

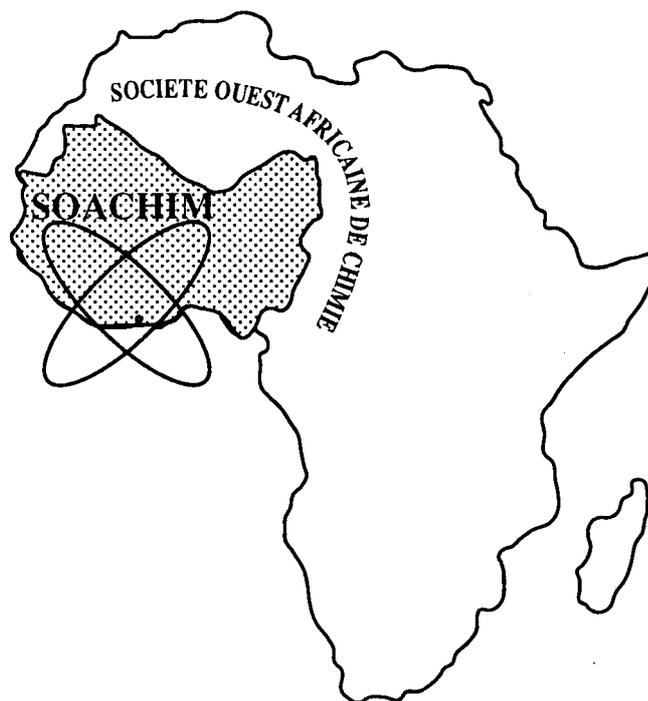
Theoretical Structural Prediction of molecules of condensed tannins

**Kicho Denis Yapo, Sébastien Koffi Ouffoue, Timothée Aboua Okpekon,
Boka Robert N'guessan, Joel Dade,**

Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie

J. Soc. Ouest-Afr. Chim. (2014), 038 : 30 - 41

19^{ème} Année, Décembre 2014



ISSN 0796-6687

Code Chemical Abstracts : JSOCF2

Cote INIST (CNRS France) : <27680>

Site Web: <http://www.soachim.org>

Theoretical Structural Prediction of molecules of condensed tannins

Kicho Denis Yapo^{1*}, Sébastien Koffi Ouffoue², Timothée Aboua Okpekon², Boka Robert N'guessan¹, Joel Dade²

¹*UFR Sciences SSMT, Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Félix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire.*

²*UFR Sciences SSMT, Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université Félix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire.*

(Reçu le 15/10/2014 – Accepté après corrections le 22/12/ 2014)

Abstract: SPASIBA Empirical force fields has enable us to model buildings of B2-dimethyl procyanidin type with the aim to identify probable structures of these models found in the indoor environment (plasma). Six possible models were established. That are procyanidin B2-Dimethyl 1, procyanidin B2-Dimethyl 2, procyanidin B2-Diméthyl 3, procyanidin B2-Dimethyl 4, procyanidin B2-Dimethyl 5 and procyanidin B2-Dimethyl 6. Molecular dynamics simulation is done at a time of one nanosecond (1ns) with a constant simulation temperature of 300 degree kelvin (K) and a constant volume. The simulation environments are the gas phase ($\epsilon=1$), the implicit biological environment ($\epsilon=4$) and the implicit hydrated environment ($\epsilon=80$). The structural and energetic characteristics have shown that the uniform format of procyanidin B2-dimethyl molecules in the interior environment would be Procyanidin B2-Dimethyl 1 and Procyanidin B2-Dimethyl 2 that are likely to be synthesized in the goal to possibly reduce their affinity with non-heme iron (Fe^{3+} , Fe^{2+}) in the body.

Keywords: SPASIBA Forces Field, Procyanidins B2-Dimethyls Models, Molecular Dynamic, Simulation, Non heminic Iron (Fe^{3+} , Fe^{2+}).

Prédiction Structurale Théorique De Molécules De Tannins Condensés

Résumé: Le champ de Forces empiriques SPASIBA nous a permis de modéliser des édifices de type Procyanidine B2-Diméthyle dans le but d'identifier les structures probables de ces modèles retrouvés dans le milieu intérieur (plasma). Six modèles possibles ont été établis. Ce sont le Procyanidine B2-Diméthyle 1, le Procyanidine B2-Diméthyle 2, le Procyanidine B2-Diméthyle 3, le Procyanidine B2-Diméthyle 4, le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et le Procyanidine B2-Diméthyle 6. La simulation par Dynamique Moléculaire s'est faite sur un temps d'une nanoseconde (1ns) avec une température de simulation de 300 Kelvin (K) constante et un volume constant. Les milieux de simulations sont la phase gazeuse ($\epsilon = 1$), le milieu biologique implicite ($\epsilon = 4$) et le milieu hydraté implicite ($\epsilon = 80$). Les caractéristiques structurales et énergétiques ont montré que les modèles types de molécules Procyanidine B2-Diméthyl dans le milieu intérieur seraient le Procyanidine B2-Diméthyle 1 et le Procyanidine B2-Diméthyle 2 susceptibles d'être synthétisés dans l'optique de réduire éventuellement leur affinité vis-à-vis du fer non héminique (Fe^{3+} , Fe^{2+}) dans l'organisme.

Mots clés: Champs de Forces SPASIBA, Modèles Procyanidines B2-Diméthyles, Dynamique Moléculaire, Simulation, Fer non héminique (Fe^{3+} , Fe^{2+}).

* Corresponding author: yapokichodenis@yahoo.fr; tel: 00-225-49-79-04-19

1. Introduction

La fonction énergie potentielle empirique ou champ de forces SPASIBA nous a permis de modéliser la complexation du fer non héminique (Fe^{3+} , Fe^{2+}) avec le Procyanidine B2 qui est une molécule de tannin^[1-9]. Cette étude théorique nous a ainsi révélé que la molécule de procyanidine B2 pouvait former, avec le fer non héminique, des complexes avec ses hydroxyles vicinaux. Cette coordination a lieu par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux en position 3' et 4' des proanthocyanidines^[1-5]. Une des solutions, en vue d'éviter la formation de complexes, est de modéliser les molécules de tannins condensés, le Procyanidine B2 dans le cas spécifique, par occupation des sites de réactions de sorte à empêcher la coordination de celles-ci avec le fer non héminique. Ceci les (fer non héminique, tannins) rendrait disponibles pour l'absorption. Cette modélisation n'ayant de sens qu'à la condition que les molécules obtenues soient assimilables par l'organisme, nous nous proposons de suggérer, par le champ de forces empirique SPASIBA, des modèles dérivées des produits du métabolisme de *O*-diméthylation du Procyanidine B2 retrouvés dans le milieu intérieur^[6].

2. Matériels et méthodes

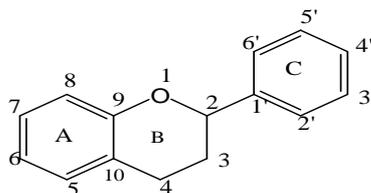
2.1. Modélisation

Le Procyanidine B2, qui a servi pour notre étude, est une molécule de tannins condensés de type Proanthocyanidines^[7]. Le squelette structural de ceux-ci (tannins condensés) sert de base aux monomères des Proanthocyanidines comme illustré sur la figure 1 ci-dessous^[1-5].

La figure 2 montre les sites de réaction (sites de coordination pour le fer non héminique) au niveau de la molécule d'étude (Procyanidine B2). Cette molécule est un dimère de monomères de type épicatechine.

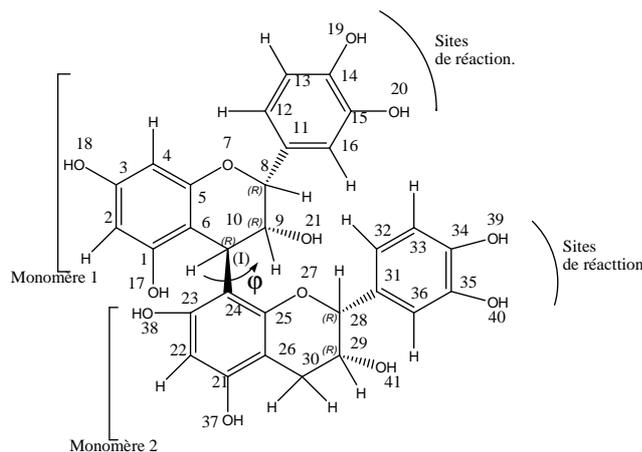
Les réactions de coordination ayant lieu par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux en position 3' et 4' (figures 1 et 2), le champ de forces SPASIBA nous a permis de prédire des types de complexes susceptibles de se former dans l'organisme^[1-5, 8-9]. Ce sont des complexes ferreux et ferriques de type Procyanidine B2- $Fe^{2+/3+}$ et Procyanidine B2- $Fe^{2+/3+}$ - Procyanidine B2.

L'occupation des sites de complexation au niveau de la molécule de Procyanidine B2 diminuerait-il l'affinité du fer non héminique ou empêcherait-il tout simplement les phénomènes de complexation?



A: cycle phloroglucinol ; B: cycle pyranne ; C: cycle catéchol pour les procyanidines ou cycle pyrogalloyl dans les prodéphinidines.

Figure 1: Squelette structural de base des monomères de Proanthocyanidines.



(I): Jonction interflavanique entre le monomère 1 et le monomère 2.

ϕ : Angle dièdre interflavanique entre le monomère 1 et le monomère 2.

Figure 2: Molécule de Procyanidine B2 (épicatechine ($4\beta \rightarrow 8$) épicatechine) ou le (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R)-2, 2'-bis (3, 4-dihydroxyphényl)-4, 8'-bichroman-3, 3', 5, 5', 7, 7' hexanol.

La réponse à cette préoccupation pose un préalable. C'est la modélisation de la dite molécule (Procyanidine B2) en dérivés susceptibles d'être assimilé par l'organisme. L'étude des produits du métabolisme des molécules de tannins condensés ou proanthocyanidines montre que celles-ci subissent dans l'organisme, au niveau intestinal, des *O*-méthylations en positions 3' et/ou 4',^[6,10-12]. Concernant spécifiquement la molécule de Procyanidine B2, objet de notre étude, Seigo et al.^[6] ont montré que ces molécules contenues en amont dans l'alimentation pouvaient se retrouver en aval dans le milieu intérieur sous forme de molécules de Procyanidine B2 libres, de molécules de procyanidine B2-*O*-méthylées, de molécules de Procyanidine B2-*O*-diméthylées et de monomères, épicatechines, méthylés et non méthylés^[6]. L'intérêt serait donc de faire une diméthylation sélective de la molécule de procyanidine B2 en positions 3' et 4' au niveau des monomères Seigo et al.^[6] n'ayant pas donné de structures exactes des molécules de Procyanidine B2 *O*-diméthylées retrouvées dans le milieu intérieur, la problématique dans cette étude serait donc de modéliser celles-ci par dynamique moléculaire^[6].

La *O*-diméthylation en positions 3' et 4' des monomères de la molécule de Procyanidine B2 nous donne six possibilités représentées par les structures présentées ci-dessous :

- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 3' et 4' du monomère 2 (**Figure 3**).
- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 3' et 4' du monomère 1 (**Figure 4**).
- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 4' du monomère 1 et 3' du monomère 2 (**Figure 5**).
- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 4' du monomère 1 et 4' du monomère 2 (**Figure 6**).
- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 3' du monomère 1 et 3' du monomère 2 (**Figure 7**).
- La molécule de Procyanidine B2-*O*-diméthylée en positions 3' du monomère 1 et 4' du monomère 2 (**Figure 8**).

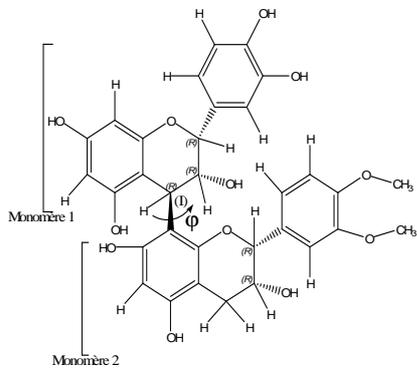


Figure 3: Procyanidine B2-diméthyle 1.

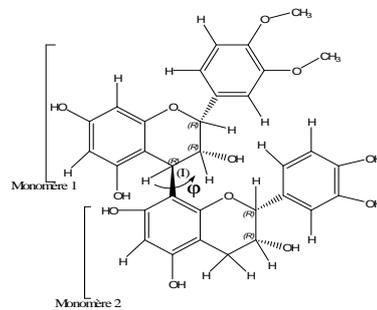


Figure 4: Procyanidine B2-diméthyle 2.

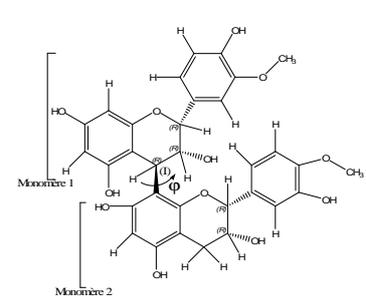


Figure 5: Procyanidine B2-diméthyle 3.

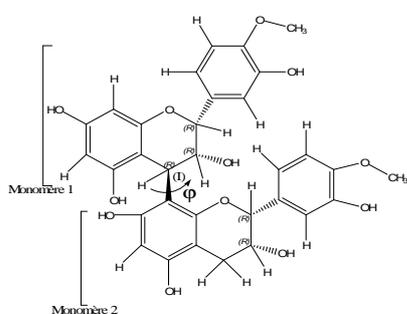


Figure 6: Procyanidine B2-diméthyle 4.

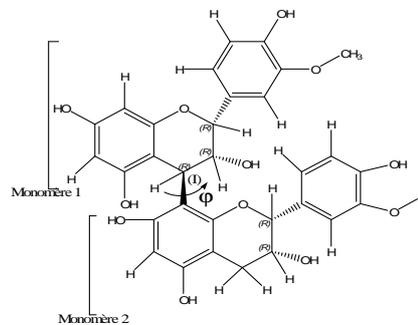


Figure 7: Procyanidine B2-diméthyle 5.

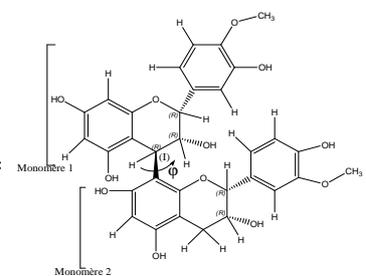


Figure 8: Procyanidine B2-diméthyle 6.

2.2. Champ de forces empiriques SPASIBA

SPASIBA (Spectroscopic Potential Algorithm for SIMulating Biomolecular conformational Adaptability) est une fonction énergie potentielle empirique. Elle combine la fonction énergie potentielle AMBER (V_{AMBER}) de mécanique moléculaire adaptée aux études conformationnelles et la fonction Urey-Bradley-Shimanouchi (V_{UBS}) adaptée aux études de spectroscopie vibrationnelle Infrarouge et Raman^[13-16].

$$V_{\text{SPASIBA}} = V_{\text{AMBER}} + V_{\text{UBS}}$$

L'expression de la partie du potentiel provenant d'AMBER (V_{AM}) est la suivante :

$$V_{\text{AM}} = \sum_{\text{dièdres}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)] + \sum_{\text{nonliés}} \left(\frac{A_{i,j}}{r_{i,j}^{12}} - \frac{B_{i,j}}{r_{i,j}^6} \right) \quad (\text{I}) \quad (\text{II})$$

$$+ \sum_{\text{nonliés}} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon r_{i,j}} \right) + \sum_{\text{liaisonsH}} \left(\frac{C_{i,j}}{r_{i,j}^{12}} - \frac{D_{i,j}}{r_{i,j}^{10}} \right) \quad (\text{III}) \quad (\text{IV})$$

Le terme I correspond au potentiel de torsion (interactions liantes).

Le terme II correspond à des interactions de Van Der Waals.

Le terme III rend compte de l'énergie potentielle d'origine électrostatique.

S'il y a une liaison hydrogène entre les atomes i et j, le terme IV est rajouté.

Les termes II, III et IV représentent les interactions entre atomes non liés ou Potentiel Intermoléculaire.

La partie du potentiel intramoléculaire ou interactions liantes dans le champ de forces SPASIBA est représentée par le potentiel V_{UBS} . Il comprend 4 termes dont les formes sont les suivantes :

$$V_{\text{UBS}} = V_1 + V_2 + V_3 + V_4$$

$$V_1 = \sum_{\text{liaisons}} K(r_{ij} - r_{ij0})^2 + \sum_{\text{liaisons}} K' r_{ij0} (r_{ij} - r_{ij0})$$

$$V_2 = \sum_{\text{angles}} H r_{ij0} r_{jko} (\theta_{ij} - \theta_{ij0})^2 + \sum_{\text{angles}} H' r_{ij0} r_{jko} (\theta_{ij} - \theta_{ij0})$$

$$V_3 = \frac{1}{2} \sum_{\text{dis} \tan \text{ces} 1-3} F_{ij} (q_{ij} - q_{ij0})^2 + \sum_{\text{dis} \tan \text{ces} 1-3} F'_{ij} q_{ij0} (q_{ij} - q_{ij0})^2$$

$$V_4 = V_{1-4\text{tg}} + V_L + \text{Kap}F_{\text{red}}$$

V_1 : potentiel des mouvements d'élongation.

V_2 : potentiel de déformation angulaire.

V_3 : potentiel de répulsion 1-3 entre deux atomes liés à un même atome central.

V_4 est caractéristique des groupements méthyle CH_3 , méthylène CH_2 ($V_{1-4\text{tg}}$ et V_L) et traite la redondance liaison-angle qui apparaît quand un

atome central est lié à quatre autres atomes dans l'espace (F_{red}).

L'objectif de l'utilisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA est de déterminer des paramètres susceptibles de reproduire les caractéristiques structurales et vibrationnelles d'un système moléculaire en accord avec les données expérimentales et de la mécanique quantique (fonctionnelle de densité en occurrence). Lesquels paramètres vont nous permettre de déterminer par Dynamique Moléculaire le(s) modèle(s) recherché(s) selon la méthodologie ci-après^[18].

2.3 Méthodologie

Les caractéristiques énergétiques et conformationnelles obtenues par dynamique moléculaire, vont nous permettre de juger de la faisabilité de nos modèles. La Dynamique Moléculaire proprement dite est effectuée à volume et température constants. Notons que le paramètre de volume constant est lié au volume de solvation implicite prédéfini. Le temps de simulation est fixé à une nanoseconde (1ns) en phase gazeuse et en milieu de solvation implicite. La température de simulation, après la phase de thermalisation et d'équilibrage (à partir de 0 kelvin), est de 300 Kelvin (K). A cette température (300 Kelvin), on estime que la thermalisation et l'équilibrage du milieu sont atteints. Alors, les caractéristiques structurales et énergétiques sont sauvegardées toutes les 0.1 picosecondes (0.1 ps). Les caractéristiques énergétiques permettront de comparer la stabilité relative de ceux-ci. Les caractéristiques conformationnelles détermineront l'éloignement ou non des différentes structures par rapport à la conformation expérimentale de la molécule de procyanidine B2^[17]. Laquelle conformation expérimentale a pour principale caractéristique la variation de l'angle dièdre interflavanique ϕ entre les deux monomères (figure 2) se situant autour de $+90^\circ$ et -90° en solution^[17]. Les six modèles ont chacun une conformation de départ avec un angle dièdre ϕ autour de 98.2° . C'est la conformation (structure avec angle dièdre $\phi = 98.2^\circ$) d'un minimum local de la structure expérimentale de la molécule de Procyanidine B2^[17]. Tous les modèles seront simulés dans un premier temps, en phase gazeuse pour suivre leur évolution respective sans aucune contrainte. Puis, ils seront étudiés en solvation implicite en milieu biologique ($\epsilon = 4$) et en milieu hydraté ($\epsilon = 80$) pour constater les comportements respectifs des modèles par application d'un champ diélectrique continu^[18]. Enfin les modèles en phase gaz de la Dynamique Moléculaire seront comparés aux modèles résultant

de calcul théorique B3LYP/6-311G également en phase gaz.

3. Résultats

Notons qu'un modèle de Procyanidine B2 *O*-diméthylé viable est un modèle avec une conformation dont l'angle dièdre ϕ entre les deux monomères constitutifs se rapproche le plus possible de $+ 90^\circ$ ou $- 90^\circ$ et une caractéristique énergétique la plus basse possible par rapport aux autres modèles.

3.1. Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques des modèles de procyanidine B2 *O*-diméthylée, matérialisées par les énergies potentielles, sont données dans le tableau I.

- En phase gazeuse, considérant l'aspect énergétique, le modèle Procyanidine.B2-diméthyle 2 avec une E_p de $- 36.42 \text{ kcal.mol}^{-1}$ serait relativement plus stable que les autres. Le modèle Procyanidine B2-diméthyle 3 qui a une énergie potentielle de $- 7.49 \text{ kcal.mol}^{-1}$, serait la moins stable.

- En milieu biologique implicite, les modèles de procyanidine B2 *O*-diméthylée sont tous dans des états de stabilité plus ou moins proches d'autant plus que les énergies potentielles sont comprises entre 62 et 72 kcal.mol^{-1} .

Néanmoins, on peut dire que le modèle Procyanidine B2-diméthyle 5, avec une E_p de $62.90 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, est relativement dans un état de meilleure stabilité suivi du modèle Procyanidine B2-diméthyle 2 avec une E_p de $67.94 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

- En milieu hydraté implicite, les énergies potentielles respectives des modèles indiquent des états énergétiques semblables aux environs de 95 kcal.mol^{-1} , signifiant un même niveau de stabilité relative.

Les RMSD (Ecart Type) directement calculés par le logiciels de simulation, se situant autour de 5, indiquent de faibles variations autour des moyennes des énergies potentielles des modèles pendant les dynamiques.

3.2 Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des modèles de procyanidine B2 *O*-diméthylée, par fluctuation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont consignées dans le **tableau II**.

- En phase gazeuse, les moyennes s'établissent autour de 90° pour tous les modèles à l'exception du Procyanidine B2-diméthyle 5 (-84°).

- En milieu biologique implicite, les modèles ont des angles ϕ qui varient autour de 90° sauf celui du Procyanidine B2-diméthyle 6 qui a une moyenne de $- 85^\circ$.

Tableau I: Energie potentielle (E_p) en kcal.mol^{-1} des modèles de procyanidine B2 *O*-diméthylée dans les milieux de simulation.

Modèles	$E_p \pm \text{RMSD}$ (Ecart Type) en Milieux de simulation		
	Phase gazeuse	Milieu biologique implicite	Milieu hydraté implicite
Procyanidine B2-diméthyle 1	$- 24.54 \pm 5.11$	69.78 ± 4.90	95.98 ± 5.02
Procyanidine B2-diméthyle 2	$- 36.42 \pm 6.07$	67.94 ± 4.82	95.37 ± 5.06
Procyanidine B2-diméthyle 3	$- 7.49 \pm 4.99$	72.24 ± 5.02	97.13 ± 4.94
Procyanidine B2-diméthyle 4	$- 18.89 \pm 5.14$	71.08 ± 4.95	96.20 ± 5.02
Procyanidine B2-diméthyle 5	$- 15.63 \pm 5.12$	62.90 ± 3.86	93.59 ± 5.17
Procyanidine B2-diméthyle 6	$- 23.65 \pm 4.89$	71.23 ± 5.06	95.23 ± 5.10

Tableau II: Variation moyenne du dièdre ϕ en degré ($^\circ$) des modèles de procyanidine B2 *O*-diméthylée dans les milieux de simulations.

Modèles	Dièdre ϕ moyen en degré ($^\circ$) $\pm \text{RMSD}$ (Ecart Type) En milieux de simulation		
	Phase gazeuse	Milieu biologique implicite	Milieu hydraté implicite
Procyanidine B2-Diméthyle 1	92.33 ± 03.88	90.91 ± 01.88	91.26 ± 01.97
Procyanidine B2-Diméthyle 2	91.58 ± 06.77	91.03 ± 01.87	93.51 ± 02.30
Procyanidine B2-Diméthyle 3	88.62 ± 04.36	94.01 ± 03.31	-108.86 ± 04.73
Procyanidine B2-Diméthyle 4	87.05 ± 03.54	9077 ± 02.33	92.10 ± 01.97
Procyanidine B2-Diméthyle 5	$- 83.87 \pm 06.61$	91.81 ± 05.28	-83.98 ± 07.34
Procyanidine B2-Diméthyle 6	89.96 ± 04.42	-84.53 ± 05.77	88.90 ± 04.08

- En milieu hydraté implicite, la variation diédrale est de 90° en moyenne pour les modèles Procyanidine B2-diméthyle 1, Procyanidine B2-diméthyle 2, Procyanidine B2-diméthyle 4 et Procyanidine B2-diméthyle 6. Les modèles Procyanidine B2-diméthyle 3 et Procyanidine B2-diméthyle 5 ont les leurs respectivement autour de -109° et -84° .

Les RSMD (Ecart Type) montrent qu'il y a des faibles fluctuations autour des moyennes de variations diédrales des modèles dans les différents milieux de simulations.

Les **figures 9, 10 et 11** montrent les fluctuations simultanées des énergies et des angles dièdres des différents modèles dans les milieux de simulations.

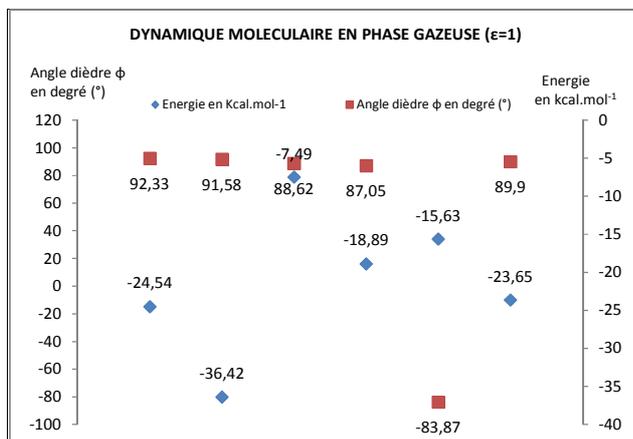


Figure 9: Angles et énergies des différents modèles pendant la dynamique moléculaire d'une nanoseconde (1 ns) en phase gazeuse.

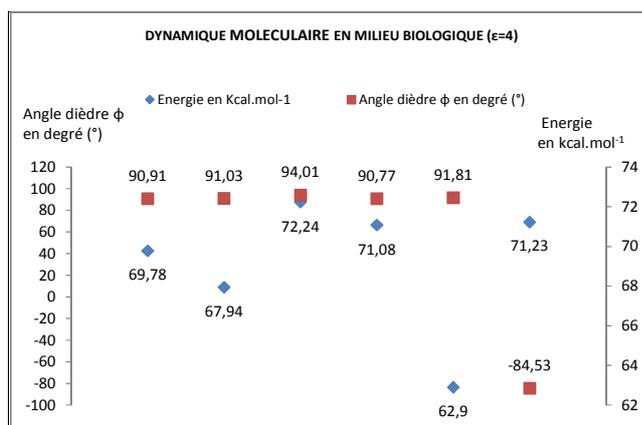


Figure 10: Angles et énergies des différents modèles pendant la dynamique moléculaire d'une nanoseconde (1 ns) en milieu biologique.

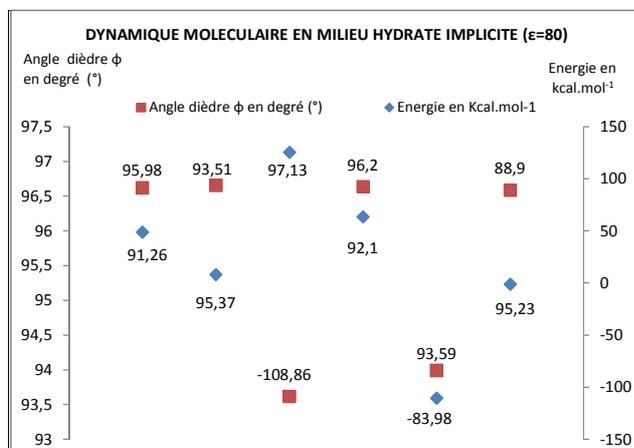


Figure 11: Variation Angles et énergies des différents modèles pendant la dynamique moléculaire d'une nanoseconde (1 ns) en milieu hydraté implicite.

Les modèles viables, c'est-à-dire susceptibles d'être retrouvés dans le milieu intérieur, sont ceux qui présentent à la fois un bas niveau énergétique et une conformation en accord avec l'expérimentation^[17]. Comme le montrent les figures 9, 10 et 11, le Procyanidine B2-Diméthyle 2 a, en phase gaz (absence de contraintes sur les édifices), l'énergie la plus basse et une conformation dont l'angle dièdre est autour de 90 degré. Dans cette logique, on a juste après le Procyanidine B2-Diméthyle 1. Dans les milieux biologique et hydraté simulés, nous avons pour ces deux modèles (Procyanidine B2-Diméthyle 2 et Procyanidine B2-Diméthyle 1), des niveaux énergétiques parmi les plus bas et des angles dièdres proches de l'expérimentation. Pour conforter ces résultats de Dynamique Moléculaire, nous avons effectués des calculs de chimie quantique en phase gaz (milieu sans contrainte)

avec la méthode de fonctionnelle de densité (DFT) B3LYP/6-311G appliqués aux modèles étudiés. Le tableau 3 nous donne les énergies associées aux angles dièdres des différents modèles en densité B3LYP/6-311G. La figure 12 montre la variation de l'angle dièdre en fonction de l'énergie en B3LYP/6-311G. Le tableau 4 nous donne les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles dièdres des modèles en Dynamique Moléculaire et en mécanique quantique B3LYP/6-311G comparés aux données expérimentales^[19]. Ce qui nous permettra de vérifier l'effet Jahn Teller (Toute molécule non linéaire dans un état électronique dégénéré (orbitale ou spin) se déforme de manière à diminuer sa symétrie, lever la dégénérescence et minimiser son énergie). La figure 13 nous montre quant à elle, la corrélation des angles dièdres des modèles calculés par B3LYP/6-311G et par Dynamique Moléculaire.

Tableau III: Energie en kcal.mol⁻¹ et dièdre φ en degré (°) des modèles de procyanidine B2 O-diméthylée en phase gazeuse.

Modèles	Energie en kcal.mol ⁻¹	Angle dièdre φ en degré (°)
Procyanidine B2-diméthyle 1	-1342899.34 ± 0.0057	92.50
Procyanidine B2-diméthyle 2	-1342893.84 ± 0.0142	88.31
Procyanidine B2-diméthyle 3	-1342896.15 ± 0.0043	93.37
Procyanidine B2-diméthyle 4	-1342892.14 ± 0.0007	92.71
Procyanidine B2-diméthyle 5	-1342895.29 ± 0.0390	95.80
Procyanidine B2-diméthyle 6	-1342895.87 ± 0.0042	61.82

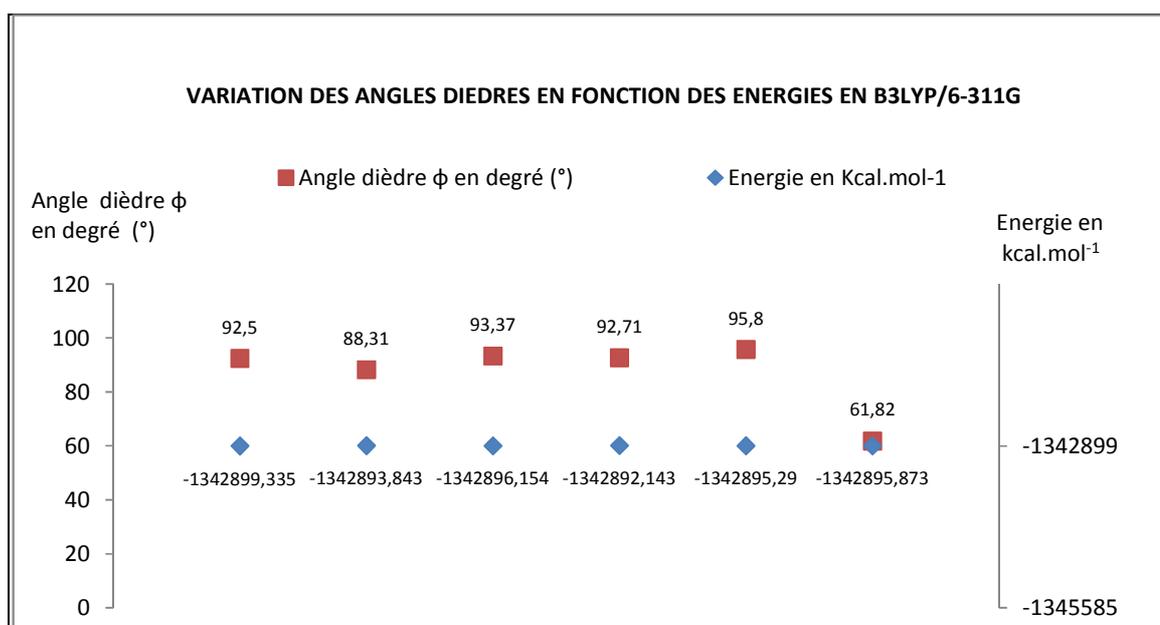


Figure 12: Angles et énergies des différents modèles en B3LYP/6-311G.

En phase gazeuse, nous remarquons que la plus grande différence entre les énergies des différents modèles est de 6 kcal.mol⁻¹ (tableau 3, figure 12). Ce qui nous signale une stabilité énergétique plus ou moins identique. Néanmoins, nous pourrions affirmer que le modèle Procyanidine B2-diméthyle 1 avec une énergie de -1342899.34 kcal.mol⁻¹ est la plus stable de tous. Quant aux angles dièdres, nous

constatons que les modèles Procyanidine B2-diméthyle 1 et Procyanidine B2-diméthyle 2 sont ceux dont les mesures dièdres sont les plus proches de 90° par rapport aux autres modèles. Ce qui confirme les résultats de nos simulations en Dynamique Moléculaire avec le champ de forces SPASIBA comme le montre la figure 12.

Tableau IV: Longueurs de liaison, angles de liaison et angles dièdres des modèles en Dynamique Moléculaires et en mécanique quantique B3LYP/6-311G.

Liaisons (Å)	Procyanidine B2-Diméthyle 1		Procyanidine B2-Diméthyle 2		Procyanidine B2-Diméthyle 3		Exp ^[19]
	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	
C1-C2	1.41	1.39	1.44	1.39	1.39	1.39	1.40
C2-C3	1.38	1.40	1.40	1.39	1.40	1.39	-
C3-C4	1.39	1.39	1.35	1.39	1.39	1.39	-
C4-C5	1.40	1.39	1.37	1.39	1.40	1.40	-
C5-C6	1.38	1.40	1.41	1.40	1.34	1.40	-
C1-C6	1.40	1.40	1.41	1.41	1.41	1.41	-
C11-C12	1.34	1.40	1.43	1.40	1.40	1.40	-
C12-C13	1.39	1.40	1.36	1.40	1.35	1.40	-
C13-C14	1.43	1.39	1.39	1.40	1.40	1.39	-
C14-C15	1.37	1.40	1.37	1.41	1.40	1.41	-
C15-C16	1.39	1.39	1.42	1.391	1.39	1.39	-
C11-C16	1.44	1.41	1.40	1.41	1.41	1.41	-
C21-C22	1.35	1.39	1.43	1.39	1.39	1.39	-
C22-C23	1.39	1.39	1.36	1.40	1.42	1.40	-
C23-C24	1.41	1.41	1.36	1.41	1.36	1.41	-
C24-C25	1.39	1.41	1.39	1.42	1.42	1.41	-
C25-C26	1.35	1.41	1.37	1.40	1.41	1.40	-
C21-C26	1.37	1.40	1.41	1.40	1.41	1.40	-
C31-C32	1.42	1.41	1.40	1.40	1.42	1.40	-
C32-C33	1.39	1.39	1.42	1.39	1.40	1.40	-
C33-C34	1.33	1.41	1.41	1.40	1.40	1.40	-
C24-C25	1.40	1.39	1.38	1.39	1.41	1.40	-
C35-C36	1.43	1.40	1.42	1.40	1.39	1.39	-
C31-C36	1.36	1.40	1.37	1.41	1.45	1.40	-
C5-O7	1.54	1.41	1.51	1.41	1.49	1.41	1.43
C6-C10	1.60	1.52	1.57	1.53	1.52	1.52	1.50
C9-C10	1.58	1.56	1.47	1.56	1.56	1.55	1.54
C8-C9	1.54	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	-
C8-O7	1.40	1.50	1.43	1.49	1.43	1.50	1.43
C25-O27	1.53	1.39	1.53	1.40	1.55	1.39	-
C26-C30	1.51	1.52	1.52	1.51	1.53	1.51	1.50
C29-C30	1.52	1.53	1.51	1.52	1.53	1.53	1.54
C28-C29	1.48	1.53	1.56	1.54	1.58	1.54	-
C28-O27	1.39	1.48	1.40	1.48	1.47	1.48	1.43
Angles de liaisons (°)							
C6-C1-C2	118.60	122.30	119.20	122.39	121.75	122.42	120
C1-C2-C3	121.77	118.80	119.65	118.93	118.46	118.80	-
C2-C3-C4	119.05	121.06	120.62	120.98	119.65	121.03	-
C3-C4-C5	119.34	118.57	119.89	118.49	119.53	118.56	-
C4-C5-C6	121.35	122.59	123.32	122.83	122.60	122.62	-
C5-C6-C1	119.60	116.67	117.02	116.38	117.24	116.56	-
C16-C11-C12	119.90	118.79	118.93	118.35	120.38	119.05	-
C11-C12-C13	118.57	120.51	119.97	120.48	117.80	120.66	-
C12-C13-C14	121.19	120.08	119.43	120.74	121.66	120.02	-
C13-C14-C15	120.95	120.05	123.02	119.35	118.26	119.90	-
C14-C15-C16	116.22	119.89	118.05	119.33	120.95	120.33	-
C15-C16-C11	122.61	120.64	119.92	121.75	120.26	120.02	-
C26-C21-C22	120.41	121.63	119.20	121.66	120.24	121.61	-
C21-C22-C23	121.74	118.87	119.45	118.70	118.45	118.70	-
C22-C23-C24	118.51	122.89	120.23	122.80	122.73	122.83	-
C23-C24-C25	117.36	115.94	120.54	115.95	118.38	115.96	-

Tableau IV: Suite 1.

Angles de liaisons (°)	Procyanidine B2-Diméthyle 1		Procyanidine B2-Diméthyle 2		Procyanidine B2-Diméthyle 3		Exp ^[19] .
	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	
C24-C25-C26	122.52	123.06	121.61	122.87	120.09	122.93	-
C25-C26-C21	118.83	117.59	117.67	117.85	119.82	117.88	-
C36-C31-C32	121.65	119.23	124.84	118.55	117.82	118.78	-
C31-C32-C33	121.96	120.50	117.74	120.26	120.14	120.85	-
C32-C33-C34	116.03	119.52	118.80	121.00	118.48	120.24	-
C33-C34-C35	123.33	120.14	120.07	119.26	124.86	118.91	-
C34-C35-C36	121.24	120.15	122.17	120.11	115.52	120.99	-
C35-C36-C31	115.19	120.36	115.99	120.79	122.78	120.21	-
Angles dièdre φ (°)							
C9-C10-C24-C25	92.33	92.50	91.58	88.31	88.62	93.37	± 90

Tableau IV: Suite 2.

Liaisons (Å)	Procyanidine B2-Diméthyle 4		Procyanidine B2-Diméthyle 5		Procyanidine B2-Diméthyle 6		Exp ^[19] .
	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	
C1-C2	1.45	1.39	1.39	1.39	1.38	1.39	1.40
C2-C3	1.38	1.40	1.44	1.39	1.41	1.39	-
C3-C4	1.41	1.40	1.38	1.40	1.41	1.39	-
C4-C5	1.38	1.40	1.36	1.40	1.38	1.40	-
C5-C6	1.36	1.40	1.44	1.40	1.40	1.40	-
C1-C6	1.41	1.41	1.44	1.41	1.46	1.41	-
C11-C12	1.43	1.40	1.40	1.40	1.44	1.40	-
C12-C13	1.41	1.39	1.40	1.40	1.37	1.40	-
C13-C14	1.38	1.40	1.40	1.39	1.37	1.40	-
C14-C15	1.38	1.41	1.41	1.41	1.34	1.41	-
C15-C16	1.36	1.40	1.42	1.39	1.40	1.39	-
C11-C16	1.44	1.40	1.40	1.41	1.39	1.40	-
C21-C22	1.39	1.39	1.39	1.39	1.42	1.39	-
C22-C23	1.37	1.40	1.40	1.40	1.40	1.39	-
C23-C24	1.40	1.41	1.38	1.41	1.42	1.40	-
C24-C25	1.35	1.41	1.36	1.41	1.38	1.41	-
C25-C26	1.41	1.40	1.37	1.405	1.41	1.40	-
C21-C26	1.36	1.40	1.42	1.40	1.39	1.40	-
C31-C32	1.45	1.40	1.41	1.40	1.38	1.40	-
C32-C33	1.42	1.39	1.41	1.39	1.44	1.39	-
C33-C34	1.39	1.40	1.40	1.40	1.39	1.40	-
C24-C25	1.37	1.40	1.39	1.40	1.32	1.40	-
C35-C36	1.38	1.39	1.42	1.39	1.41	1.39	-
C31-C36	1.42	1.40	1.43	1.40	1.46	1.40	-
C5-O7	1.55	1.41	1.51	1.41	1.54	1.40	1.43
C6-C10	1.55	1.52	1.55	1.50	1.56	1.52	1.50
C9-C10	1.55	1.56	1.55	1.55	1.52	1.55	1.54
C8-C9	1.50	1.53	1.50	1.53	1.52	1.54	-
C8-O7	1.45	1.50	1.47	1.50	1.41	1.46	1.43
C25-O27	1.55	1.39	1.56	1.39	1.54	1.40	-
C26-C30	1.57	1.51	1.44	1.51	1.55	1.51	1.50
C29-C30	1.53	1.53	1.51	1.53	1.54	1.52	1.54
C28-C29	1.48	1.54	1.54	1.54	1.52	1.54	-
C28-O27	1.40	1.48	1.44	1.48	1.42	1.48	1.43
Angles de liaisons (°)							
C6-C1-C2	121.06	122.43	118.55	122.45	120.46	122.08	120
C1-C2-C3	118.62	118.76	121.93	118.72	119.75	118.98	-
C2-C3-C4	120.86	121.05	118.77	121.05	120.41	121.02	-

Tableau IV: Suite 3.

Angles de liaisons (°)	Procyanidine B2-Diméthyle 4		Procyanidine B2-Diméthyle 5		Procyanidine B2-Diméthyle 6		Exp ^[19] .
	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	Dynamique Moléculaire	B3LYP/6-311G	
C3-C4-C5	117.85	118.59	119.97	118.65	119.54	118.80	-
C4-C5-C6	125.50	122.55	123.38	122.44	122.07	122.31	-
C5-C6-C1	116.07	116.60	117.13	116.67	117.69	116.64	-
C16-C11-C12	119.93	118.46	120.94	118.97	119.53	118.95	-
C11-C12-C13	117.71	119.74	118.34	120.69	118.24	119.32	-
C12-C13-C14	119.41	121.71	122.401	119.99	120.71	121.66	-
C13-C14-C15	124.17	118.90	119.00	119.82	122.04	119.03	-
C14-C15-1C6	118.00	119.15	118.53	120.45	120.07	119.06	-
C15-C16-C11	120.70	122.03	119.07	120.09	119.39	121.96	-
C26-C21-C22	119.41	121.48	116.02	121.58	117.52	121.25	-
C21-C22-C23	120.30	118.78	121.84	118.72	122.42	118.41	-
C22-C23-C24	120.89	122.86	119.87	122.79	119.34	123.85	-
C23-C24-C25	118.04	115.80	118.32	115.95	117.93	115.04	-
C24-C25-C26	121.99	123.08	121.61	122.95	122.75	123.27	-
C25-C26-C21	119.30	117.92	120.53	117.83	119.88	118.10	-
C36-C31-C32	120.38	118.75	120.21	118.70	118.94	118.44	-
C31-C32-C33	116.75	120.40	115.64	121.08	116.07	120.87	-
C32-C33-C34	117.63	120.92	126.70	119.70	123.90	120.28	-
C33-C34-C35	127.06	118.53	115.91	119.61	119.64	119.22	-
C34-C35-C36	116.09	120.86	121.52	120.35	119.52	120.36	-
C35-C36-C31	121.34	120.51	119.52	120.54	121.35	120.77	-
Angles dièdre φ (°)							
C9-C10-C24-C25	87.05	92.71	-83,87	95.80	89.96	61.831	± 90

Les longueurs expérimentales de liaisons C-C et angles de liaisons C-C-C des groupements phényles sont respectivement de l'ordre 1.40 Å et 120°^[19]. Les longueurs de liaisons des modèles issus de la Dynamique Moléculaire présentent des écarts plus ou moins importants quand à l'observation. Ainsi, on constate pour le Procyanidine B2-Diméthyle 1, des écarts allant jusqu'à 0.07 Å en dessous de 1.40 Å et 0.04 Å au dessus de 1.40 Å. Ces écarts sont respectivement de 0.05 Å et de 0.04 Å pour le Procyanidine B2-Diméthyle 2, de 0.06 Å et de 0.05 Å pour le Procyanidine B2-Diméthyle 3, de 0.05 Å et de 0.05 Å pour le Procyanidine B2-Diméthyle 4, de 0.04 Å et de 0.04 Å pour le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et enfin de 0.08 Å et de 0.06 Å pour le

Procyanidine B2-Diméthyle 6. Quand aux modèles de Mécanique Quantique (B3LYP/6-311G), les écarts sont de ± de 0.01 Å pour tous. Ainsi on a, au niveau des modèles de Dynamique Moléculaire, la longueur de liaison C-O accolée au cycle benzénique ont des variations allant jusqu'à 0.12 Å au dessus de l'observation (1.43 Å) alors que l'autre liaison C-O varie relativement moins (± 0.04 Å par rapport à l'observation). Quand aux modèles de la Mécanique Quantique, la longueur de liaison C-O accolée au cycle benzénique varie plutôt de -0.04 Å par rapport à l'observation pendant que l'autre liaison C-O varie jusqu'à - 0.07 Å au dessus de l'observation. Enfin, concernant les liaisons simples C-C des cycles pyranes des différents modèles, on

observe des variations allant de -0.07 à $+0.10$ Å au maximum quand aux données expérimentales. Cette observation est faite pour les modèles de Mécanique Quantique et de Dynamique Moléculaire mais un peu plus prononcée (variation) pour cette dernière méthode de calcul.

Quand aux angles de liaisons des groupements benzyles parlant de la Dynamique Moléculaire, les variations concernant le Procyanidine B2-Diméthyle 1 vont de -4.81° à $+3.33^\circ$ autour des 120° de l'observation. Pour les autres modèles, nous avons respectivement des variations de -4.01° à $+4.84^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 2, de -4.48° à $+4.86^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 3, de -3.93° à $+7.06^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 4, de -4.36° à $+6.70^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et de -3.93° à $+3.90^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 6. Pour les modèles de Mécanique Quantique (B3LYP/6-311G), nous avons des variations de -4.06° à $+3.60^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 1, -4.05° à $+2.83^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 2, -4.04° à $+2.93^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 3, -4.20° à $+3.08^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 4, -4.05° à $+2.95^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et -4.96° à $+3.85^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 6. Ces résultats nous indiquent clairement que les variations autour de la valeur expérimentale (120°) sont plus importantes pour les modèles de Dynamique Moléculaire par rapport à ceux de Mécanique Quantique.

La variation des angles dièdres des modèles de Dynamique Moléculaire couplée à ceux de la Mécanique Quantique (B3LYP/6-311G) est présentée au niveau de la figure 4. On constate que les modèles Procyanidine B2-Diméthyle 1, Procyanidine B2-Diméthyle 2, Procyanidine B2-Diméthyle 3 et Procyanidine B2-Diméthyle 4 de Dynamique Moléculaire et de Mécanique Quantique ont des angles dièdres autour de 90° . Ce qui voudrait dire que ces modèles ont des angles pendant la Dynamique Moléculaire comme la Mécanique Quantique qui varient dans le même ordre. Ce qui nous donne pour le Procyanidine B2-Diméthyle 1 $92,33^\circ$ en Dynamique Moléculaire et $92,50^\circ$ en Mécanique Quantique. Nous avons ensuite respectivement $91,58^\circ$ et $88,31^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 2, $88,62^\circ$ et $93,37^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 3 et enfin $87,05^\circ$ et $92,71^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 4. Le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et le Procyanidine B2-Diméthyle 6 ne rentrent pas dans ce schéma en ne présentant pas de valeurs similaires. Nous avons respectivement en Dynamique Moléculaire et en Mécanique

Quantique $-83,87^\circ$ et $95,80^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 5 et $89,96^\circ$ et $61,83^\circ$ pour le Procyanidine B2-Diméthyle 6.

4. Discussion

- Les résultats des simulations à l'aide du champ de forces SPASIBA montrent que les modèles Procyanidine B2-Diméthylés au niveau des groupements hydroxyles consécutifs d'un seul monomère (Procyanidine B2-Diméthyle 1 et Procyanidine B2-Diméthyle 2) sont dans de meilleures dispositions que les modèles avec une méthylation sur un monomère et l'autre méthylation sur le second monomère (Procyanidine B2-Diméthyle 3, Procyanidine B2-Diméthyle 4, Procyanidine B2-Diméthyle 5) à l'exception du Procyanidine B2-Diméthyle 6.

- Se référant aux données des longueurs de liaisons, des angles de liaisons et des angles dièdres (en dynamique moléculaire et en mécanique quantique), on pourrait dire que les déformations des cycles benzéniques au niveau des différents modèles sont plus prononcées en Dynamique Moléculaire par rapport à la mécanique quantique. Ces déformations des cycles benzéniques induisent des déformations aussi marquées sur les cycles pyranes des différents modèles surtout en Dynamique Moléculaire.

- Par rapport à l'effet Jahn Teller (Toute molécule non linéaire dans un état électronique dégénéré (orbitale ou spin) se déforme de manière à diminuer sa symétrie, lever la dégénérescence et minimiser son énergie), nous pouvons dire que les modèles de la Dynamique Moléculaire seraient plus représentatifs de la stabilité que ceux de la Mécanique Quantique car présentant plus de déformations. Ce qui nous amène à privilégier les résultats de la Dynamique Moléculaire. Par rapport à cela, nous pourrions affirmer qu'au vue des tableaux 1 à 4, des figures 9, 12 et 13, que les modèles 1 et 2 sont ceux qui gardent une géométrie proche de celle l'expérimentation quand aux valeurs de leur angle dièdre quelque soit la méthode de calcul en phase gazeuse (Champ de Forces SPASIBA et B3LYP/6-311G).

4. Conclusion

Au terme de cette étude, nous pourrions dire que les molécules de Procyanidine B2 *O*-diméthylées que Seigo et son équipe ont mis en évidence dans le milieu intérieur (plasma) seraient principalement les modèles Procyanidine B2-Diméthylés au niveau des groupements hydroxyles consécutifs d'un seul monomère (Procyanidine B2-Diméthyle 1 et

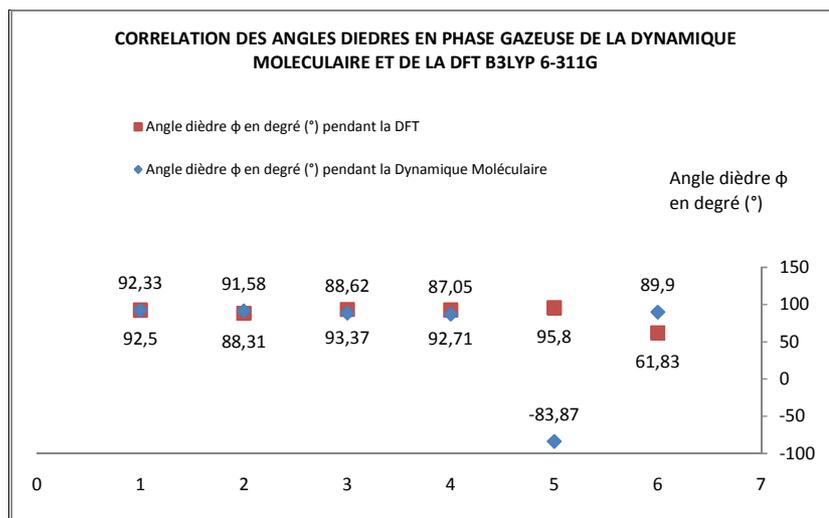


Figure 13: Corrélation en phase gazeuse des angles dièdres en Dynamique Moléculaire et en DFT B3LYP/6-311G.

Procyanidine B2-Diméthyle 2) qui seraient dans de meilleures dispositions que les modèles avec une méthylation sur un monomère et l'autre méthylation sur le second monomère.

On pourrait donc proposer ces modèles à synthétiser et par marquage radioactif, suivre leur évolution depuis la bouche jusqu'au milieu intérieur (plasma). Ceci nous permettrait de vérifier leur affinité par rapport au fer non hémérique (Fe^{3+} , Fe^{2+}) durant leur trajet digestif.

Bibliographie

- [1] Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C. and Jimenez L. food sources and bioavailability. American Journal of Clinical Nutrition(2004) 79, 727-747.
- [2] De Freitas VAP, Glories Y and Monique A. Developmental changes of procyanidins in grapes of red Vitis vinifera varieties and their composition in respective wines. American Journal of Enology and Viticulture(2000) 5(14), 397-403.
- [3] Tapiero H, Tew KD, Ba G.N and Mathe G. Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies. Biomedicine pharmacotherapy (2002) 56(4), 200-207.
- [4] Brune M, Hallberg L and Skanberg AB. Determination of iron-binding phenolic groups in foods. Journal of Food Science 56(1) (1991) 128-131.
- [5] Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walker RB and Mayet F. 1975. The effect of tea on iron absorption. Gut(1975) 16, 193-200.
- [6] Seigo B, Naomi O, Midori N and Junji T. Absorption and urinary excretion of procyanidin B2 [epicatechin-(4 β -8)-epicatechin] in rats. Free Radical Biology and Medicine (2002) 33(1), 142-148.
- [7] Bors W, Michel C and Stettmaier K. Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters. Archives of Biochemistry and Biophysics(2000) 374(2), 347-355.
- [8] Yapo KD, Lagant P and Vergoten G. Empirical Modelling Of Nonheminic Iron-Tannins Complexes By Spasiba Forces

Field: Case of $Fe^{3+}/2+$ -Procyanidin B2 Complexes. Revue Ivoirienne des Sciences et Technologies (2008) 11, 27-43.

[9] Yapo KD, Lagant P and Vergoten G. SPASIBA Force Field for Studying Iron-Tannins Interactions: Application to Fe^{3+}/Fe^{2+} Catechol Complexes. International Journal of Molecular Sciences(2007) 8, 259-272.

[10] Scalbert A, Morand C, Manach C and Rémésy C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. Biomedicine Pharmacotherapy(2002) 56(6), 276-282.

[11]. Jeremy PES. American Society for Nutritional Sciences,(2003) 133(10), 3255S-3261S.

[12] Roberta RH, Sheryl AL, Cameron MS, Qin YZ, Derek DS, John FH, Cesar GF, Harold HS and Carl LK. Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4 β -8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa. American Journal of Clinical Nutrition (2002) 76(4), 798-804.

[13] Weiner SJ, Kollman PA, Nguyen DJ and Case DA. An All Atom Force Field for Simulations of Proteins and Nucleic Acids. J. Comput. Chem.(1986) 7, 230-252.

[14] Shimanouchi T. Force constants of small molecules. Pure Appl. Chem.(1963) 7(1), 131-146.

[15] Derman, D, Sayers M, Lynch SR, Charlton RW, and Bothwell TH. Iron absorption from a cereal-based meal containing cane sugar fortified with ascorbic acid. Br J (1977) 38, 261-269.

[16] Siegenberg D, Baynes RD, Bothwell TH, Macfarlane BJ, Lamparelli RD, Car NG, MacPhail P, Schmidt U, Tal A, and Mayet F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme iron absorption. Am. J. Clin. Nutr.(1991) 53, 537-541.

[17] Khan ML, Haslam E and Williamson MP. Structure and conformation of the procyanidin B-2 dimer. Magnetic Resonance in Chemistry (1997) 35(12), 854-858.

[18] Still WC, Tempczyk A, Hawley RC and Hendrickson TF. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. Journal of the American Chemical Society (1990) 112(16), 6127-6129.

[19] Fox, Anne M., Whitesell and James K.. Organische Chemie: Grundlagen, Mechanismen, Bioorganische Anwendungen. 1995, Springer.