C27-H29	-179.3613
				H47-C24-C27-C28	179.6841
				H47-C24-C27-H29	0.3404
				C23-C25-C28-C27	-0.8105
				C23-C25-C28-O32	178.6753
				O34-C25-C28-C27	-177.1804
				O34-C25-C28-O32	2.3054
				C23-C25-O34-C35	107.7011
				C28-C25-O34-C35	-75.9206
				C24-C27-C28-C25	0.6743
				C24-C27-C28-O32	-178.7808
				H29-C27-C28-C25	-179.9772
				H29-C27-C28-O32	0.5676
				C25-C28-O32-H33	-179.9609
				C27-C28-O32-H33	-0.4951
				C25-O34-C35-H36	60.576
				C25-O34-C35-H37	179.74
				C25-O34-C35-H38	-61.6085
				C6-O41-C42-H43	-179.8917
				C6-O41-C42-H44	-61.0376
				C6-O41-C42-H45	61.255

Les Charges de Mulliken

Tableau IV.2.10: Les Charges de Mulliken des molécules (cur gaz, cur +1H, cur +2H, cur 1H, cur-2H, cur à 37°C).

Les charges mulliken									
Atome	Cur Gaze /37°C	Atome	Cur -1H	Atome	Cur -2H	Atome	Cur +1H	Atome	Cur+2H
C1	-0.178480	C1	-0.920849	C1	-0.794106	C1	-0.931828	C1	-0.363265
C2	-0.147884	C2	0.745905	C2	0.714875	C2	0.761385	C2	0.390944
C3	-0.911577	C3	-1.437324	C3	-1.472755	C3	-1.385561	C3	-1.258989
C4	-0.067772	C4	-0.467452	C4	-0.585253	C4	-0.468669	C4	0.024905
C5	1.246970	C5	1.410617	C5	1.402913	C5	1.378192	C5	1.398158
C6	0.057144	C6	0.589484	C6	0.587675	C6	0.579265	C6	-0.232247
H7	-0.291398	H7	-0.283938	H7	-0.268480	H7	-0.299490	H7	-0.320956
H8	0.056371	H8	0.077347	H8	0.075388	H8	0.080967	H8	0.097690
C9	0.118713	C9	0.217137	C9	0.213409	C9	0.274041	C9	0.262048
H10	0.241129	H10	0.254916	H10	0.237784	H10	0.264781	H10	0.271455
C11	-0.064401	C11	-0.114191	C11	-0.182454	C11	-0.087642	C11	-0.046655
H12	0.203584	H12	0.196648	H12	0.173479	H12	0.205620	H12	0.218572
C13	-0.236082	C13	-0.275419	C13	-0.272077	C13	-0.294175	C13	-0.212007
C14	-0.143155	C14	-0.159513	C14	-0.004013	C14	-0.225414	C14	-0.289958
H15	0.208059	H15	0.222021	H15	0.218181	H15	0.235162	H15	0.251076
H16	0.299195	H16	0.293447	H16	0.289857	H16	0.304958	H16	0.304097
C17	0.098631	C17	0.266651	C17	0.070460	C17	0.311335	C17	0.299104
C18	-0.633493	C18	-0.862478	C18	-0.811683	C18	-0.747125	C18	-0.745424
H19	0.371774	H19	0.386331	H19	0.384781	H19	0.373289	H19	0.377288
C20	-0.099883	C20	-0.101093	C20	-0.117200	C20	-0.335366	C20	-0.312631
H21	0.243304	H21	0.247165	H21	0.239456	H21	0.262696	H21	0.265322
C22	0.079915	C22	-0.028167	C22	-0.063210	C22	0.614350	C22	0.620063
C23	0.419270	C23	0.749270	C23	0.794390	C23	0.304982	C23	0.297970
C24	-0.508524	C24	-0.127480	C24	-0.130644	C24	-0.110165	C24	-0.116746
C25	-0.260405	H24	0.208722	H25	0.200845	H25	0.221986	H25	0.222706
H26	0.188696	C26	0.202895	C26	0.179242	C26	0.649954	C26	0.648893
C27	0.276327	C27	-0.067404	C27	-0.060820	C27	-0.593951	C27	-0.591837
C28	0.148730	H28	0.173423	H28	0.164526	H28	0.180142	H28	0.180698
H29	0.163355	O29	-0.806535	O29	-0.858370	O29	-0.241531	O29	-0.241226
O30	-0.511820	O30	-0.391622	O30	-0.397038	O30	-0.364330	O30	-0.363869
H31	0.397894	C31	-0.217916	C31	-0.213366	C31	-0.244025	C31	-0.244307
O32	-0.567729	H32	0.159276	H32	0.156245	H32	0.186921	H32	0.187166
H33	0.384408	H33	0.150814	H33	0.148547	H33	0.176467	H33	0.176601
O34	-0.328693	H34	0.167496	H34	0.167224	H34	0.171546	H34	0.171579

C35	-0.271810	O35	-0.343089	O35	-0.415240	O35	-0.337611	O35	-0.317340
H36	0.172387	O36	-0.430168	O36	-0.443893	O36	-0.382111	O36	-0.374591
H37	0.146509	C37	-0.193669	C37	-0.187339	C37	-0.192838	C37	-0.213614
H38	0.165987	H38	0.152511	H38	0.149079	H38	0.154174	H38	0.164463
O39	-0.241240	H39	0.181046	H39	0.177224	H39	0.181624	H39	0.188579
O40	-0.292027	H40	0.181934	H40	0.179656	H40	0.182715	H40	0.190961
O41	-0.385094	H41	0.180708	H41	0.175685	H41	0.184959	H41	0.162984
C42	-0.238126	C42	-0.755970	C42	-0.809256	C42	-0.536433	C42	-0.531381
H43	0.145238	H43	0.098881	H43	0.095380	H43	0.124839	H43	0.125562
H44	0.177711	O44	-0.358765	O44	-0.369841	O44	-0.354848	O44	-0.340752
H45	0.181054	O45	-0.586267	O45	-0.739261	O45	-0.581202	O45	-0.178537
H46	0.167354	H46	0.414664			H46	0.416073	H46	0.447674
H47	0.019885					H47	0.486331	H47	0.486523
						H48	0.445559	H48	0.445803
								H49	0.417451

L'activité antioxydant détermination d'IC50

Tableau IV.4.3: Valeurs des IC50 trouvées pour composés étudiée.

Paramètre	Cur	AG
Equation	$y = a + b \cdot x$	$y = a + b \cdot x$
R ²	0,9127	0,98118
A	21,1285	19.830
B	132.6956	50.62741
IC ₅₀ (µg/ml)	0.2175769	0.5959222