

Université SAAD DAHLAB BLIDA

Faculté des sciences

Département de chimie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Présenté par :

CHAIB Anfel et ZIDOUNI Lydia Mouna

Thème :

Etude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante des Bétaïnes.

Devant le jury composé de :

Mme. Yahi Nora.

MCB USDB1 Présidente.

Mr. Boumsaadia Selmane.

MCA USDB1 Examineur.

Mme. Hamza Kahina.

MCB USDB1 Promotrice.

Mme. Ati Fella.

MCB USDB1 Co-Promotrice.

Mr. Ait yahia Ahmed.

MAA USDB1 Invité.



Remerciements

La réalisation de ce travail a été possible grâce au bon dieu le tout puissant et le miséricordieux pour le courage, la volonté, la patience et la santé avec lesquels Il nous a béni.

Nos sincères remerciements vont aussi pour les membres du jury :

Mme N.YAHI de nous avoir honoré de sa présence en tant que présidente de jury et d'avoir jugé notre modeste travail.

M S.BOUMSAADIA d'avoir eu l'obligeance de consulter notre travail et d'avoir pris le temps de l'examiner.

Nous tenons à remercier notre promotrice, Mme K. HAMZA pour son encadrement et sa gentillesse. Ainsi que notre Co-promotrice Mme. F. ATI pour son aide précieuse et son amabilité, sa rigueur scientifique, son ouverture d'esprit et son sens d'écoute et d'échange.

M. A. MEZRAG pour son soutien, son aide, ses conseils et sa passion pour l'apprentissage qu'il a su nous transmettre durant le temps où nous avons eu la chance de l'avoir comme professeur.

M. Ait Yahia pour avoir toujours eu les bons mots pour nous rassurer et des conseils judicieux pour nous guider.

Nos plus sincères remerciements à L'ingénieur du Laboratoire Pédagogique Mme. Lila. Sa gentillesse et sa disponibilité sont là raison de notre dévouement.

Tous nos professeurs, qui ont su nous léguer chaque grain de connaissance en eux pour que nous puissions aboutir à la fin de notre formation avec un bagage digne de ce nom.

A notre chef d'option, Mme. N. SALHI d'avoir été notre mentor et d'avoir assuré nos arrières pendant toute la durée de notre cursus.

Notre gratitude l'une envers l'autre, nous sommes passées par beaucoup pour en arriver là.

A toute l'équipe Organique.

CHAIB ANFEL & ZIDOUNI LYDIA MOUNA.

Dédicaces

Je dedie ce modeste travail tout d'abord et avant tout à mes parents ;
Mamoune, ta force, ta perceiverence, ta patience, ta douceur, ton amour...
Papoune, tes sacrifices, ton ardeur, ta détermination, notre caractère...
Mama, ton courage, ta présence, ton dévouement...
Lyes, Amel pour votre patience et votre amour inconditionnel, je vous adore.
Chaque personne m'ayant apporté son soutien Nihel, Medina, Hmimed et Reda.

-Lydia

Je dédie mon travail à mes parents en premier lieu, leur assistance, leur dévouement, leur amour et chaque sacrifice qu'ils ont eu l'obligeance de faire à mon égard.

Rihem, Abd El-Ileh, Anes... Votre présence rend nos vies meilleures jour après jour.

Idris, la petite boule de bonheur que tu es.

A toutes mes tantes, Amel, Sarah, Hadjer... Vous étiez mes grandes sœurs, mes mentors... je vous serez à jamais redevable.

Chaque personne m'ayant apporté son soutien Adam, Nada, Nouha et Imene.

-Anfel

A nos professeurs durant tout notre cursus en Chimie Organique, particulièrement Mr Mezrag, Mme Salhi, Mme Bensemmane, Mr Ait Yahia, Mr Chafaa et bien évidemment notre chère promotrice Mme K. Hamza.

A l'intégralité de la promotion de 2021 Master Chimie Organique, qui ont été bien plus que des camarades ; des amis, une famille qui a su rester soudée pendant les moments difficiles issus de la pandémie.

Et bien évidemment la gratitude que nous avons l'une envers l'autre ; travailler en binôme fut un réel plaisir.

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

I. Partie théorique

Introduction

Générale.....01

Chapitre 01 : Activité Antioxydante.....02

I.1.1 Les radicaux libres 03

I.1.1.1 Définition03

I.1.1.2 Type des radicaux libres03

I.1.1.3 Sources de production des radicaux libres.....04

I.1.1.4 Le stress oxydatif ou le stress oxydant05

I.1.1.5 Méfaits causés par les radicaux libres05

I.1.1.6 Stress positif06

I.1.2 Les antioxydants06

I.1.2.1 Les moyens anti radicalaires physiologiques07

I.1.2.3 Classification07

I .1.2.4 Usages	08
I .1.2.4 Méthodes de mesure de l'activité antioxydant	08
Chapitre 02 : Bétaïnes	11
I.2.1 Tensioactifs	12
I.2.1.1 Définition	12
I.2.1.2 Propriétés et modes d'action	12
I.2.1.3 Classifications	13
I.2.2 Les Bétaïnes	13
I.2.2.1 Définition	13
I.2.2.2 Structure	14
I.2.2.3 Synthèse.....	15
I.2.2.4 Propriétés	16
Chapitre 03 : La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.....	21
I.3.1 Introduction :	22
I.3.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	22
I.3.3 Indices de réactivité de la DFT	23
I.3.3.1 Indices de réactivité globaux	23
I.3.3.2 Indices de réactivité locaux	25
I.3.4 Etude de l'activité anti oxydante par DFT	25
I.3.4.1 Transfert d'atome d'hydrogène (HAT).....	26
I.3.4.2 Transfert d'électron unique et transfert de proton (SET-PT)	26
I.3.4.3 Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons (SPLET)	27

II. Partie expérimentale.....	29
Chapitre 01 : Matériels et Méthodes	30
II.1.1 Introduction	31
II.1.2 Réactifs chimiques	31
II.2.3 Etude théorique de l'activité antioxydante	32
II.2.3.1 Lieu de travail.....	32
II.2.3.2 Matériel.....	32
II.2.3.3 Méthode	33
II.2.4 Etude expérimentale de l'activité antioxydante	33
II.2.4.1 Lieu d'expérimentation.....	33
II.2.4.2 Matériel utilisé	33
II.2.4.3 Méthodes	34
Chapitre 02 : Résultats et Discussions	37
II.2.1 Introduction	38
II.2.2 Etude théorique de l'activité anti oxydante	39
II.2.2.1 Introduction	39
II.2.2.2 Etude des propriétés électroniques des Bétaïnes	39
II.2.2.3 Les charges atomiques des molécules neutres de la Bétaine	40
II.2.2.3 Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO.....	42
II.2.2.4 Indices globaux.....	43
II.2.2.4 L'étude de l'activité anti oxydante par la DFT	44
II.2.3 Etude Expérimentale de l'activité anti oxydante	47

II.2.3.1 Principe de la méthode de piégeage du radical libre DPPH	47
Conclusion générale.....	56
Références bibliographiques	56

Résumé

L'objectif de notre travail est l'étude théorique et expérimentale du potentiel antiradicalaire de trois bétaines (BT₁, BT₂, BT₃) et de trois antioxydants de référence : l'hydroxytoluène butylée (BHT), l'hydroxyanisole (BHA) et l'acide ascorbique (Vit C).

Le calcul théorique a été effectué par la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) en phase gazeuse. Les résultats ont montré que le mécanisme régi par ces molécules est le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) et ce, selon le classement suivant, du plus au moins antioxydant :



Expérimentalement, l'activité antiradicalaire a été évaluée en utilisant le test de piégeage du radical libre 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH) dans l'éthanol et dans le DMSO. Les résultats ont montré que la BT₂ présente une meilleure activité que la BT₁. D'autre part l'effet du solvant montre que les résultats dans l'éthanol sont meilleurs que ceux dans le DMSO et cela a été confirmé par les résultats des molécules de référence testés dans les mêmes conditions.

Mots clés : Activité Antioxydant, Bétaine, DPPH, DFT, Tensioactif Amphotère.

Abstract

The aim of our work is the theoretical and experimental study of the antiradical potential of three betaines (BT1, BT2, BT3) and three reference antioxidants: butylated hydroxy toluene (BHT), hydroxy anisole (BHA) and ascorbic acid (Vit C).

Theoretical calculation was performed by the method B3LYP/6-311++G(d,p) in gas phase. The results showed that the mechanism governed by these molecules is the hydrogen atom transfer (HAT) and this, according to the following classification, from the most to the least antioxidant:

BHT > 2-BHA > 3-BHA > BT2 > BT3 > BT1.

Experimentally, the antiradical activity was evaluated using the 2,2-diphenyl 1-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging test in ethanol and DMSO. The results showed that BT2 has a better activity than BT1. On the other hand the effect of solvent shows that the results in ethanol are better than those in DMSO and this was confirmed by the results of reference molecules.

Keywords: Antioxidant Activity, Betaine, DPPH, DFT, Amphoteric Surfactant.

ملخص

الهدف من عملنا هو الدراسة النظرية والتجريبية للإمكانات المضادة للجذور الحرة لثلاثة من مركبات البيتاين (BT₁, BT₂, BT₃) وثلاثة مضادات أكسدة مرجعية: هيدروكسيالتولوينبوتيل (BHT)، هيدروكسي أنيسول (BHA) وحمض الأسكوربيك (فيتامين C).

تم إجراء الحساب النظري بواسطة طريقة (B3LYP/6-311++G(d,p) في الحالة الغازية. أظهرت النتائج أن الآلية التي تحكم هذه الجزيئات هي نقل ذرة الهيدروجين (HAT) حسب التصنيف التالي، من معظم مضادات الأكسدة إلى الأقل:



تجريبياً، تم تقييم نشاط مضاد للجذور الحرة باستخدام اختبار الكسح الجذور الحرة 2،2-ثنائي دي فينيل 1-بيكريل هيدرازيل (DPPH) في الإيثانول وفي DMSO. أظهرت النتائج أن BT₂ تُظهر نشاطاً أفضل من BT₁. ومن الناحية الأخرى، يظهر تأثير المذيب أن نتائج الإيثانول أفضل من تلك الموجودة في DMSO وقد تم تأكيد ذلك من خلال نتائج الجزيئات المرجعية.

الكلمات المفتاحية: النشاط المضاد للأكسدة، البيتاين، مدبب الاسطح الفعال.

Liste des abréviations

BDE : Énergie de dissociation des liaisons.

BHA : Butylhydroxyanisole.

BHMT : betaine-homocysteine S-methyltransférase.

BHT : Butylhydroxytoluène.

CUPRAC : Pouvoir antioxydant réducteur cuprique

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité.

EA : L'affinité électronique

ERN : Les espèces réactives de l'azote.

ERO : Les espèces réactives d'oxygène.

ETE : L'enthalpie de transfert d'électrons.

FDA : Food & Drugs Administration.

FRAP : Pouvoir antioxydant réducteur ferrique.

HAT : Transfert d'atome d'hydrogène.

HOMO: la plus haute orbitale moléculaire occupée.

I : potentiel d'ionisation.

IP : Potentiel d'ionisation.

LUMO: la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

MPO : Myéloperoxydase.

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NOS : oxyde nitrique synthase.

PA : L'affinité du Proton.

PCET : Transfert d'électrons couplé à des protons.

PDE : Energie de dissociation du proton.

RL : Les radicaux libres.

S : La mollesse.

SET-PT : Transfert d'électron unique et transfert de proton.

SOD : Les superoxydes dismutases.

SPLET : Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons.

TRAP : Pouvoir antioxydant total de piégeage des radicaux.

Liste des figures

- Figure I.1 Illustration de la différence entre une molécule stable et un radical libre.
- Figure I.2 : Schémas représentatif de la formation des radicaux libres.
- Figure I.3: Maladies causées par le stress oxydatif.
- Figure I.4 : Illustration d'un tensioactif.
- Figure I.5: propriétés des tensioactifs.
- Figure I.6 Structure de base des bétaïnes.
- Figure II.1 Schéma du mode opératoire suivi lors du test du piégeage du radical libre DPPH.
- Figure II.2 Représentation 3D des conformations les plus stables des Bétaïnes.
- Figure II.3 Représentation des charges atomiques des Bétaïnes.
- Figure II.4 Histogramme représentatif des descripteurs des mécanismes des Bétaïnes et des molécules de référence.
- Figure II.5 Réduction du DPPH par un antioxydant.
- Figure II.6 Histogramme représentatif des activités des Bétaïnes dans l'éthanol et le DMSO
- Figure II.7 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la Vit C dans l'éthanol
- Figure II.8 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la Vit C dans le DMSO
- Figure II.9 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHA dans l'éthanol
- Figure II.10 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHA dans le DMSO
- Figure II.11 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHT dans l'éthanol
- Figure II.12 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHT dans le DMSO
- Figure II.13 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la Vit C dans l'éthanol et le DMSO
- Figure II.14 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la BHA dans l'éthanol et le DMSO
- Figure II.15 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la BHT dans l'éthanol et le DMSO
- Figure II.16 Histogramme représentatif des valeurs de l'efficacité EAR des molécules de référence.

Liste des Tableaux

Tableau I.1 Avantages et inconvénients de la méthode de piégeage du radical libre DPPH.

Tableau I.2 Avantages et inconvénients de la méthode de pouvoir anti oxydant réducteur ferrique FRAP.

Tableau I.3 Avantages et inconvénients de la méthode de blanchiment de la β -carotène.

Tableau II.1 Structure et propriétés physicochimiques des Bétaïnes étudiées.

Tableau II.2 Structures chimiques et propriétés physicochimiques des molécules de référence.

Tableau II.3 Concentrations des solutions mères des Bétaïnes étudiées et les molécules de référence utilisées lors du test de piégeage du radical libre DPPH dans l'éthanol et le DMSO.

Tableau II.4 Volumes prélevés et concentrations des solutions mères des Bétaïnes et les molécules de référence utilisées lors du test de piégeage du radical libre DPPH dans l'éthanol et le DMSO.

Tableau II.5 Structures, formules et nomenclature des molécules étudiées.

Tableau II.6 Structures, formules et nomenclature des molécules de référence.

Tableau II.7 Valeurs de L'énergie, E_{HOMO} , E_{LUMO} et moment dipolaire μ des Bétaïnes.

Tableau II.8 Valeurs des indices globaux des Bétaïnes.

Tableau II.9 Valeurs des Enthalpies des Bétaïnes neutres, radicaux, radicaux cation et anion.

Tableau II.10 Valeurs des descripteurs des mécanismes des Bétaïnes et des molécules de référence.

Tableau II.11 Paramètres de l'activité anti radicalaire des composés de référence.

Introduction Générale

Les radicaux libres sont des molécules extrêmement réactives. Elles sont instables et réagissent avec d'autres composés pour retrouver leur stabilité¹.

Les méfaits de ces molécules sont colossaux ; elles sont la cause principale de nombreuses pathologies et maladies². C'est pour cette raison qu'il est essentiel de trouver un moyen de les stabiliser, d'où l'utilité des antioxydants.

Ces derniers sont des composés qui agissent rapidement avec les radicaux libres pour les neutralisés. Pour cette raison que la communauté scientifique est à la recherche de nouvelles molécules douées d'une activité anti oxydante intéressante.

Dans ce contexte, notre travail consistera en l'étude de l'activité antioxydante de trois dérivés de la Bétaïne. Ces molécules sont des tensioactifs amphotères connus pour leurs propriétés pharmacologique³, bactéricide, antifongique⁴ et antioxydante⁵. Grace à ces propriétés, ces molécules ont trouvés une multitude application dans différents domaines tel que ; médical, pharmaceutique et cosmétique³.

L'étude de l'activité antioxydante de ces surfactants sera réalisée expérimentalement par le teste chimique du piégeage du radical libre 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH) et théoriquement par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Notre mémoire sera divisé en deux (02) parties ; une partie bibliographique qui comporte trois (03) chapitres ; Le premier traitera les radicaux libres ; leurs sources, leurs types, le stress oxydatif ainsi que les antioxydants et leur mécanisme d'action.

Le deuxième chapitre portera sur les Bétaïnes et leurs rôles en tant que tensioactif amphotère.

Le troisième chapitre inclura des rappels sur la DFT et ses différents indices et mécanismes.

Une partie expérimentale qui comportera trois (02) chapitres ;

Le premier chapitre contiendra le matériel et les méthodes suivis lors de notre étude quantique et expérimentale.

Le deuxième chapitre renfermera les résultats et discussions des calculs DFT obtenus et leurs interprétations ainsi que la méthode du piégeage du radical libre DPPH.

Nous terminerons par une conclusion générale.

¹Moreau, P. (1993). La micronutrition en biologie et pratique clinique : radicaux libres, vitamines, éléments traces essentiels, acides aminés.

²Desport, J. C., & Couratier, P. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 253-259

³Malki, F., Touati, A., & Moulay, S. (2014). Extraction and recrystallization of mesoionicpyrimidinium betaines. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 5(2), 151

⁴Malki, F., Touati, A., Rahal, S., & Moulay, S. (2011). Total synthesis of monocyclic pyrimidinium betaines with fatty alkyl chains. *Asian Journal of Chemistry*, 23(3), 961.

⁵Fatiha, M., & Abdelkader, T. (2019). Study of antioxidant activity of pyrimidinium betaines by DPPH radical scavenging method. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 8(2), 33-36.

L'univers est composé de centaines de milliards d'atomes, certains libres, d'autres formants des éléments simples et d'autres mêlés à des composés extrêmement complexes. Ces composés sont principalement stabilisés par des liaisons covalentes qui se forment entre les électrons de chaque atome pour les lier tous ensemble. Ils peuvent également être équilibrés par des liaisons métalliques, ioniques ou hydrogène.

I.1.1 Les radicaux libres

I.1.1.1 Définition :

Les radicaux libres (RL) sont des molécules déstabilisées par la perte d'un électron, suite à sa participation dans une autre réaction, généralement l'oxydation, où un oxydant suffisamment puissant arrache ledit électron, laissant derrière lui une vacance dans l'orbitale atomique (Figure I.1).

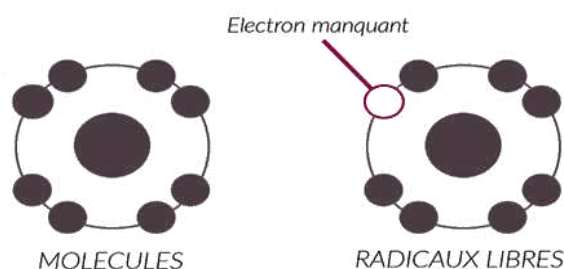


Figure I.1 : Illustration de la différence entre une molécule stable et un radical libre.

Dû à leur réactivité élevée, ils peuvent déclencher des réactions en chaîne capables de dénaturer et détruire de nombreuses molécules constituantes des cellules [1]. Ils jouent également un rôle physiologique très important en favorisant des mécanismes de défenses immunitaires contre plusieurs pathogènes par le processus d'apoptose [2].

I.1.1.2 Type des radicaux libres :

Il existe deux types de radicaux libres dans l'organisme (Figure I.2) :

Les ERO (Espèces Réactives de l'oxygène) qui sont formées au cours du processus de respiration cellulaire.

Le Radical Anion Superoxyde $O_2^{\bullet -}$ est formé à partir du dioxyde d'oxygène O_2 en présence de l'enzyme Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) [3], il est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le *superoxydedismutase* (SOD).

La réduction de ce dernier par la réaction de Fenton ou par un radical superoxyde mène au radical hydroxyl HO^\bullet . Il peut également être transformé en acide hypochloreux HOCl par l'enzyme Myéloperoxydase (MPO).

Les ERN (Espèces Réactives d'Azote) : comportent le monoxyde d'azote NO^\bullet est synthétisé à partir de l'acide aminé L-arginine et d'une molécule d'oxygène en présence de l'oxyde nitrique synthase (NOS).

Le NO^\bullet interagit avec le radical anion superoxyde pour conduire à l'anion peroxynitrite ONOO^- , un oxydant puissant des tissus biologiques [4][5].

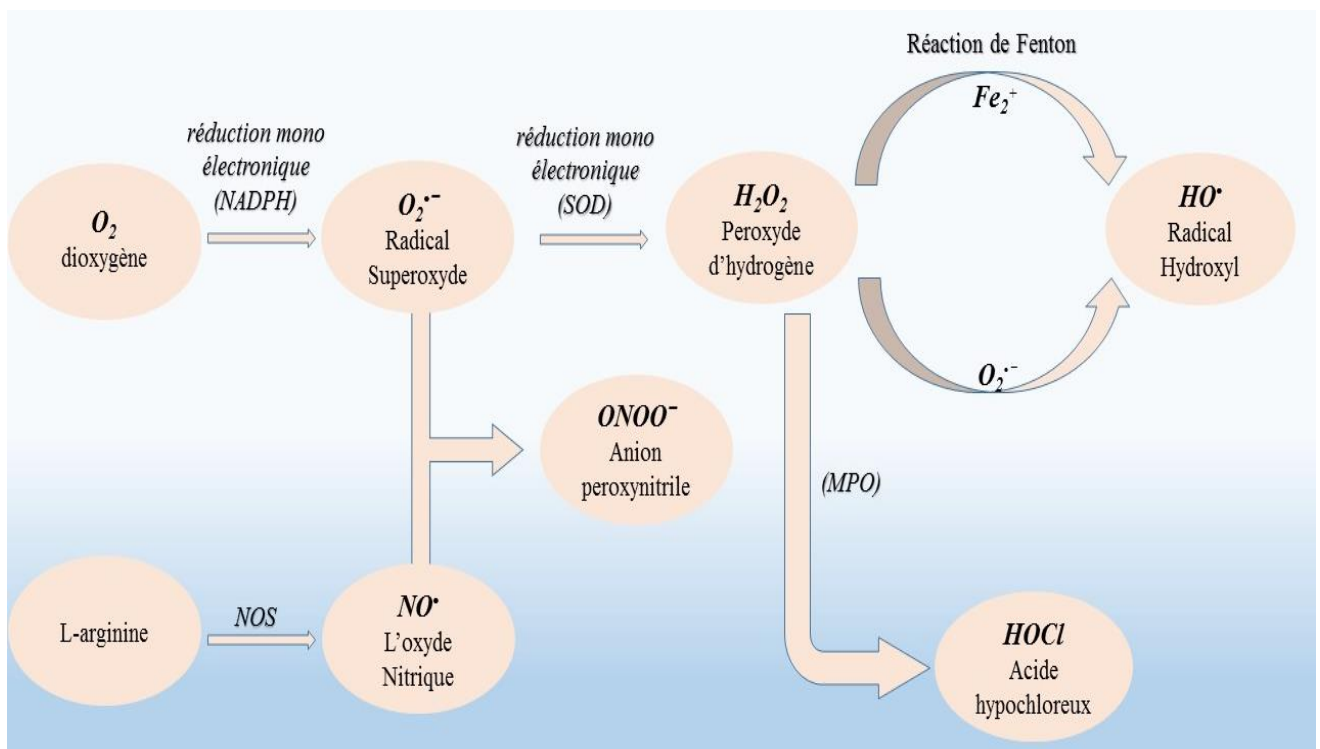


Figure I.2 : Schéma représentatif de la formation des radicaux libres (original).

1.1.1.3 Sources de production des radicaux libres :

Les différents facteurs de production des radicaux libres sont classés en deux facteurs :

1.1.1.3.1 Facteurs endogènes : Les radicaux libres se forment principalement lors des réactions d'oxydoréduction de formation de l'énergie ; mais ils peuvent également provenir d'inflammations ou de stress physique et psychologique.

I.1.1.3.1 Facteurs exogènes :

- Pollutions Diverses.
- L'exposition au soleil (Rayons ultraviolets, infra rouge ou rayons X).
- Mauvaise alimentation ou nutriments trop cuits ou brûlés.
- Tabagisme ou consommation.
- Pilules contraceptives ou certains médicaments.
- Activité physique intense et mal gérée.
- Interventions chirurgicales telles que des transplantations ou des pontages.

I.1.1.4 Le stress oxydatif ou le stress oxydant :

Le stress oxydatif est une agression biochimique des constituants de notre organisme, induite par des réactions indésirables de l'oxygène. Il est dû à une production accrue des RL [2] qui mène à un déséquilibre entre les antioxydants et les pro oxydants en faveur de ces derniers.

Ce processus joue un rôle majeur dans le développement de maladies chroniques et dégénératives [6].

I.1.1.5 Méfaits causés par les radicaux libres :

Ils réagissent avec des composés vitaux entraînant la destruction des molécules et éventuellement des cellules et des organes ; ils mènent à des dysfonctionnements dans les systèmes biologiques. Et dans de nombreux cas, ces composés défectueux conduisent au développement de maladies auto-immunes, de tumeurs et de cancers [7] [8], comme indiqué dans la figure I.3.

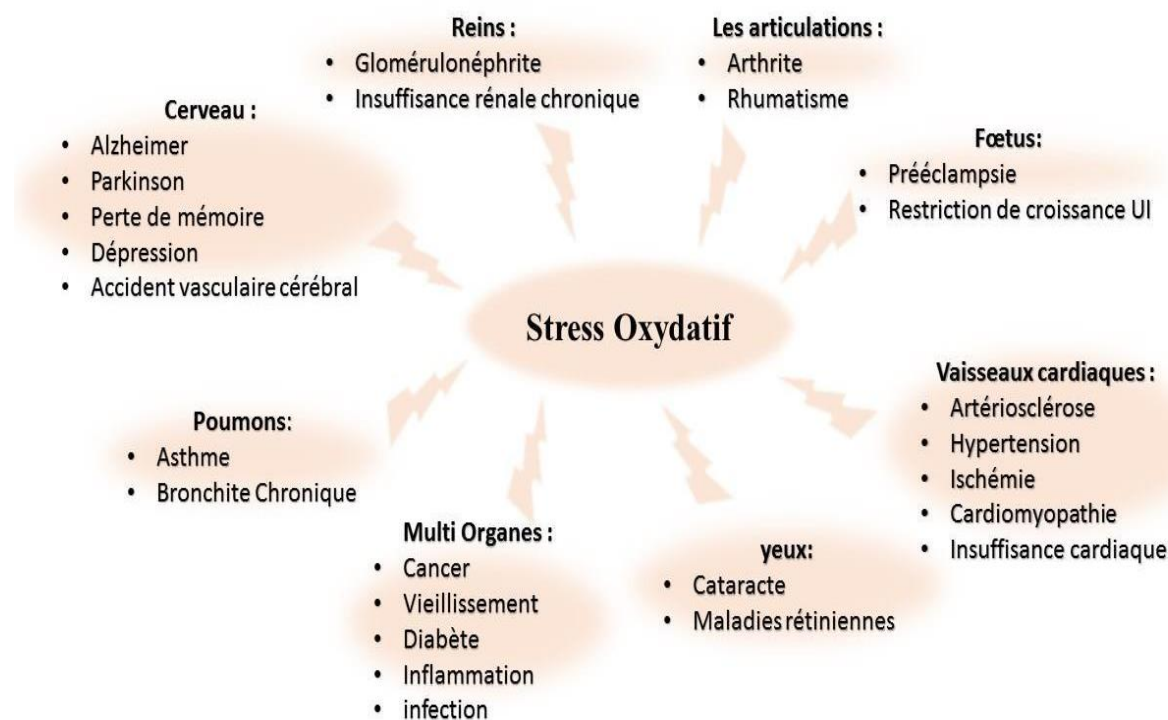


Figure I.3 :Maladies causées par le stress oxydatif

1.1.1.6 Stress positif :

Le système immunitaire fait appel au monoxyde d'azote pour lutter contre plusieurs pathogènes ; le processus de sa formation génère également des radicaux libres [9].

1.1.2 Les antioxydants :

Compte tenu des méfaits que le stress oxydatif peut causer, il était essentiel de trouver un moyen de les neutraliser, d'où l'immense quantité de recherches visant à trouver une solution pour éliminer ces composés nocifs, et après une quantité considérable de travail, les antioxydants ont vu le jour.

Par définition, un antioxydant est une molécule qui a la capacité de réduire le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres et par conséquent maintenir au niveau de la cellule un taux non cytotoxique de radicaux libres [10].

Il est aussi défini comme :

« Toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat » [11]

I.1.2.1 Les moyens anti-radicalaires physiologiques :

Les moyens anti-radicalaires peuvent être différenciés en deux types de mécanismes [1].

I.1.2.1.1 Moyens de défense évitant le déclenchement radicalaire :

Le Fe^{2+} qui est à l'origine de la formation du radical hydroxyle $OH\cdot$ à partir du H_2O_2 , est extrêmement toxique et réactif, peut être bloqué par captage par différentes substances.

I.1.2.1.2 Moyens de défense par piégeage des radicaux libres :

Après formation du radical libre ; un antioxydant tel que la Vitamine E ;C ou A intervient pour le piéger.

I.1.2.3 Classification :

Il est possible de classer les antioxydants selon leur nature, leur origine ou leur provenance :

I.1.2.3.1 Antioxydants endogènes :

Les antioxydants endogènes sont produits dans l'organisme, ils peuvent à leur tour être de nature enzymatique ou non enzymatique.

I.1.2.3.2 Antioxydants exogènes :

Ce type d'antioxydants est extrêmement riche et diversifié ; il est apporté essentiellement par notre alimentation ; il comporte :

I.1.2.3.2.1 Les antioxydants naturels :

Les antioxydants naturels sont présents dans les composés végétaux, les micro-organismes, et dans les tissus des animaux.

Les oligo-éléments (le Zinc, le Sélénium et le Manganèse) interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les radicaux libres.

I .1.2.3.2.2 Les antioxydants synthétiques :

L'extraction des antioxydants naturels est coûteuse et ils sont de moins en moins disponibles dû à leur caractère saisonnier [12]. C'est pour cette raison que d'autres antioxydants ont été synthétisés [13] sans grande difficulté et avec des bons rendements. Les plus utilisés pour la conservation des produits alimentaires et pharmaceutiques sont le butylhydroxytoluène (BHT) et le butylhydroxyanisole (BHA)

I.1.2.4 Usages :

Bien que les antioxydants soient communément utilisés dans la recherche médicale, les biotechnologies et l'industrie agroalimentaire. Ils sont également exploités dans l'industrie chimique, pour éviter le durcissement du caoutchouc [14], ou en métallurgie [15], pour protéger les métaux de l'oxydation, ou même en teinturerie [16], pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lors de la teinture.

I.1.2.4 Méthodes de mesure de l'activité antioxydant :

La mesure de l'activité antioxydante suit un principe de parité. En effet pour chaque méthode, un antioxydant de référence est désigné afin d'effectuer une comparaison. La mesure est faite selon une multitude de méthodes, et chacune suit un mécanisme différent.

- Les méthodes de piégeage des radicaux

Le pouvoir antioxydant total de piégeage des radicaux (TRAP).

La méthode de piégeage du radical libre 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH)

- Les méthodes de mesure du pouvoir réducteur

Le pouvoir réducteur des métaux (pouvoir anti oxydant réducteur ferrique, FRAP).

Le pouvoir antioxydant réducteur cuprique (CUPRAC).

- Les méthodes de mesure du pouvoir protecteur.

Blanchiment de la β -Carotène.

I.1.2.4.1 La méthode de piégeage du radical libre 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH) :

C'est une méthode qui a pour mode d'action le transfert de l'électron majoritaire pour but de devenir une molécule diamagnétique stable. Ses avantages et ses inconvénients sont cités dans le tableau I.1:

Tableau I.1 Avantages et inconvénients de la méthode de piégeage du radical libre DPPH.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Facile, Rapide et pratique • Précis • Peu Coûteux • Indépendant de la polarité de l'échantillon 	<ul style="list-style-type: none"> • Incompatible avec des molécules à poids moléculaire élevé. • Soluble que dans des solvants organiques. • Instabilité à la lumière • Interférences possibles à 515 ou 517 nm • Radical inexistant in vitro.

I.1.2.4.2 La méthode de pouvoir anti oxydant réducteur ferrique(FRAP) :

C'est une méthode qui agit par transfert d'électron. Ses avantages et ses inconvénients sont cités dans le tableau I.2 :

Tableau I.2 : Avantages et inconvénients de la méthode de pouvoir anti oxydant réducteur ferriqueFRAP.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Facile, Rapide et pratique • Peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> • pH utilisé non physiologique

I.1.2.4.3 La méthode de blanchiment de la β -Carotène :

La β -carotène est un colorant qui, après avoir été exposé à un oxydant perd sa couleur initiale qui est le jaune. La présence d'un antioxydant empêche son oxydation et donc sa décoloration [17]. Ses avantages et ses inconvénients sont cités dans le tableau I.3:

Tableau I.3 Avantages et inconvénients de la méthode de blanchimentde la β -carotène.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Facile, Rapide et pratique• Peu coûteux	<ul style="list-style-type: none">• Extrêmement sensible à la lumière.• Apparition de troubles lors de l'utilisation de quelques échantillons hydrophobes.

I.2.1 Tensioactifs :

I.2.1.1 Définition :

Les tensioactifs (surfactants ou agents de surface) sont des molécules amphiphiles ; ce sont des composés présentant deux parties antagonistes (Figure I.4) :

- L'une est hydrophile, c'est à dire qu'elle présente une affinité avec l'eau.
- L'autre est hydrophobe, elle comprend une chaîne carbonée aliphatique et apolaire, donc lipophile. Ce caractère varie avec le nombre d'atomes de Carbones, le nombre d'insaturation et de ramification.

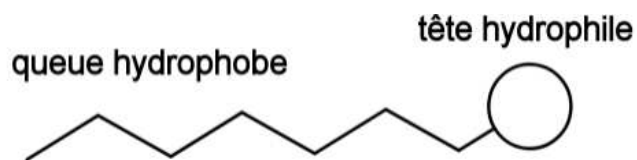


Figure I.4 : Illustration d'un tensioactif

I.2.1.2 Propriétés et modes d'action :

Grâce à leurs structures, ils peuvent avoir plusieurs propriétés (Figure I.5) :

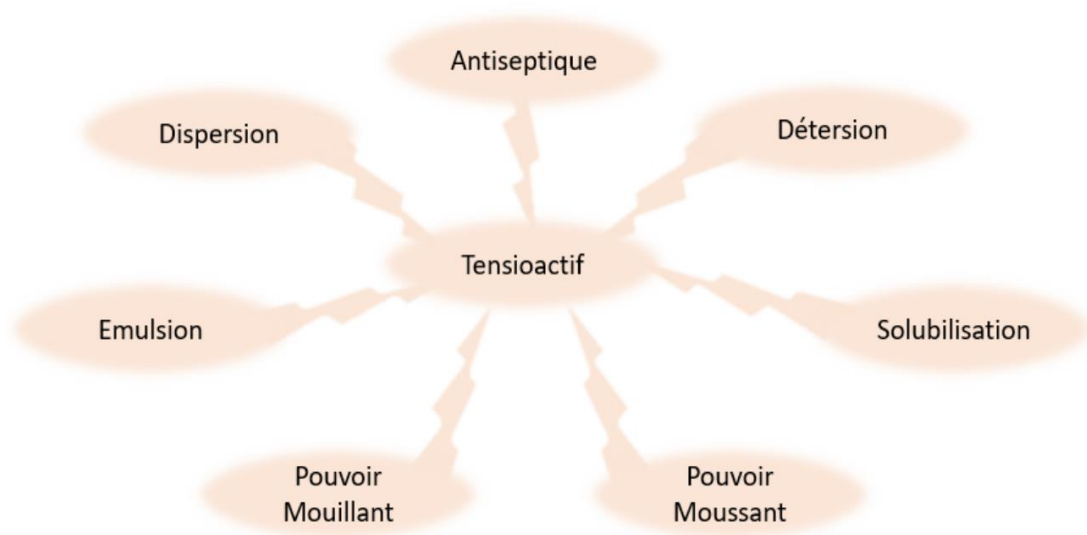


Figure I.5: propriétés des tensioactifs.

1.2.1.3 Classifications :

La classification des tensioactifs peut se faire par rapport à deux critères :

- **L'origine** : Ils peuvent provenir d'une source naturelle ou être synthétisés.
- **La Partie Hydrophile** : Celle-ci influe le plus sur leurs propriétés ; elle peut être non ionique, anionique, cationique ou amphotère.

1.2.1.3.1 Les tensioactifs anioniques : Ils comportent un groupement ionique chargé négativement en solution aqueuse, ce sont les agents les plus utilisés industriellement.

1.2.1.3.2 Les tensioactifs cationiques : La partie hydrophile comporte des groupements ioniques chargés positivement en solution aqueuse, fréquemment des sels d'ammonium quaternaires.

1.2.1.3.3 Les tensioactifs non ioniques : Ils ne s'ionisent pas en solution, la partie hydrophile représente généralement un polyéthoxy. Généralement, ils sont compatibles avec les autres tensioactifs.

1.2.1.3.4 Les tensioactifs amphotères : Ce sont des composés comportant deux groupements ioniques de nature opposée. La nature de la charge varie en fonction du pH de la solution dans laquelle ils se trouvent. Ils comportent :

- **Les Polypeptides** ; peu irritants, utilisés en cosmétique.
- **Les dérivés de l'imidazoline**, agents moussants et antiseptiques très peu irritants, utilisés notamment sur la muqueuse oculaire.
- **Les Bétaïnes** ; Elles contiennent un groupe ammonium quaternaire et un groupement acide carboxylique. Elles représentent la classe la plus utilisée dans l'industrie.

1.2.2 Les Bétaïnes :

1.2.2.1 Définition :

La Glycine Bétaïne (N, N, N-triméthylglycine), ou communément appelé bêtaïne réfère à tout composé organique détenteur d'un azote quaternaire (Figure I.6) [13].

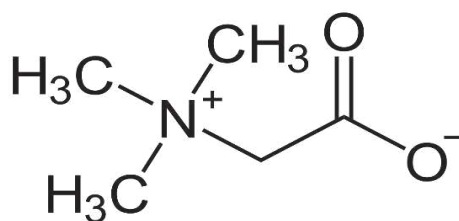


Figure I.6: Structure de base des bétaïnes.

La bétaïne est une substance naturelle stable et non toxique, elle a été identifiée pour la première fois au 19e siècle dans les betteraves [18] elle est également synthétisée de manière endogène par le métabolisme de la choline ou consommée de manière exogène par l'alimentation, notamment le son de blé, le germe de blé et les épinards, ainsi que dans les micro-organismes et les invertébrés aquatiques.

La bétaïne exerce des effets thérapeutiques et biologiques significatifs qui sont potentiellement bénéfiques pour soulager un certain nombre de maladies.

La pyrimidinium mésoioniques est une des nombreuses familles de la Bétaïne, elle comporte un noyau pyrimidine.

1.2.2.2 Structure :

Les bétaïnes pyrimidinium mésoioniques ont suscité un grand intérêt en tant que composés biologiquement actifs [19]. En raison de leur structure polyvalente qui comporte un noyau pyrimidine, et une partie amphotère.

La partie amphotère comprend des charges positives et négatives qui sont exclusivement limitées à des parties distinctes de la molécule ayant un système d'électrons π . Cette partie lui confère ses propriétés tensioactives [20].

En effet, sa partie hydrophile est constituée de deux charges opposées qui varient en fonction du pH dans lequel elles se trouvent. Elle est cationique en milieu acide et anioniques en milieu basique. S'ils sont neutralisés, ils peuvent être considérés comme non ioniques, cela veut dire qu'ils peuvent se mélanger avec tous types de tensioactifs si le pH de la solution est compris entre 5 et 8 [21].

Le noyau pyrimidine, qui est une partie mésomère hétérocyclique qui leur permet d'être bio actives et exploitée pour la synthèse d'hétérocycles bio-inspirés [20].

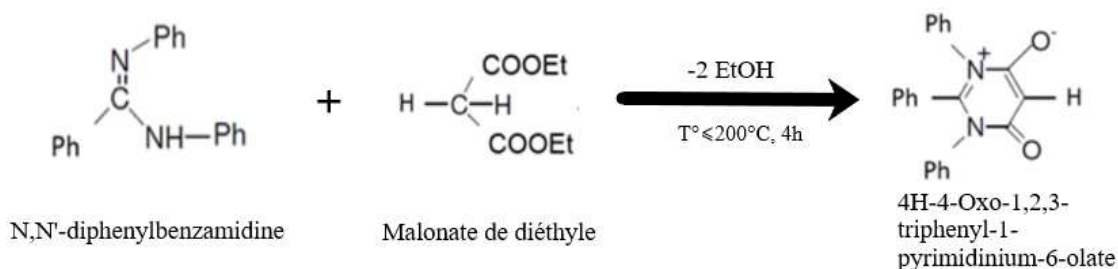
1.2.2.3 Synthèse :

La bétaine, est un composé naturel stable et non toxique, très répandue chez les animaux [22] plusieurs plantes (betterave, blé, épinards) et dans les micro-organismes des animaux (*Propionibacterium shermanii*, *Pseudomonas dénitrifiant*) [23].

La synthèse d'une perimidinium bétaine est réalisée par condensation d'une α -aminopyridine ou une amidine par une dérivée de l'acide malonique ou un Suboxide de carbone suivant des conditions qui diffèrerait selon la molécule [13].

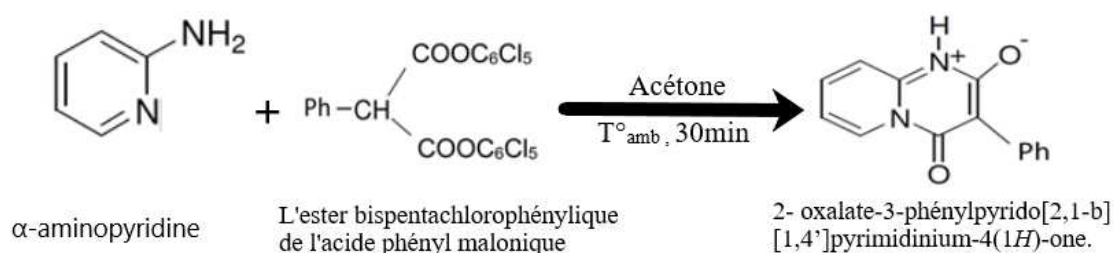
1.2.2.3.1 Synthèse de la 4H-4-Oxo-1, 2,3-triphenyl-1-pyrimidinium-6-olate (BT1):

La synthèse de la BT1 est décrite par le protocole de Tschitschibabin [13] elle est réalisée en conditions extrêmes ($160\text{ C} < T^{\circ} < 200^{\circ}\text{C}$) pendant 5 à 6h.



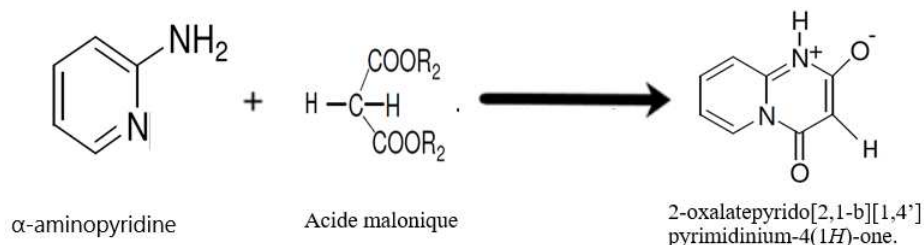
1.2.2.3.2 Synthèse de la 2-oxalate-3-phénylpyrido[2,1-b][1,4']pyrimidinium-4(1H)-one (BT2):

La synthèse de la BT2 est réalisée par-là méthode de Huhn et Al [13] à température ambiante et une agitation stable pendant 30 minutes avec de l'acétone comme solvant aprotique. Un solide jaune précipite au cours de la réaction et sera isolé par filtration.



I.2.2.3.3: Synthèse de la 2-oxalatepyrido[2,1-b][1,4'] pyrimidinium-4(1H)-one(BT3):

Synthèse de la BT3 par condensation d'une α -aminopyridine avec un dérivé d'acide malonique qui convient [13].



I.2.2.4 Propriétés :

La structure des bétaïnes leur confère leurs rôles métaboliques dans l'organisme vivant, ainsi qu'une capacité de les mélanger à d'autres tensioactifs pour mieux contrôler les systèmes de ces derniers. Étant donné la variation de la nature de ces composés, ils présentent des propriétés différentes vis-à-vis d'autres tensioactifs [24].

Elles ont été étudiées par plusieurs auteurs pour leur structure particulière, leur activité biologique et pharmacologique et leur stabilité chimique. Leur propension à la réaction de cycloaddition est également exploitée, de nombreuses méthodes de synthèse de bétaïnes portant un cycle pyrimidine ont été rapportées [20].

I.2.2.4.1 Bactéricide :

Leur nature cationique leur confère un grand pouvoir bactéricide [22]. Le cation des sels d'ammonium quaternaire [25], à faible dose, peut se fixer sur des groupes acides de la paroi bactérienne, perturbant les bactéries. A des doses plus conséquentes, il peut même mener à la destruction de la membrane bactérienne. Néanmoins, ils sont moins efficaces que les tensioactifs cationiques, ce qui les rend moins agressifs et irritants sur le plan biologique, ils sont alors largement utilisés pour les produits d'hygiène, de désinfection et de cosmétique [26]. Elles révèlent également une activité antifongique contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Mucor ramannianus* et *Candida albicans* [15].

I.2.2.4.2 Détersion :

Leur nature anionique fait qu'ils soient caractérisés par une grande stabilité en milieu alcalin pour y être sans se décomposer [21] [25], ainsi qu'une forte activité de surface, entraînant à une puissante détersion et un moussage conséquent. Leur structure leur confère également leur biodégradabilité et durabilité.

I.2.2.4.3 Agent de viscosité :

Ils ont l'habilité de s'assembler en géométries micellaires différentes, cela menant à l'augmentation de la viscosité [27].

I.2.2.4.4 Polymérisation

L'ajout de faibles concentrations de Bétaïne agit sur le comportement rhéologique du polymère en diminuant la viscosité en raison du blindage électrostatique.

Néanmoins, l'ajout d'une Bétaïne à longue chaîne peut former des micelles en forme de ver qui favorisent l'association intermoléculaire et augmentent ainsi le nombre de jonctions d'association ce qui augmenterait la viscosité du polymère [28].

- **Polymères Zwitterioniques :**

Les polymères zwitterioniques sont très hydrophiles en raison de la présence d'ions abondants et de la forte couche d'hydratation qui en résulte [29].

Les polymères zwitterioniques ont de nombreuses applications, y compris les biocapteurs (capteur de contact avec le sang), les implants, l'administration de médicaments, la préservation des cellules, ainsi que les membranes de séparation et les revêtements marins [30].

I.2.2.4.5 Agent moussant :

Les milieux moussants contiennent souvent des gouttes dispersées de silicone ou d'huile d'hydrocarbure, qui agissent comme des agents destructeurs de mousse (anti-mousse).

Les expériences montrent que les mousses stabilisées par des tensioactifs anioniques sont très stables en absence d'huile, alors qu'elles sont instables et se dégradent relativement

tôt après la formation de la mousse - typiquement, en moins d'une minute en présence d'huile. Contrairement à la bétaïne qui, elle, renforce la barrière à l'entrée de la goutte, ce qui entraîne une suppression de l'activité de l'huile de silicone en tant qu'agent antimousse. Elle est donc couramment utilisée comme amplificateur de mousse dans divers produits afin d'améliorer leur aptitude à la mousse et leur stabilité [31].

Etant donné que la bétaïne améliore considérablement l'aptitude à la mousse, la stabilité de la mousse et le comportement rhéologique des mousses, les Alkyl Bétaïnes et alkylamino bétaïnes, sont des additifs typiques des shampooings conditionnant, en raison de leurs effets adoucissant et anti statique sur les cheveux.

I.2.2.4.6 Activité Biologique :

La bétaïne est consommée à partir de sources alimentaires ou supplément alimentaires est catabolisé en diméthylglycine puis en sarcosine dans les mitochondries des cellules hépatiques et rénales [22] [32].

En raison de ses fonctions biochimiques essentielles, de nombreux micro-organismes utilisent la bétaïne et ont développé différentes voies métaboliques pour sa biosynthèse et son catabolisme.

Etant donné sa structure zwitterionique (elle possède N^+ et COO^-), elle fonctionne principalement comme un osmolyte ou un donneur de groupement méthyle.

- ***Osmolyte :***

Les osmolytes sont essentielles au maintien d'une fonction cellulaire normale. L'accumulation des osmolytes inorganiques provoque une hyperosmolarité et la production des ERO. Les osmolytes organiques—comme la bétaïne, régulent l'équilibre osmotique sans influencer la structure et la fonction des cellules, ceci en présentant peu ou pas de liaison aux surfaces des protéines, la bétaïne permet aux cellules de contrôler la tension de surface de l'eau, stabilisant ainsi la structure et la fonction des protéines [22][33][34][35].

La Bétaïne été signalée comme étant l'osmolyte organique le plus efficace pour protéger les cellules du stress hyperosmotique [36] qui est souvent associée à des pathologies telles que l'inflammation de la surface oculaire, le diabète, l'obésité, l'hypernatrémie et les maladies inflammatoires de l'intestin[23].En outre, la bétaïne agit comme un osmoprotectant

dans les plantes et comme agent protecteur du foie, du cœur et des vaisseaux chez l'homme [19].

- ***Méthylation :***

En raison de ses trois groupements méthyles, la bétaïne est un puissant donneur de méthyle, influençant ainsi le métabolisme des lipides et réduisant donc la graisse corporelle en améliorant la stéatohépatite qui est définie comme l'accumulation d'un excès de graisse dans le foie [37]. Elle se produit lorsque les mécanismes qui utilisent ou éliminent normalement les lipides sont altérés ce qui engendre un stockage prolongé des graisses hépatiques entraînant à un dysfonctionnement métabolique.

L'administration de bétaïne protège contre les anomalies induites par une faible teneur en vitamine B12, étant donné qu'un faible apport de cette dernière modifie le profil lipidique et permet de prédire le risque métabolique en élevant les taux d'homocystéine et en induisant la biosynthèse du cholestérol chez les humains.

La méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) exerce également un effet transgénérationnel sur les gènes sensibles aux œstrogènes chez la progéniture des rats.

La bétaïne pourrait être utilisée comme nutriment prophylactique pour prévenir les troubles psychiatriques liés au stress [38] tel que la schizophrénie et de troubles bipolaires [39]. Ils ont également signalé que la bétaïne avait un rôle anti-nociceptif et sédatif par le biais d'interactions avec les récepteurs opioïdes [40].

La bétaïne améliore les performances athlétiques comme le montre le fait que son ajout à une boisson de remplacement des liquides à base d'hydrates de carbone et d'électrolytes a permis d'améliorer le sprint moyen jusqu'à épuisement et une amélioration du métabolisme anaérobie/aérobie [22].

Cette molécule est un nutriment humain [20] qui peut empêcher l'homocystinurie et l'homocystinémie ainsi que les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, elle aide également à améliorer les performances de croissance [25].

I.2.2.4.7 L'activité anti oxydante :

La bétaïne (N, N, N-triméthylglycine) est un important donneur de méthyle à la BHMT (Bétaïne-homocysteine S-methyltransferase), la seule enzyme connue qui utilise la bétaïne comme substrat.

Dans l'ensemble, la bétaïne semble augmenter les activités des enzymes antioxydantes sans pour autant directement éliminer le superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [41].

Des études indiquent que l'ajout de bétaïne diminue la peroxydation lipidique dans les muscles de la poitrine des poulets de chair ce qui améliore de manière significative les défenses antioxydantes et la qualité de la viande [42] [43].

La bétaïne pourrait être utilisée comme un traitement potentiel du stress oxydatif induit par la consommation chronique d'éthanol qui provoque une multitude de pathologies [44].

Une étude rapporte également que la bétaïne augmente la tolérance aux facteurs de stress hypertoniques et thermiques au niveau cellulaire en stimulant l'expression des protéines de choc thermique, en réduisant les dommages oxydatifs et la perméabilité intestinale induite par l'exercice, et en protégeant contre la translocation bactérienne et l'endotoxémie [33].

I.3.1 Introduction :

Le XXI^e siècle a donné naissance à un vrai dévouement pour le développement de la puissance informatique. L'évolution des techniques de chimoinformatique n'a pas fait exception, en effet, la quantité énorme d'informations acquise au cours des années précédentes n'a pas pu être traitée et analysée sans assistance d'un ordinateur, utilisés notamment dans l'élucidation et l'analyse des structures chimiques, le traitement d'information ou encore la chimie théorique [45].

L'utilisation des méthodes théoriques qui permettent de comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires, a servi à compléter la chimie expérimentale en fournissant davantage de données que celles obtenues en laboratoire [46].

L'importance de la prédiction de la réactivité et de la sélectivité d'un constituant chimique a voulu que la chimie quantique adopte la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) lors des dernières décennies afin de simuler les surfaces énergétiques des molécules [47].

Contrairement à la méthode de Hartree-Fock, qui utilise un principe variationnel pour approximer la fonction d'onde ou le système requiert $3N$ variables (ou N est le nombre total des particules du système), la DFT a été développée dans les limites de la théorie quantique non-relativiste, autrement dit, elle est en fonction de 3 variables seulement. Ce qui la rend plus rentable autant mathématiquement que conceptuellement.

Grâce à son aptitude à être appliquée sur des systèmes aussi bien anodins que colossaux [48], c'est devenu la méthode la plus utilisée dans les calculs quantiques.

I.3.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La DFT sert à calculer l'énergie totale d'un système et sa structure électronique de manière précise en utilisant la fonction de densité électronique [49], à partir d'un déterminant de Slater (les règles de Slater sont un ensemble de règles (empiriques) qui servent à évaluer la charge nucléaire effective. Dans un atome à plusieurs électrons, la charge effective perçue par chaque électron) [50].

La DFT a été énormément utilisée lors de l'étude des oxydes en améliorant notre compréhension de l'origine quantique de leurs propriétés. Elle repose sur l'idée que la densité électronique de l'état fondamental d'un système détermine entièrement les valeurs

moyennes des observables. Elle est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi en 1927[51], qui stipule qu'à partir de la densité électronique, il est possible de calculer n'importe quelle propriété électronique d'un système. Cette méthode réfère aux théorèmes de Hohenberg et Kohn [52]. L'un décrète qu'une fonction d'onde unique correspond à une densité électronique attribuée. L'autre déclare que l'énergie, fonctionnelle de la densité électronique, obéit au principe variationnel.

Nous pouvons ainsi, connaître précisément l'état d'un système électronique en déterminant la densité électronique ou bien minimiser l'énergie du système afin d'obtenir la densité électronique de l'état fondamental.

Ainsi, à l'aide de différentes formules, il est possible de calculer les différentes variations de l'énergie d'un système chimique initial, ou après y avoir introduit des perturbations tel qu'un déplacement atomique ou un champ électrique.

I.3.3 Indices de réactivité de la DFT :

La DFT conceptuelle a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les chimistes expérimentateurs. A travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique $[N, \nu(r)]$ de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé [53].

I.3.3.1 Indices de réactivité globaux :

Les indices globaux sont les descripteurs de la réactivité d'une molécule. Ils jouent un rôle fondamental dans l'interprétation qualitative de la réactivité chimique, leurs valeurs sont déterminées à partir des orbitales frontières la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) :

L'orbitale HOMO qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron.

L'orbitale LUMO qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron.

I.3.3.1.1 Le potentiel d'ionisation I :

L'énergie d'ionisation d'un atome ou d'un ion est l'énergie minimale à fournir pour 'soustraire' complètement un électron du dit atome ou ion. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre à un cation [54].

$$I = - E_{\text{HOMO}}$$

I.3.3.1.2 L'affinité électronique EA :

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est-à-dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion [54].

$$A = - E_{\text{LUMO}}$$

I.3.3.1.3 Le potentiel chimique μ :

Le potentiel chimique μ est une propriété qui mesure la tendance des électrons éliminés d'une molécule. Le potentiel chimique μ peut être calculé selon [55] :

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$$

I.3.3.1.4 L'électronégativité χ :

L'électronégativité χ permet de mesurer l'aptitude d'un atome d'une molécule à attirer des électrons, elle est exprimée en eV. L'électronégativité mesure l'écart entre l'énergie d'ionisation I et l'affinité électronique A, toutes deux exprimées aussi en eV est calculée par la formule [56] :

$$\chi = \frac{(I+A)}{2}$$

I.3.3.1.5 La dureté chimique 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 [57] :

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$$

I.3.3.1.6 La mollesse S :

La mollesse S d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule [58] :

$$S = 1/\eta$$

I.3.3.1.7 L'électrophilicité globale ω :

L'électrophilicité ω est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique. Son expression approximative à l'état fondamental est [59] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

I.3.3.2 Indices de réactivité locaux :

La détermination des sites réactifs d'une molécule, afin de favoriser certaines interactions et en éviter d'autres, est calculée à partir des charges nettes des différents sites de la molécule. Néanmoins cette méthode manque de précision et peut même mener à des prédictions qui ne concordent pas aux résultats expérimentaux. C'est pour cela que cette étude doit se baser sur les indices locaux de la réaction tel que la densité électronique [47] [46] mémoire DFT ou les fonctions de Fukui [57].

I.3.4 Etude de l'activité anti oxydante par DFT :

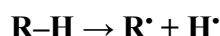
Il est possible grâce à cette méthode d'étudier l'activité anti radicalaire d'une molécule, ou du moins prévoir le site radicalaire et ceci selon trois mécanismes principaux le HAT (transfert d'atome d'hydrogène), le SET-PT (Transfert d'électron unique et transfert de proton) et le SPLET (Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons). Chacun est caractérisé par des paramètres thermodynamiques et thermochimiques. Les caractéristiques thermochimiques de la première étape de chaque mécanisme déterminent la probabilité du chemin réactionnel [60].

I.3.4.1 Transfert d'atome d'hydrogène (HAT):

Le HAT est un processus issu de la famille des PCET (Transfert d'électrons couplé à des protons) dans laquelle le proton et l'électron se déplacent ensemble, partageant les orbitales de départ et d'arrivée [61].

C'est un mécanisme omniprésent dans plusieurs types de réactions chimiques, mais il est essentiellement utilisé afin d'étudier et de mesurer les propriétés anti radicalaires de plusieurs variétés de composés [62].

Cette transformation chimique dans laquelle le radical extrait un atome d'hydrogène à l'antioxydant par clivage homolytique [63], se fait en une seule étape cinétique, d'après la réaction



Ce mécanisme est caractérisé par la valeur BDE (Énergie de dissociation des liaisons), de telle façon que plus la liaison entre l'atome porteur d'hydrogène et son hydrogène est faible, plus celle-ci risquerait de céder son hydrogène facilement, menant à prévoir le site anti-radicalaire et par conséquent un potentiel caractère antioxydant [64].

La BDE est calculée comme étant la différence d'énergie entre les produits de dissociation et la molécule initiale.

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{R}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{\bullet}) - \text{H}(\text{R-H})$$

Avec :

H (R[•]) L'enthalpie du radical.

H (R-H) l'enthalpie de la molécule neutre.

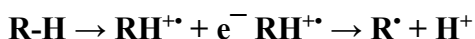
H (H[•]) l'enthalpie de radical d'hydrogène.

I.3.4.2 Transfert d'électron unique et transfert de proton (SET-PT) :

Il s'agit d'un mécanisme de transfert séquentiel où l'antioxydant piège les radicaux libres en deux étapes consécutives :

- **La première étape**, caractérisée par le potentiel d'ionisation(IP), représente le transfert d'un électron de l'antioxydant vers le radical libre, en d'autres termes, une ionisation du radical libre (R).

- *La deuxième étape*, caractérisée par l'énergie de dissociation du proton (PDE), représente le transfert d'un proton qui conduit à la formation d'un radical et de la protonation du radical libre.



Bien que l'IP et la PDE soient tous deux des facteurs principaux de ce mécanisme ; l'IP reste le facteur le plus significatif pour l'évaluation de l'activité anti radicalaire [65].

Plus les valeurs d'IP et PDE sont basses, plus il est facile d'effectuer le processus, par conséquent cela veut dire que l'activité antioxydante sera plus importante.

$$\text{IP} = \text{H}(\text{R}^{+\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{R-H})$$

Avec :

$\text{H}(\text{R}^{+\bullet})$ l'enthalpie du radical cation.

$\text{H}(\text{e}^{-})$ l'enthalpie de l'électron.

$\text{H}(\text{R-H})$ l'enthalpie de la molécule neutre.

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{R}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{RH}^{+\bullet})$$

Avec :

$\text{H}(\text{R}^{\bullet})$ l'enthalpie du radical.

$\text{H}(\text{H}^{+})$ l'enthalpie du proton.

$\text{H}(\text{RH}^{+\bullet})$ l'enthalpie du radical cation.

I.3.4.3 Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons (SPLET) :

Le SPLET est un mécanisme qui fonctionne à l'inverse du SET-PT, il agit de manière séquentielle. Il comprend deux étapes qui se suivent :

La première, qui est la déprotonation de l'antioxydant, est caractérisée par l'affinité du Proton, c'est la dissociation d'un proton de l'antioxydant afin de former un anion.

La deuxième étape, caractérisée par l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), est le transfert du proton vers le radical libre [66].

Le SPLET est impliqué lorsque la valeur de l'énergie de l'affinité du Proton (PA) est inférieure à celle de la BDE. C'est un mécanisme qui est fortement favorisé dans un milieu alcalin, car ce dernier facilite la déprotonation [67].

$$ETE = H(R^{\bullet}) + H(e^{-}) - H(R^{-})$$

Avec :

$H(R^{\bullet})$ l'enthalpie du radical.

$H(e^{-})$ l'enthalpie de l'électron.

$H(R^{-})$ l'enthalpie de l'anion.

$$PA = H(R^{-}) + H(H^{+}) - H(R-H)$$

Avec :

$H(R^{-})$ l'enthalpie de l'anion.

$H(H^{+})$ l'enthalpie du proton.

$H(R-H)$ l'enthalpie de la molécule neutre.

II.1.1 Introduction :

Le but de notre travail est l'évaluation de la propriété anti radicalaire de trois Bétaïnes de manière quantitative et ceci en suivant deux approches différentes :

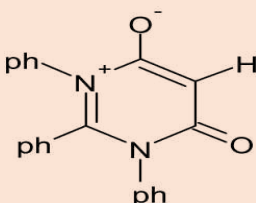
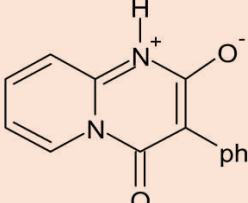
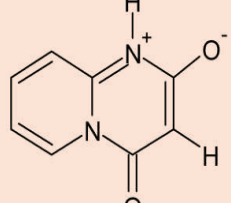
La première constitue une étude théorique de cette activité par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Elle portera sur l'étude de trois bétaïnes et trois produits de référence, à savoir, la Butylhydroxyanisole(BHA), la Butylhydroxytoluène(BHT) et l'acide ascorbique (VITAMINE C).

La deuxième comportera l'étude expérimentale par la méthode de piégeage du radical libre 2,2-Diphényl 2 -picrylHydrazyl (DPPH). Cette étude portera sur deux bétaïnes et trois produits de référence, à savoir, BHA, la BHT et VITAMINE C.

II.1.2 Réactifs chimiques :

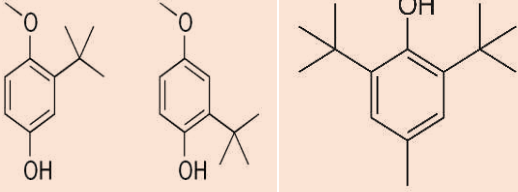
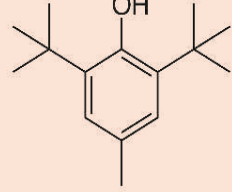
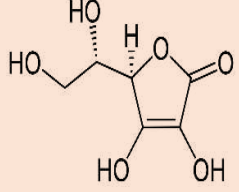
Les Bétaïnes utilisées lors de notre étude sont représentées dans le tableau II.1, elles ont été synthétisées et caractérisées au Laboratoire de Recherche sur les Produits Bioactifs et Valorisation de la Biomasse, Ecole normale supérieure, Vieux-Kouba [11].

Tableau II.1 : Structure et propriétés physicochimiques des Bétaïnes étudiées.

Composé	Bétaïne 1 (BT ₁)	Bétaïne 2 (BT ₂)	Bétaïne 3 (BT ₃)
Structure Chimique			
Aspect physique	Solide blanc	Solide jaune	Solide
Solubilité	DMSO	Soluble	Soluble
	Ethanol	Très peu soluble	Très peu soluble
	Eau	Insoluble	Insoluble
Pt fusion (°C)	306-317	310-312	317-319

Afin de comparer les résultats de l'activité antioxydante de Bétaïnes étudiées nous avons utilisé des molécules de référence, à savoir ; la BHA, la BHT et la VITAMINE C, leurs structures et propriétés physico-chimique sont données dans le tableau II.2 :

Tableau II.2: Structures chimiques et propriétés physicochimiques des molécules de référence.

Composé	BHA	BHT	VITAMINE C
Structure Chimique			
Aspect physique	Liquide	Liquide	Solide
Solubilité	DMSO	Soluble	Soluble
	Ethanol	Soluble	Soluble
	Eau	Insoluble	Très Peu Soluble

II.2.3 Etude théorique de l'activité antioxydante :

Le but de cette partie de travail est l'étude théorique de pouvoir antioxydant des Bétaïnes, notamment la BT₁, la BT₂ et la BT₃ par la Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

II.2.3.1 Lieu de travail :

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de recherche des programmes avancés pavillon 4 à l'université Saad Dahlab, Blida.

II.2.3.2 Matériel :

Afin d'analyser la structure chimique des molécules, nous avons eu recours à des logiciels de schématisation et modélisation moléculaire.

II.2.3.2.1 Logiciel ChemOffice ultra :

Ce logiciel est un éditeur de structures développées des molécules. Il comporte plusieurs programmes : ChemSketch, Chem3D et ChemFinder.

Développé en 1985 par David A. Evans et Stewart Rubenstein[64]; il concède à l'optimisation de la dynamique moléculaire et de la géométrie des états de transition. Il évalue également certaines propriétés physiques (dipôles, charges, densités...) et permet d'effectuer les calculs semi empiriques avec interfaces à d'autres programmes, notamment GAMESS®, Gaussian®, Tagmar® et MOPAC®.

II.2.3.2 Logiciel Gaussian :

Ce logiciel utilise des fonctions Gaussiennes afin de représenter les orbitales atomiques. Il a été créé en 1970 par John Pople [65] dans l'intention de faciliter les calculs par rapport aux logiciels utilisant les orbitales de Slater. Il a facilité le développement de la chimie numérique notamment les méthodes ab-initio pour calculer les orbitales moléculaires à partir des orbitales atomiques.

III.2.3.3 Méthode :

Dans le but de faire une étude quantique de l'activité anti oxydante des bétaïne BT1, BT2 et BT3, nous avons suivi le protocole suivant :

- Nous avons commencé par représenter les molécules sur le logiciel ChemDraw puis les transférer vers Chem3D afin d'obtenir les figures en 3D ; nous les avons ensuite optimisées en PM3 pour avoir la conformation la plus stable pour chaque molécule.
- Nous avons par la suite réalisé une optimisation géométrique de chaque molécule par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) avec l'ensemble de fonction de corrélation B3LYP et la base 6-311++G (d,p) .Cela a permis de calculer les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO de la conformation la plus stable de chaque molécule, à partir de ces données théoriques, les propriétés chimiques seront calculées.
- Par la suite, nous calculerons l'énergie des conformations les plus stables des molécules étudiées et optimisées par la même méthode. Enfin nous déduirons les enthalpies de chaque molécule à l'état neutre-radicalaire, radical-cation et radical-anion ce qui nous permettra de calculer les différents descripteurs de chaque mécanisme.

II.2.4 Etude expérimentale de l'activité antioxydante :

II.2.4.1 Lieux d'expérimentation

Le travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire pédagogique du Département de Chimie, Faculté des Sciences de l'Université Saad Dahlab Blida 1.

II.2.4.2 Matériel utilisé :

- Le suivie de l'absorbance dans le domaine UV-visible des molécules étudiées a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UltraViolet-Visible de type Novaspec II de la marque Pharmacia Biotech®.
- Les différentes pesées de précision ont été faites en utilisant une balance de type Explorer EX224 de la marque OHAUS®.

II.2.4.3 Méthodes :

L'activité anti radicalaire des bétaïnes a été faite en réalisant un suivi cinétique de la réaction du piégeage du radical libre DPPH. Ce mode opératoire est résumé dans l'organigramme suivant :

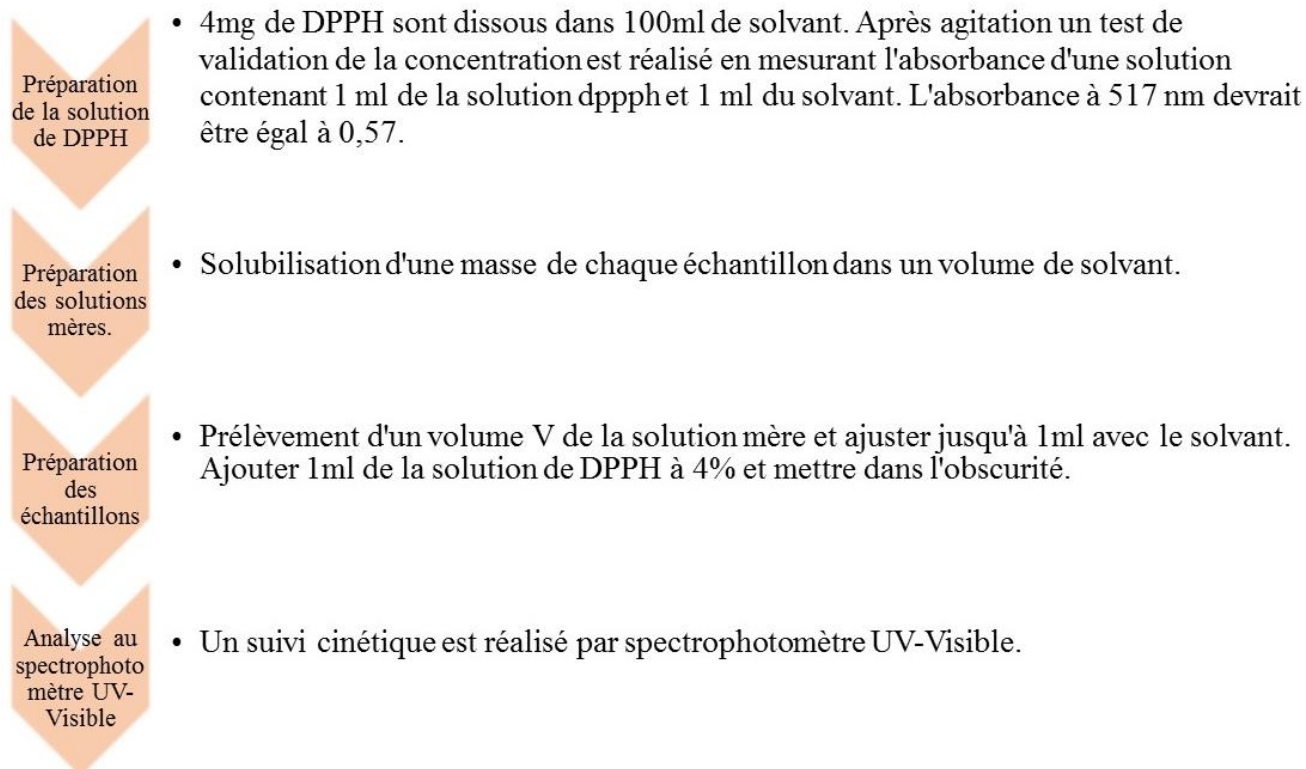


Figure II.1 Schémas du mode opératoire suivi lors du test du piégeage du radical libre DPPH.

Les masses et les concentrations des solutions mères des Bétaïnes et les molécules de référence sont données dans le tableau II.3

Tableau II.3 : Concentrations des solutions mères des Bétaïnes étudiées et des molécules de référence utilisées lors du test de piégeage du radical libre DPPH dans l'éthanol et le DMSO.

Molécule	[C] (mol/l)	m (mg)	V (ml)	M (g/mol)
BT1	$1,02 \times 10^{-2}$	7	2	340.12
BT2	$3,88 \times 10^{-3}$	7	7,5	240,09
BHT	5×10^{-3}	5,5	5	220.35
BHA	5×10^{-3}	4,5	5	180.24
VIT C	5×10^{-4}	0,44	5	176.12

Les volumes prélevés et les concentrations des solutions filles sont donnés dans le tableau II.4:

Tableau II.4: Volumes prélevés et concentrations des solutions fille des Bétaïnes et les molécules de référence utilisées lors du test de piégeage du radical libre DPPH dans l'éthanol et le DMSO.

Composé	Volume Prélevé (μ l)	[Solution Fille] (μ mol/l)
BHA [5×10^{-3}]	0	0
	20	0,00005
	40	0,0001
	120	0,0003
	160	0,0004
	200	0,0005
	250	0,000625
	300	0,00075
	400	0,001
BHT [5×10^{-3}]	0	0
	50	0,000125
	100	0,00025
	200	0,0005
	400	0,001
	600	0,0015
VITAMINE C [5×10^{-4}]	0	0,0025
	10	0,005
	20	0,0075
	30	0,01
	40	0,0125
	50	0,015
	60	0,0175
	70	0,02
	80	0,025
	100	0,0025
BT1 [$1,02 \times 10^{-5}$]	0	0
	500	$2,55 \times 10^{-3}$
BT2 [$3,88 \times 10^{-6}$]	0	0
	500	0,00097

L'activité anti radicalaire (AA) est l'aptitude de la molécule à éliminer les radicaux libres, son estimation est donnée par la relation suivante :

$$AA\% = [(ABS_0 - ABS_{SF}) / ABS_0] \times 100$$

Avec :

- ABS_0 : absorbance à la longueur d'onde de 517 nm de la solution de DPPH dans le solvant.
- ABS_{SF} : absorbance à 517 nm de chaque échantillon.

II.2.1 Introduction :

Le but de notre travail est d'effectuer une étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante de trois (03) Bétaïnes. Notre choix est porté sur les composées données dans le tableau II.5 Ces molécules ont été choisies sur la base de leur structure :

- Un azote quaternaire
- Un noyau pyrimidiniummesoionique
- Une structure amphotère zwitterionique

Le tableau II.5 rassemble les structures et formules des molécules étudiées.

Tableau II.5 Structures, formules et nomenclature des molécules étudiées.

Composé	Bétaïne 1 (BT ₁)	Bétaïne 2 (BT ₂)	Bétaïne 3 (BT ₃)
Structure Chimique			
Formule Brut	C ₂₂ N ₂ O ₂ H ₁₆	C ₁₄ N ₂ O ₂ H ₉	C ₇ N ₂ O ₂ H ₆
IUPAC	4H-4-Oxo-1,2,3-triphenyl-1-pyrimidinium-6-olate	2-oxalate-3-phénylpyrido[2,1-b][1,4']pyrimidinium-4(1H)-one	2-oxalatepyrido[2,1-b][1,4']pyrimidinium-4(1H)-one

Afin de positionner l'activité antioxydante de nos composés, nous avons étudié l'activité antioxydante de trois (03) molécules de référence ; la BHT, la BHA et la Vitamine C. Leurs structures et leurs formules sont donnés dans le tableau II.6.

Tableau II.6 Structures, formules et nomenclature des molécules de référence.

Composé	BHA	BHT	Vitamine C
Structure Chimique			
Formule Brut	C ₁₁ O ₂ H ₁₆	C ₁₅ H ₂₄ O	C ₆ O ₆ H ₈
IUPAC	2-tert-Butyl-4-hydroxyanisole and 3-tertbutyl-4-hydroxyanisole	2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-méthylphenol	5R)-5-((1S)-1,2-dihydroxyéthyl)-3,4-dihydroxy-5-dihydrofuran-2-one

II.2.2 Etude théorique de l'activité anti oxydante :

II.2.2.1 Introduction :

En étudiant la structure chimique des molécules par la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT), nous calculerons les propriétés électroniques de trois (03) Bétaïnes.

Ces valeurs nous permettront d'évaluer leur activité antioxydante et de déterminer le chemin réactionnel suivi par ces molécules.

II.2.2.2 Etude des propriétés électroniques des Bétaïnes :

L'optimisation des molécules par la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) a donné les conformations les plus stables suivantes :

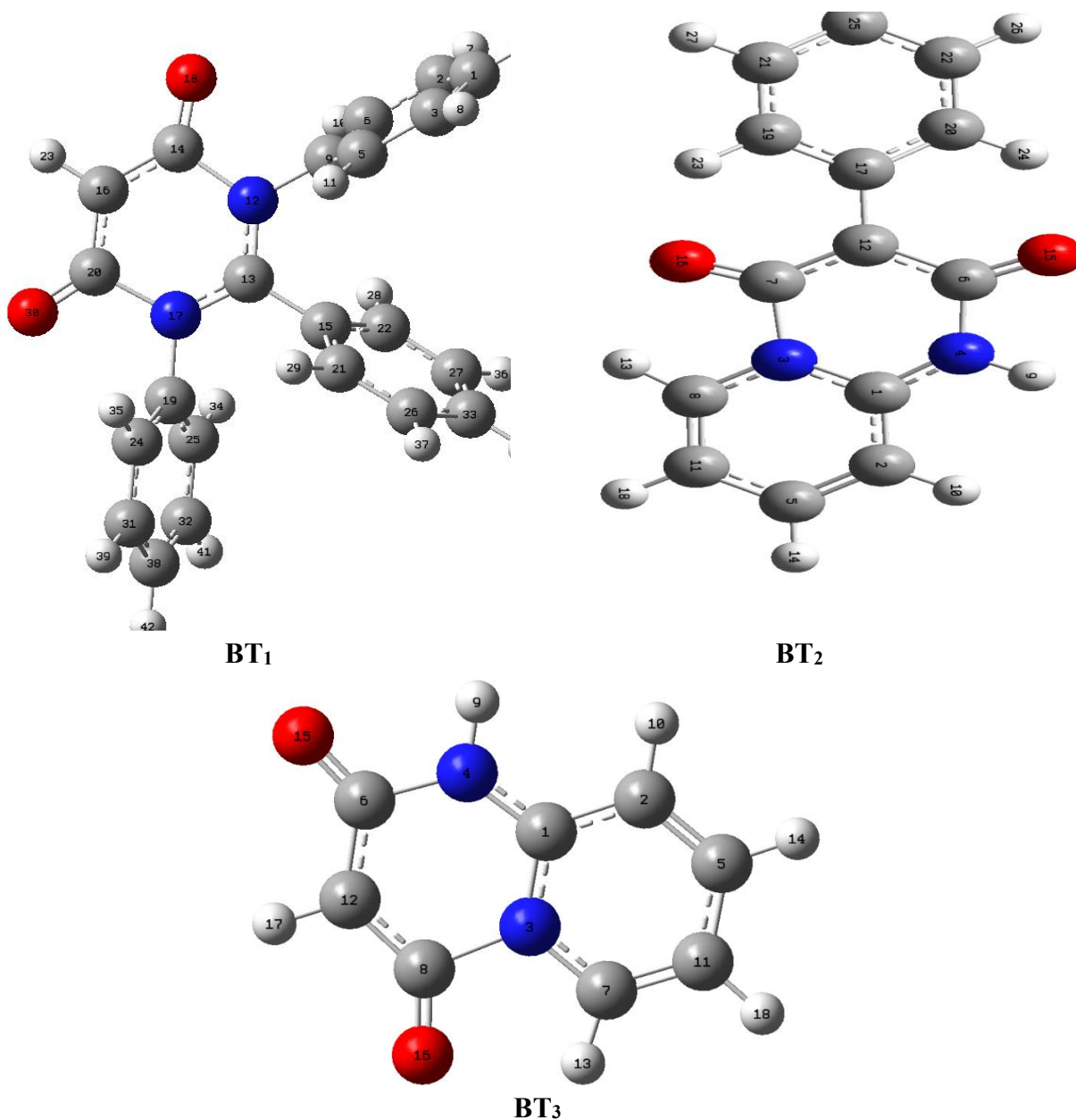


Figure II.2 Représentation 3D des conformations les plus stables des Bétaïnes

Ces représentations montrent que la BT₁ est un noyau pyrimidine substitué par trois groupements phényle dans les positions C₁₂, C₁₃ et C₁₇, les trois cycles font des angles dièdres de $D_{12_15_13_17} = -67,268^\circ$, $D_{5_9_12_14} = 104,341^\circ$ et $D_{24_19_17_20} = -72,337^\circ$.

La BT₂ est un bicyclic formé de la BT₃, lié à un cycle benzénique avec un angle dièdre de $D_{18_16_11_7} = 29,844^\circ$.

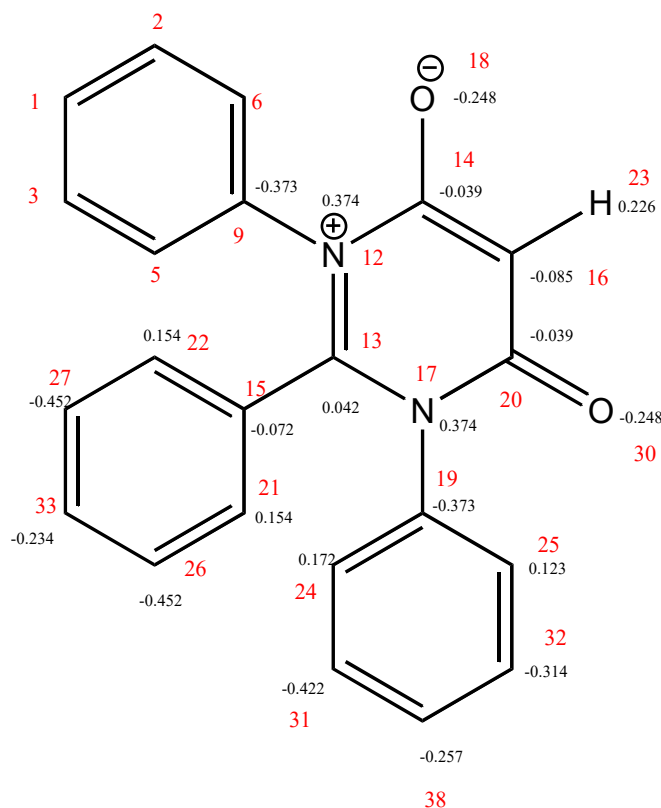
La BT₃ est un bicyclic à la géométrie complètement plane.

II.2.2.3 Les charges atomiques des molécules neutres de la Bétaïne :

Par la même méthode d'optimisation nous avons pu déduire les charges de Mulliken. Ces derniers sont représentés dans la figure II.3:

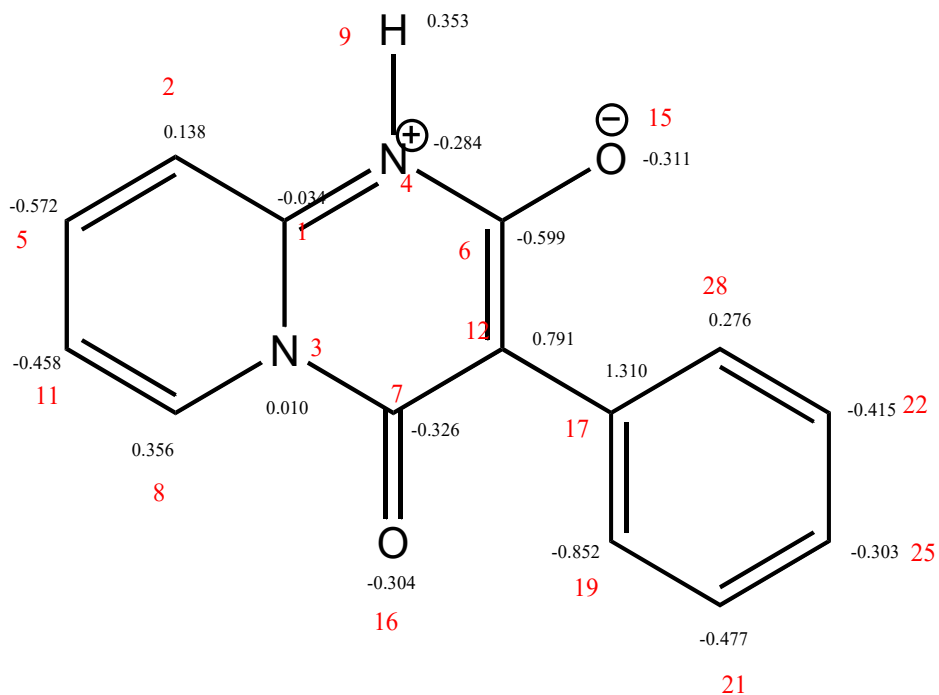
Les valeurs des charges atomiques nous permettront de déterminer le site d'attaque des molécules, de sorte que :

- L'atome le plus chargé positivement représente le site d'attaque nucléophile.
- L'atome le plus chargé négativement représente le site d'attaque électrophile.

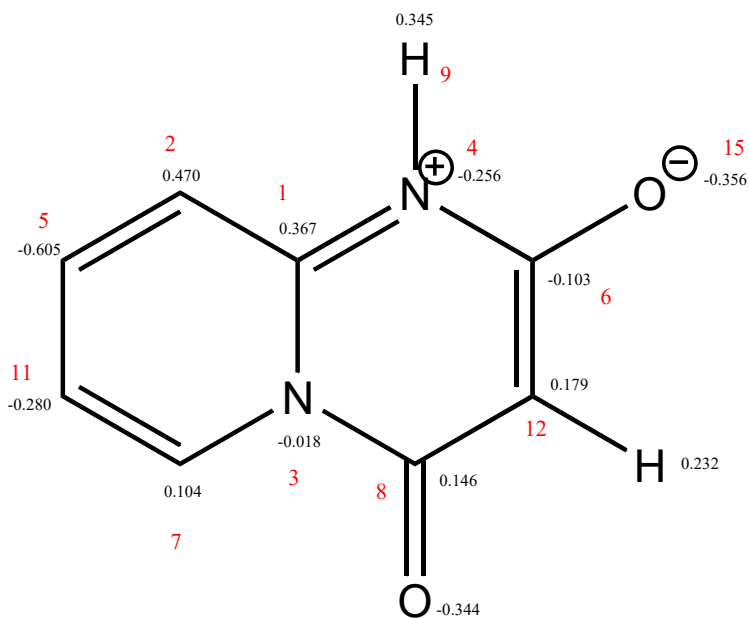


BT₁

- Les atomes les plus chargés négativement sont le C₂₆ et C₂₇ avec une valeur de : -0,452
- L'atome le plus chargé positivement est le N₁₂ avec une valeur de : 0,374



- L'atome le plus chargé négativement est le C₁₉ avec une valeur de : -0,852
- L'atome le plus chargé positivement est le N₁₇ avec une valeur de : 1,310

BT₃

- L'atome le plus chargé négativement est le C₅ avec une valeur de : -0,605
- L'atome le plus chargé positivement est le C₂ avec une valeur de : 0,470

Figure II.3 Représentation des charges atomiques des Bétaïnes.

δ La charge du cycle :

En calculant la charge du noyau de la BT₂ et la BT₃. Nous remarquons que la charge de la BT₂ (-0,978) est inférieure à celle de la BT₃ (0,004). Nous pouvons dire que le cycle benzénique a attiré vers lui la densité électronique et ce dû à son effet mésomère attracteur.

II.2.2.4 Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO :

A partir de la conformation la plus stable de chaque molécule étudiée, nous avons déterminé les valeurs décrites dans le tableau II.7.

Tableau II.7 Valeurs de l'énergie, E_{HOMO} , E_{LUMO} et moment dipolaire μ des Bétaines.

Composés	BT ₁	BT ₂	BT ₃
Energie(Hartree)	-1108,20	-799,68	-568,58
E-HOMO (ev)	-5,76	-5,55	-6,10
E-LUMO(ev)	-2,04	-2,72	-2,66
μ (D)	9,40	8,85	8,73

Nous pouvons déduire le caractère donneur et accepteur d'une molécule à partir des Energies HOMO et LUMO. La E_{HOMO} représente le caractère électro-donneur de la molécule [68]. Plus elle est élevée, plus la molécule est nucléophile. La E_{LUMO} représente le caractère électro-accepteur de la molécule [69]. Plus elle est basse, plus la molécule est électrophile.

Nous observons que la BT₂ détient la E_{HOMO} la plus élevée et la E_{LUMO} la plus basse. Ceci est dû à sa structure amphotère, en effet la présence d'une charge positive et négative fait que la molécule peut se comporter en tant que nucléophile et électrophile.

La E_{HOMO} a gagné en énergie et la E_{LUMO} a stabilisé en énergie ; ceci est dû à la présence du cycle benzénique sur la BT₂ ; ce qui a rendu la molécule plus réactive. Les valeurs de l'énergie HOMO et LUMO s dans l'ordre décroissant est comme suit :

E_{HOMO}	BT ₂ (-5,55)>BT ₁ (-5,76)>BT ₃ (-6,10)
E_{LUMO}	BT ₂ (-2,72) >BT ₃ (-2,66)>BT ₁ (-2,04)

Le moment dipolaire : est la mesure de la polarité de la molécule, plus il est élevé, plus la molécule est polaire [70] [71]. Les valeurs des moments dipolaires des molécules

dans un ordre décroissant sont comme suivies : $BT_1(9,40) > BT_2(8,85) > BT_3(8,73)$

II.2.2.5 Indices globaux :

A partir des énergies HOMO et LUMO, nous avons pu calculer les indices regroupés dans le tableau II.10. Ces indices ont été expliqués dans la partie bibliographique.

Tableau II.8 Valeurs des indices globaux des Bétaïnes.

Indices globaux	BT ₁	BT ₂	BT ₃
Le Potentiel d'ionisation I (ev)	5,76	5,55	6,10
L'affinité électronique EA (ev)	2,04	2,72	2,66
Le potentiel chimique μ (ev)	-3 ,90	-4,14	-4,38
L'électronégativité χ (ev)	3,90	4,14	4,38
La dureté η (ev)	1,85	1,41	1,71
La mollesse S (ev ⁻¹)	0,5	0,70	0,58
L'électrophilicité ω (ev)	4,10	6,04	5,59

I : C'est l'énergie nécessaire pour ioniser une molécule. Plus il est élevé, plus la molécule est stable, dure et moins réactive. La BT₃ est celle qui détient le plus grand I, c'est donc la molécule la plus stable.

EA : L'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron, plus elle est élevée, plus la molécule est un bon électrophile. Dans notre cas, la BT₂ est la molécule la plus stable s'il gagne un électron.

μ : La mesure de la tendance des électrons éliminés d'une molécule.

χ : Plus l'électronégativité d'un atome ou d'une molécule est élevée, plus qu'elle attire des électrons. Des trois molécules la BT₃ est la plus électronégative.

η : Plus la dureté est élevée, plus le système résiste au transfert électronique donc plus il est stable. Plus η est petit, plus le mécanisme HAT est favorable. Donc, BT₂ est la molécule la plus susceptible à réagir selon ce mécanisme.

S : Plus la mollesse d'une molécule est élevée, moins elle résistera à un transfert d'électrons donc moins elle sera stable.

ω : C'est la mesure de la disposition d'une molécule à une attaque électrophile.

Dans une étude de l'activité antioxydante de ces mêmes trois bêtaïnes par la méthode de la mesure du pouvoir réducteur du fer (FRAP) (régit par le mécanisme du

transfert d'électron)[72] les résultats ont montré que la BT₁ est la plus active. Donc c'est la molécule qui doit avoir la valeur de la mollesse le moins élevé. D'autre part, l'activité de ces même bêtaïnes par la méthode du blanchiment de la β -carotène (régit par le mécanisme du transfert d'hydrogène) [72], a montré que la BT₃ est la plus élevée. Donc, c'est la molécule qui doit avoir la valeur de la dureté le moins élevé. Le non accord de ces résultats est du probablement dû à l'effet des interactions avec les solvants (eau dans la méthode FRAP et émulsion aqueuse dans le cas de la méthode du blanchiment de la β -carotène) qui a été négligé puisque les calculs sont faits en phase gazeuse.

II.2.2.6L'étude de l'activité antioxydante par la DFT :

L'antioxydant peut agir selon trois (03) mécanismes (voir le chapitre 3 de la partie bibliographique).

- **HAT(Transfert d'atome d'hydrogène) :**

Ce mécanisme est caractérisé par la valeur BDE.

- **SET-PT (Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons) :**

Les deux facteurs principaux de ce mécanismesont l'IP et la PDE ; l'IP reste le facteur le plus signifiant pour l'évaluation de l'activité anti radicalaire.

- **SPLET(Transfert d'électron unique et transfert de proton) :**

Il comprend deux facteurs PA et ETE. Ces valeurs faibles montrent une activité anti radicalaire plus élevée.

Les différentes enthalpies desBétaïnes déduitesà partir du calcul théorique pour le cas des molécules neutres, radicaux, radicaux cation et anionsont données dans le tableausuivant :

Tableau II.9 Valeurs des Enthalpies des Bétaïnes neutres, radicaux, radicaux cation et anion.

	ΔH Molécule neutre	ΔH Radical	ΔH Radical-cation	ΔH Anion
BT ₁	-1107.86	-1107.17	-1107,59	-1107,29
BT ₂	-799.46	-798.82	-799.20	-798.94
BT ₃	-568.44	-567.79	-568.15	-567.91

Sachant que les enthalpies de H \cdot H⁺ sont données par les valeurs suivantes selon [73] [74].

- H(H \cdot) = -0.4997 Hartree
- H(H⁺) = 0.0024 Hartree

· $H(\dot{\epsilon}) = 0.0012$ Hartree

Avec :

1 Hartree = 627,5 Kcal/mol = 27,2114 eV

A partir des valeurs de ΔH obtenues nous avons calculés les différents descripteurs donnés dans le tableau II.13 et représentés sur la figure II.4. Le calcul de ces paramètres est donné selon les relations données dans le Chapitre 3 de la partie bibliographique.

Tableau II.10 Valeurs des descripteurs des mécanismes des Bétaïnes et des molécules de référence en Kcal.

	HAT	SET-PT			SPLET		
	BDE	IP	PDE	IP+PDE	PA	ETE	ETE+ PA
BT1	115,02	168,50	262,34	430,84	357,94	72,90	430,84
BT2	84,16	160,96	239,01	399,98	325,75	74,23	399,98
BT3	91,85	181,43	226,24	407,67	329,79	77,88	407,67
2-BHA*	72,88	164,23	224,45	388,68	347,85	40,82	388,67
3-BHA*	77,48	171,10	222,05	393,15	357,88	35,28	393,16
BHT*	70,14	171,90	214,22	386,12	342,41	43,71	386,12

* : Prise de la référence [75]

Les valeurs des différents descripteurs du tableau II.10 sont représentées dans l'histogramme II.4

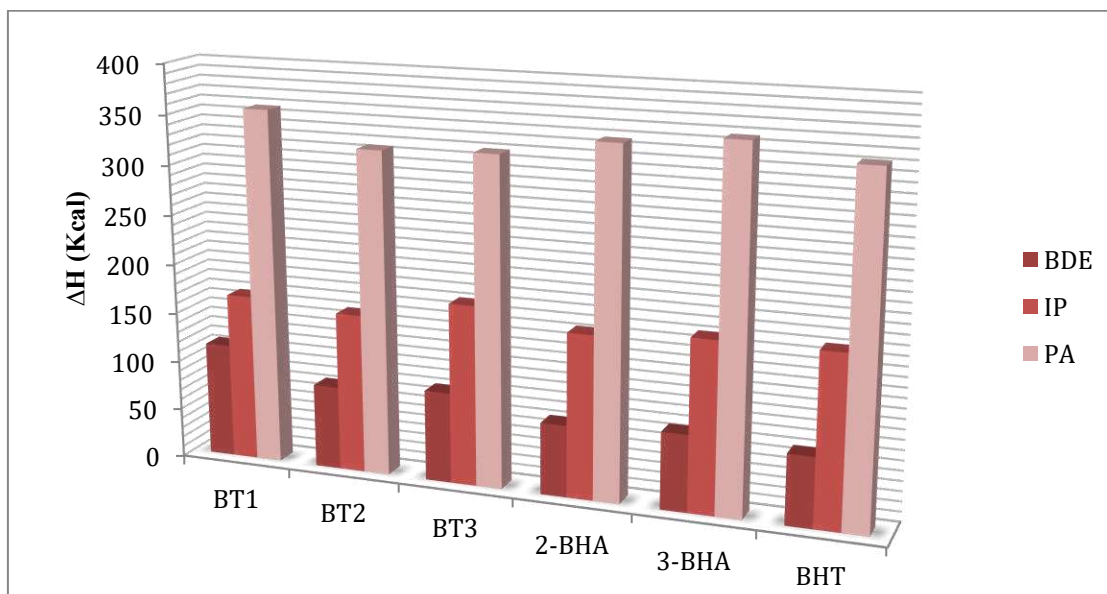


Figure II.4 Histogramme représentatif des descripteurs des mécanismes des Bétaïnes et des molécules de référence.

Nous remarquons que la valeur de la BDE pour toutes les molécules étudiées est

moins importante que celle de l'IP et PA, Sachant que plus la valeur de l'enthalpie d'un descripteur est basse, plus son mécanisme est plus probable [76]. Cela veut dire que le mécanisme de l'activité antioxydante régit par ces molécules est bien le HAT.

Etant donné que la BDE est l'énergie nécessaire pour la dissociation de l'atome d'hydrogène qui participera à l'activité anti radicalaire ; une valeur faible de BDE impliquera implicitement la faiblesse de cette liaison. Cela entraîne une plus grande facilité au proton de se détacher et donc un pouvoir antioxydant plus conséquent. A partir des valeurs de la BDE données dans le tableau II.13 et représentées dans l'histogramme de la figure II.4, nous pouvons avoir le classement de l'activité antioxydante des Bétaïnes et des molécules de référence du plus au moins antioxydant selon le classement qui suit :



Le classement des valeurs de la BDE des Bétaïnes est en accord avec le classement des valeurs de la dureté des trois Bétaïnes calculés dans les mêmes conditions (phase gazeuse). Mais ils sont en désaccord avec les résultats expérimentaux obtenus lors du test de l'activité antioxydante par piégeage du radical libre DPPH réalisé dans l'éthanol [77].

Les valeurs de la BDE des Bétaïnes sont comprises entre 90 et 100, cette intervalle représente l'énergie de dissociation de la liaison CH [78]. Alors que la BHT et la BHA donne les valeurs de BDE comprises entre 70 et 80 ce qui représente l'intervalle de l'énergie de dissociation de l'hydrogène phénolique [79].

Les valeurs de la BDE des Bétaïnes sont largement supérieures à celle des produits de référence. Cela nous permet de conclure que les Bétaïnes ne présentent pas une bonne activité anti-radicalaire. D'autre part, il est décrit dans la littérature que les Bétaïnes augmentent les activités des enzymes antioxydantes sans pour autant éliminer directement les radicaux libres [41]. Nous pouvons conclure alors, que même si nos Bétaïnes ne présentent pas une bonne activité, elle peut probablement promouvoir le piégeage des radicaux libres.

II.2.3 Etude Expérimentale de l'activité anti oxydante :

L'étude expérimentale de l'activité anti oxydante de nos produits est réalisée par la méthode de piégeage du radical libre DPPH, dans notre travail nous avons choisi de faire une cinétique de la variation de l'absorbance en fonction du temps. Pour déterminer cette méthode nous avons étudié la BT₁, BT₂ et les trois composés de références la BHA, la BHT et la vitamine C.

II.2.3.1 Principe de la méthode de piégeage du radical libre DPPH :

Le DPPH est un radical libre stable qui détient un électron non apparié (sur un azote). La délocalisation de cet électron sur les trois cycles aromatiques de la molécule est à l'origine de sa stabilité et de sa couleur violette foncée.

A l'ajout de l'antioxydant, celui-ci cédera un atome d'hydrogène ou un électron libre, conduisant à une réduction vers le DPPH-H, menant à une diminution de la délocalisation et donc de l'absorbance. À l'œil nu, cela est traduit par la décadence de sa couleur.

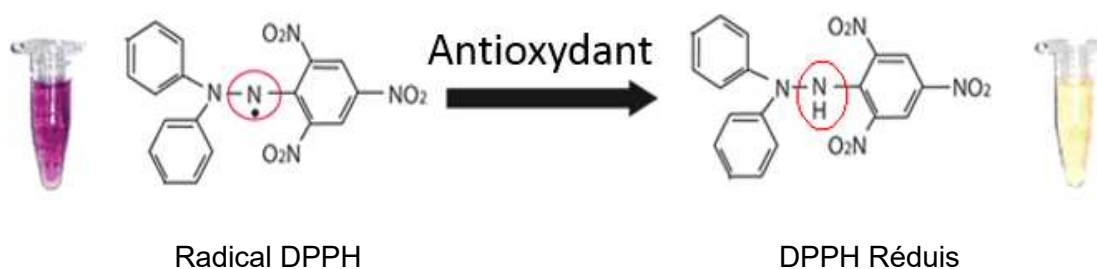


Figure II.5 Réduction du DPPH par un antioxydant.

La variation de la diminution l'absorbance dépend de la capacité antioxydante de la molécule ajoutée et sa concentration [80]. L'activité Anti Radicalaire (AA%) est calculée par la relation suivante :

$$AA\% = [(ABS_0 - ABS_{SF}) / ABS_0] \times 100$$

Avec AA% :

ABS_0 : absorbance à la longueur d'onde de 517 nm de la solution de DPPH dans le solvant.

ABS_{SF} : absorbance à 517 nm de chaque échantillon.

La BT₁ et la BT₂ présentent une assez bonne activité dans l'éthanol [81]. Seulement, ces composés présentent une faible solubilité dans ce solvant. Afin d'améliorer leur activité nous avons effectué le test dans le DMSO dans lequel elles sont plus soluble [13]. Nous avons alors testé l'activité de piégeage du radical libre DPPH de la BT₁ et BT₂ à une concentration dans le DMSO et dans l'éthanol. Les résultats obtenus sont représentés en histogramme dans la figure II.6.

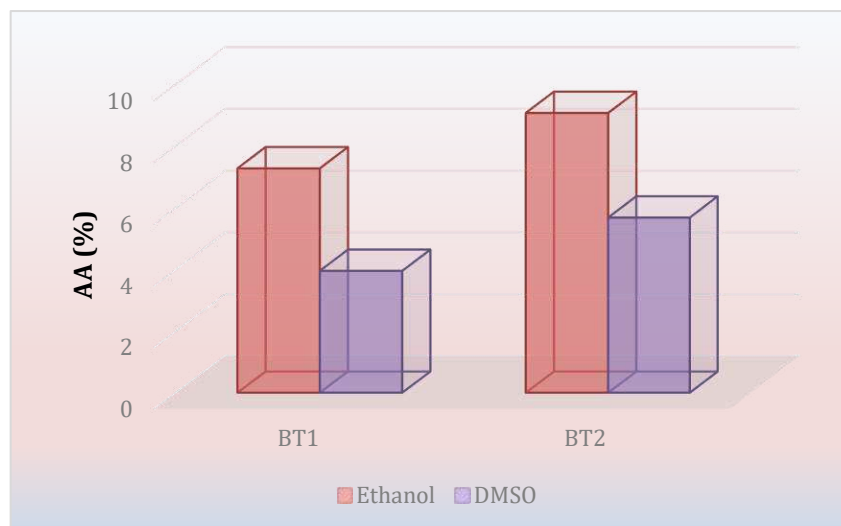


Figure II.6 Histogramme représentatif des activités des Bétaïnes dans l'éthanol et le DMSO.

Les résultats donnés dans la figure II.6 montrent que l'activité de la BT₂ est meilleure que celle de la BT₁, et ce dans les deux solvants.

D'autre part, les résultats obtenus par l'étude théorique de l'activité anti oxydante des bétaines en phase gazeuse ont montré que la valeur de la BDE de la BT₂ est inférieure à celle de la BT₁ et BT₃. Cela confirme que la BT₂ présente une meilleure activité. Cela peut être expliqué par le fait que le radical libre formé sera stabilisé davantage dans le cas de la BT₂ ou il serait étalé sur deux cycles que dans le BT₁ qui se présente en un seul cycle.

Nous remarquons également que les résultats obtenus dans l'éthanol sont meilleurs que ceux obtenus dans le DMSO, et ceci pour les deux molécules. Alors que leur solubilité dans le DMSO est plus élevée. Afin de certifier ces résultats nous avons testé l'activité de piégeage du radical libre DPPH de trois composés de référence BHT, BHA, Vit C dans l'éthanol et le DMSO en réalisant une cinétique qui nous permettra de calculer les paramètres de l'activité antiradicalaire :

- **Concentration efficace médiane EC₅₀** : C'est la concentration d'antioxydant nécessaire pour diminuer la concentration du radical libre DPPH de 50%. Il est inversement lié à la capacité antioxydante d'un composé. Donc plus EC₅₀ est faible, plus l'activité antioxydante du composé est importante.

- **Temps d'équilibre TEC₅₀** : C'est le temps requis par chaque composé pour atteindre l'état d'équilibre de la décoloration du DPPH à la concentration EC₅₀.

- Paramètre d'efficacité anti radicalaire EAR** : Il s'agit de la combinaison des deux derniers facteurs (EC50 et TEC₅₀) elle sert à caractériser le comportement d'une substance comme un anti radicalaire.

La variation de l'activité des produits de références en fonction du temps de chaque composé dans l'éthanol et dans le DMSO sont représentées dans les figures qui suivent :

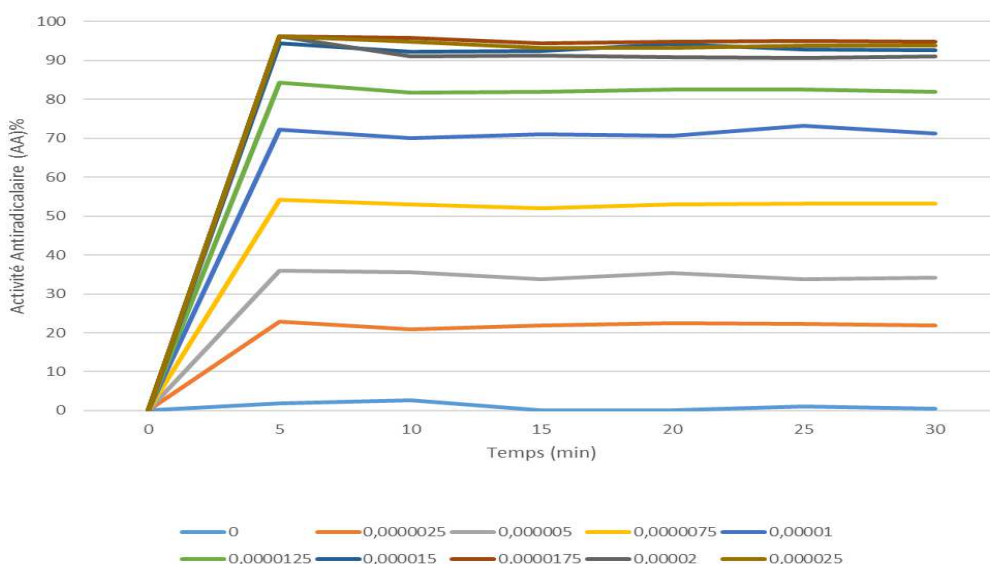


Figure II.7 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la Vit C dans l'éthanol

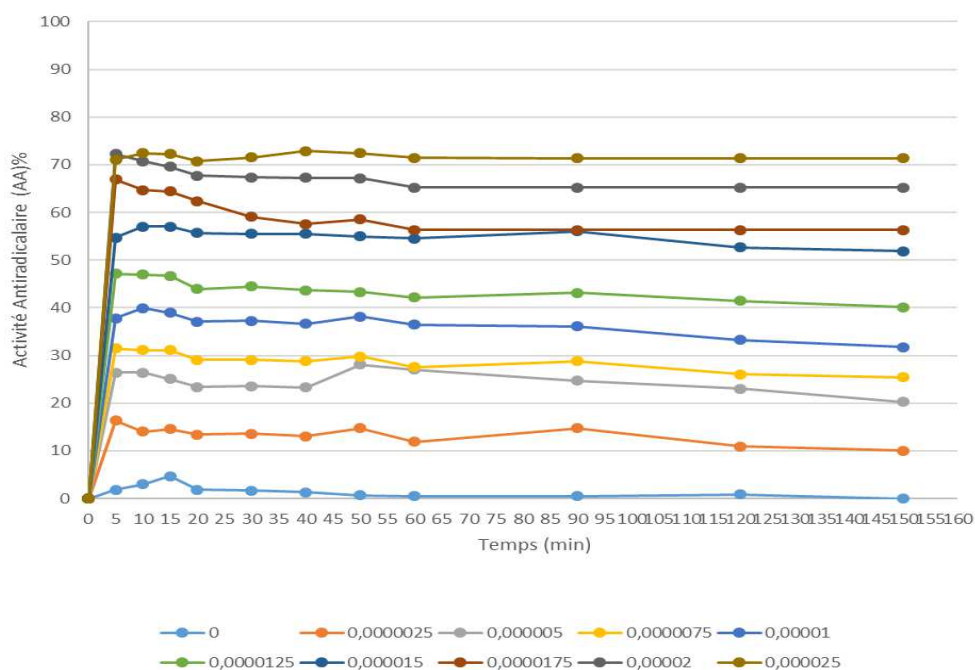


Figure II.8 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la Vit C dans le DMSO.

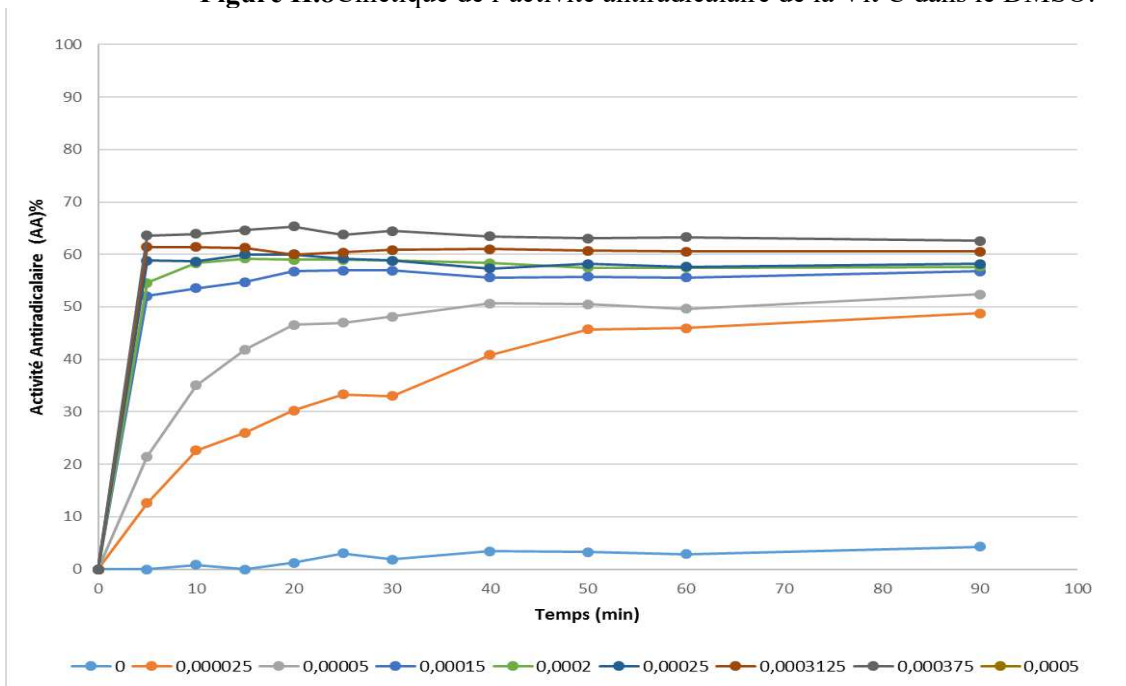


Figure II.9 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHA dans l'éthanol

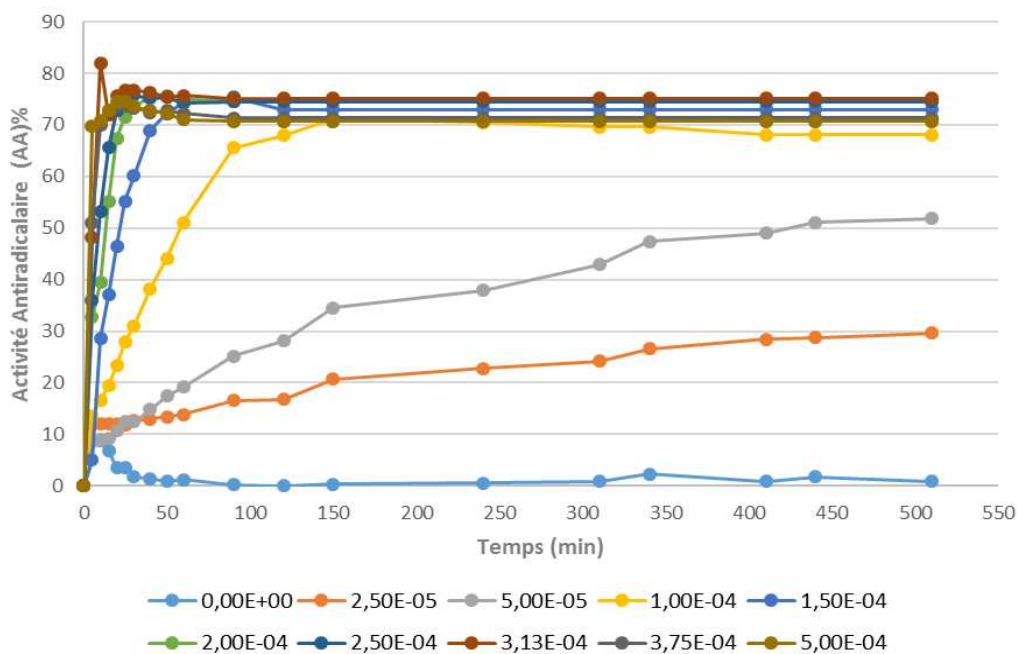


Figure II.10 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHA dans le DMSO.

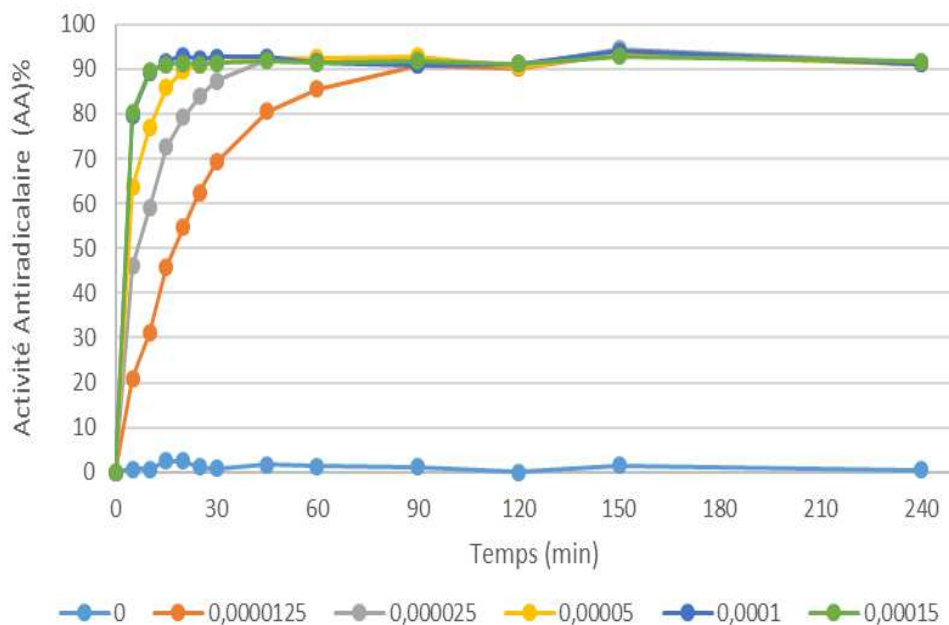


Figure II.11 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHT dans l'éthanol.

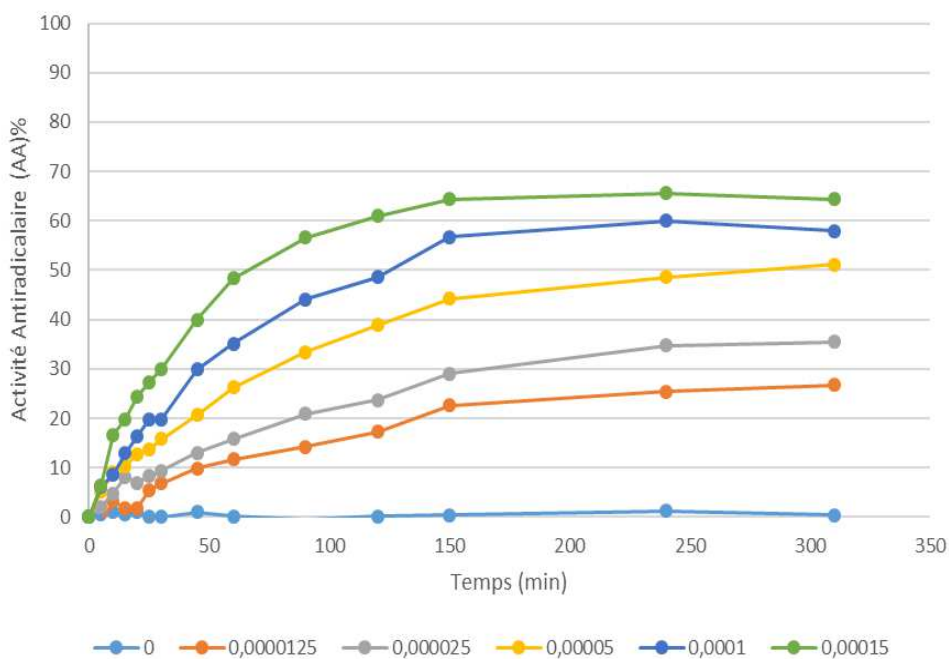


Figure II.12 Cinétique de l'activité antiradicalaire de la BHT dans le DMSO.

Le suivi de la variation de l'activité en fonction du temps nous permet de tracer les courbes de la variation de l'activité en fonction de la concentration. L'activité correspondante à chaque concentration est obtenue après stagnation de la variation de l'activité au cours du temps.

Les courbes des différents produits de référence dans l'éthanol et le DMSO sont données ci-dessous.

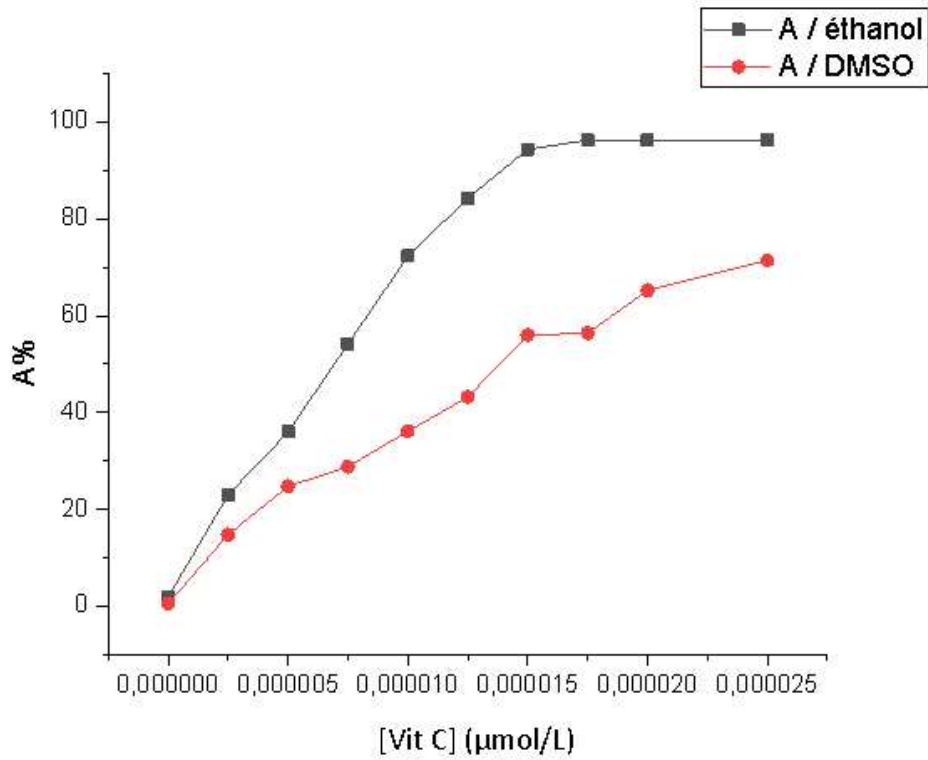


Figure II.13 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la VIT C dans l'éthanol et le DMSO.

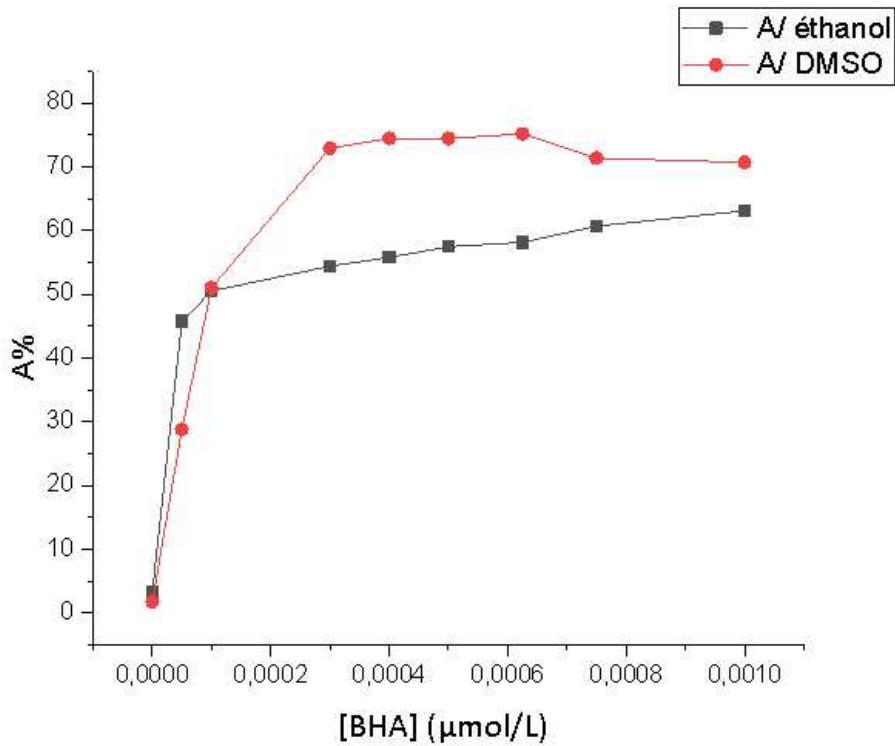


Figure II.14 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la BHA dans l'éthanol et le DMSO.

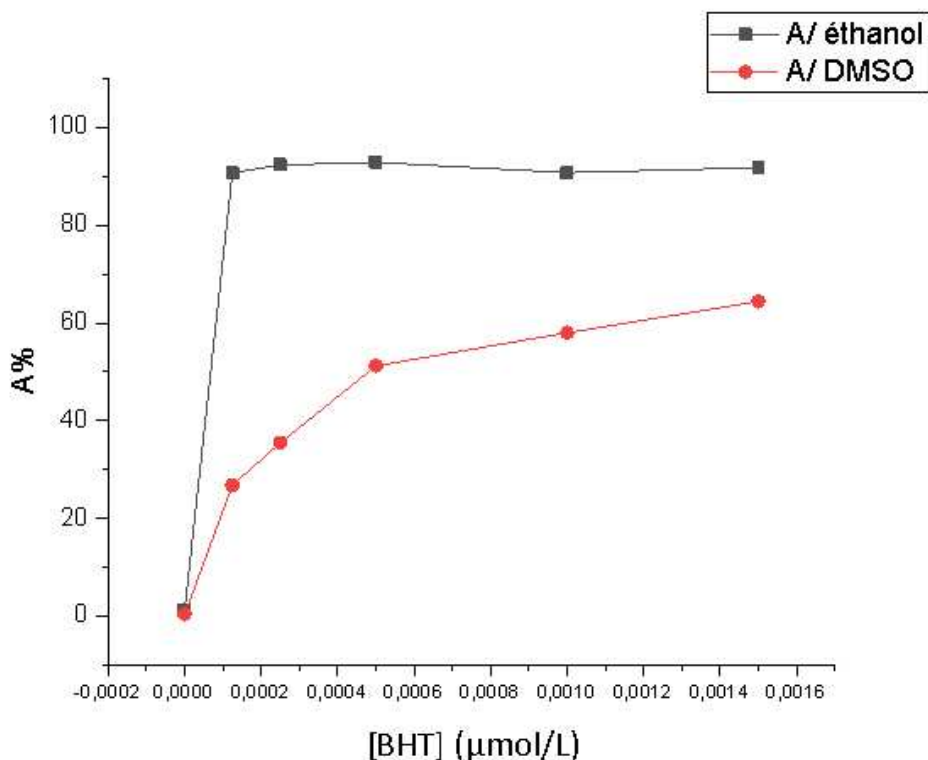


Figure II.15 Variation de l'activité en fonction de la concentration de la BHT dans l'éthanol et le DMSO.

Le suivi de la variation de l'activité en fonction de la concentration nous permet de calculer EC_{50} .

D'autre part, les courbes des figures II.7, II.8, II.9, II.10, II.11, II.12 nous permet de déduire la valeur de TEC_{50} . A partir de ces deux valeurs, nous calculerons EAR par la relation suivante :

$$EAR = \frac{1}{EC_{50} \times TEC_{50}}$$

Les valeurs des paramètres de l'activité anti radicalaire (EC_{50} , TEC_{50} et EAR) obtenues sont regroupées dans le tableau II.14.

Tableau II.11 Paramètres de l'activité anti radicalaire des composés de référence.

Composés	EC_{50} (μmol/L)		TEC_{50} (mn)		EAR (L.μmol ⁻¹ .mn ⁻¹)	
	Ethanol	DMSO	Ethanol	DMSO	Ethanol	DMSO
BHA	$9,43 \times 10^{-5}$	$9,78 \times 10^{-5}$	40	440	264,93	23,23
BHT	$6,73101 \times 10^{-5}$	$4,81594 \times 10^{-4}$	90	310	165,07	6,69
Vit C	$6,93662 \times 10^{-6}$	$1,38472 \times 10^{-5}$	5	20	28832,48	3610,83

Ces résultats sont représentés en histogramme dans la figure II.16 :

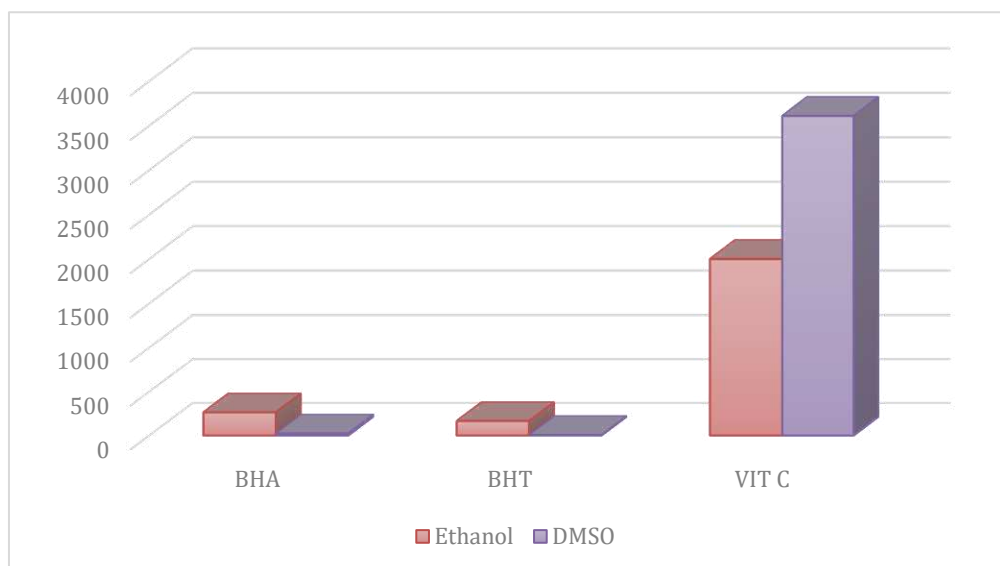


Figure II.16 Histogramme représentatif des valeurs de l'efficacité EAR des molécules de référence.

Ces résultats montrent également que la Vit C présente une meilleure activité que la BHA et la BHT dans les deux solvants, les mêmes résultats sont obtenus par plusieurs études on citera l'exemple de [82] qui a obtenu une efficacité de $7.00 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pour la Vit C et 4.44×10^{-3} et $4.59 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pour la BHT et BHA.

D'autre part, nous remarquons que le BHA présente une meilleure réactivité que le BHT dans les deux solvants cela peut être attribué à la structure des deux molécules, la BHT présente une fonction phénolique entre deux tertbutyles ce qui peut provoquer une gêne stérique, ces résultats sont semblables à ceux obtenus par [83].

Les résultats de la figure II.14 montrent que l'activité de piégeage du radical libre DPPH est meilleure dans l'éthanol que dans le DMSO. Ce dernier est un solvant polaire aprotique. Du fait de la présence d'hétéroatomes, ces composés sont des accepteurs de liaisons hydrogène, mais l'absence d'hydrogène acide ne leur confère pas de caractère donneur : ils ne peuvent former de liaisons hydrogène qu'avec des composés acides. Ceci influence beaucoup leur solvation de composés ioniques, ce qui en fait des solvants de cations. L'anion est non solvato en solution. Dans le cas des molécules de références, qui sont des donneurs d'hydrogène, il y aura formation de liaison d'hydrogène (solvation). Cela les rend moins réactifs et moins accessibles à la molécule de DPPH. Dans l'éthanol (solvant polaire protique) la solvation est moins importante ce qui augmente leurs réactivités.

Conclusion Générale

Le but de notre travail est l'étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante de trois bétaïnes (BT₁, BT₂ et BT₃) cette activité était comparée aux produits de référence qui sont BHT, BHA et Vitamine C.

L'étude théorique nous a permis d'étudier la structure de ces trois Bétaïnes et de calculer les indices globaux. Le calcul des descripteurs correspondant à chaque mécanisme de l'activité antioxydante a montré que ces trois molécules ainsi que les produits de références réagissent selon le mécanisme de Transfert d'Atome d'Hydrogène (HAT), aussi la comparaison des valeurs de la BDE nous a permis de classer ces composés selon les composés les plus actifs au moins actifs comme suit :



L'étude expérimentale a montré que la BT₂ est plus active que la BT₁ dans les deux solvants éthanol et DMSO, ces résultats étaient confirmés en étudiant l'activité antioxydante des composés de références dans les deux solvants.

Le calcul de l'efficacité a montré que la Vit C est le composé le plus actif parmi les composés de références suivi du BHT puis la BHA. Le manque d'activité dans le DMSO a été justifié par le fait que ce solvant polaire aprotique solvate les Bétaïnes et les produits phénoliques ce qui diminue largement leur activité.

En perspective nous nous proposons d'étudier l'activité antioxydante par DFT des composés de références dans différents solvants afin de trouver la relation entre les interactions des solvants et l'activité antioxydante. Aussi nous nous proposons d'étudier une gamme plus large des Bétaïnes en utilisant plusieurs méthodes de mesure de l'activité antioxydante.

Références

1. Moreau, P. (1993). La micronutrition en biologie et pratique clinique: radicaux libres, vitamines, éléments traces essentiels, acides aminés.
2. Defraigne, J. O., & Pincemail, J. (2008). Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Revue médicale de Liège*, 63, 10-19.
3. Choteau-Mary, F. (2011). *Développement de nouveaux agents anti-radicalaires de type nitroxyde et nitronne utilisables comme sondes et agents thérapeutiques* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
4. Bielski, B. H., Cabelli, D. E., Arudi, R. L., & Ross, A. B. (1985). Reactivity of HO₂/O⁻ 2 radicals in aqueous solution. *Journal of physical and chemical reference data*, 14(4), 1041-1100.
5. Radi, R., Beckman, J. S., Bush, K. M., & Freeman, B. A. (1991). Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Archives of biochemistry and biophysics*, 288(2), 481-487.
6. Desport, J. C., & Couratier, P. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 253-259.
7. FAVIER, Alain. Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 2003, vol. 108, no 10, p. 863-832.
8. Desmier, T. (2016). *Les antioxydants de nos jours: définition et applications* (Doctoral dissertation).
9. Sofia, C. S. B., Pierre, D., Maud, E., Maryam, M., & Aurore, N. Rapport final-Année académique 2009-2010.
10. Salvador, A., & Chisvert, A. (Eds.). (2011). *Analysis of cosmetic products*. Elsevier.
11. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA
12. Jacobs, M. Où se cachent les antioxydants?.
13. Malki, F., Touati, A., Rahal, S., & Moulay, S. (2011). Total synthesis of monocyclic pyrimidinium betaines with fatty alkyl chains. *Asian Journal of Chemistry*, 23(3), 961.
14. Kirschweg, B., Tátraaljai, D., Földes, E., & Pukánszky, B. (2017). Natural antioxidants as stabilizers for polymers. *Polymer Degradation and Stability*, 145, 25-40.

15. Elmsellem, H., Ouadi, Y. E., Mokhtari, M., Bendaif, H., Steli, H., Aouniti, A., ... & Hammouti, B. (2019). A NATURAL ANTIOXIDANT AND AN ENVIRONMENTALLY FRIENDLY INHIBITOR OF MILD STEEL CORROSION: A COMMERCIAL OIL OF BASIL (*OCIMUM BASILICUM* L.). *Journal of Chemical Technology & Metallurgy*, 54(4).
16. Rasti, F., & Scott, G. (1980). Mechanisms of antioxidant action: The role of copper salts in the photostabilization of paint media. *European polymer journal*, 16(12), 1153-1158.
17. Laguerre, M., López-Giraldo, L. J., Lecomte, J., Pina, M., & Villeneuve, P. (2007). Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 14(5), 278-292.
18. Arumugam, M. K., Paal, M. C., Donohue, T. M., Ganesan, M., Osna, N. A., & Kharbanda, K. K. (2021). Beneficial effects of betaine: A comprehensive Review. *Biology*, 10(6), 456.
19. Malki, F., Touati, A., & Moulay, S. (2013). Antioxidant Activity of Two Mesomeric Heterocyclic Betaines Containing a Pyrimidine Moiety. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 36(4).
20. Malki, F., Touati, A., & Moulay, S. (2014). Extraction and recrystallization of mesoionic pyrimidinium betaines. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 5(2), 151
21. Kelleppan, V. T., King, J. P., Butler, C. S., Williams, A. P., Tuck, K. L., & Tabor, R. F. (2021). Heads or tails? The synthesis, self-assembly, properties and uses of betaine and betaine-like surfactants. *Advances in Colloid and Interface Science*, 297, 102528.
22. Craig, S. A. (2004). Betaine in human nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 80(3), 539-549.
23. Xu, S., Lu, S., Wang, H., Li, S., & Feng, J. (2021). Protective effect and mechanism of betaine against hyperosmotic stress in porcine intestinal epithelium. *Journal of Functional Foods*, 87, 104838.
24. Nsimba, Z. F., Paquot, M., Mvumbi, L. G., & Deleu, M. (2010). Les dérivés tensioactifs de la glycine bétaïne: méthodes de synthèse et potentialités d'utilisation. *BASE*.
25. Jacob, S. E., & Stechschulte, S. (2008). Formaldehyde, aspartame, and migraines: a possible connection. *Dermatitis*, 19(3), E10.

26. Das, M., Sanson, N., & Kumacheva, E. (2008). Zwitterionic poly (betaine-n-isopropylacrylamide) microgels: properties and applications. *Chemistry of Materials*, 20(22), 7157-7163.
27. Kumar, R., Kalur, G. C., Ziserman, L., Danino, D., & Raghavan, S. R. (2007). Wormlike micelles of a C22-tailed zwitterionic betaine surfactant: from viscoelastic solutions to elastic gels. *Langmuir*, 23(26), 12849-12856.
28. Ji-Jiang Ge, Tian-Ci Zhang, Yi-Ping Pan, Xuan Zhang, The effect of betaine surfactants on the association behavior of associating polymers, *Petroleum Science*, Volume 18, Issue 5, 2021.
29. Zheng, L., Sundaram, H. S., Wei, Z., Li, C., & Yuan, Z. (2017). Applications of zwitterionic polymers. *Reactive and Functional Polymers*, 118, 51-61.
30. Kang, W., Zhang, H., Lu, Y., Yang, H., Zhu, T., Zhang, X., ... & Besembaevna, O. Z. (2019). Study on the enhanced viscosity mechanism of the cyclodextrin polymer and betaine-type amphiphilic polymer inclusion complex. *Journal of Molecular Liquids*, 296, 111792.
31. Denkov, N. D., Cooper, P., & Martin, J. Y. (1999). Mechanisms of action of mixed solid-liquid antifoams. 1. Dynamics of foam film rupture. *Langmuir*, 15(24), 8514-8529.
32. Cholewa, J.M.; Guimarães-Ferreira, L.; Zanchi, N.E. Effects of betaine on performance and body composition: A review of recent findings and potential mechanisms. *Amino Acids* **2014**, 46, 1785–1793.
33. Willingham, B.D.; Ragland, T.J.; Ormsbee, M.J. Betaine Supplementation May Improve Heat Tolerance: Potential Mechanisms in Humans. *Nutrients* **2020**, 12, 2939.
34. Wettstein, M.; Weik, C.; Holneicher, C.; Häussinger, D. Betaine as an osmolyte in rat liver: Metabolism and cell-to-cell interactions. *Hepatology* **1998**, 27, 787–793.
35. Konstantinova, S.V.; Tell, G.S.; Vollset, S.E.; Nygård, O.; Bleie, Ø.; Ueland, P.M. Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women. *J. Nutr.* **2008**, 138, 914–920.
36. Petronini, P. G., De Angelis, E. M., Borghetti, P., Borghetti, A. F., & Wheeler, K. P. (1992). Modulation by betaine of cellular responses to osmotic stress. *Biochemical Journal*, 282(1), 69-73.
37. Singh, S.; Osna, N.A.; Kharbanda, K.K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J. Gastroenterol.* **2017**, 23, 6549–6570.

38. Qu, Y.; Zhang, K.; Pu, Y.; Chang, L.; Wang, S.; Tan, Y.; Wang, X.; Zhang, J.; Ohnishi, T.; Yoshikawa, T.; et al. Betaine supplementation is associated with the resilience in mice after chronic social defeat stress: A role of brain–gut–microbiota axis. *J. Affect. Disord.* **2020**, *272*, 66–76.
39. Murata, Y.; Ikegame, T.; Koike, S.; Saito, T.; Ikeda, M.; Sasaki, T.; Iwata, N.; Kasai, K.; Bundo, M.; Iwamoto, K. Global DNA hypomethylation and its correlation to the betaine level in peripheral blood of patients with schizophrenia. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2020**, *99*, 109855.
40. Hassanpour, S.; Rezaei, H.; Razavi, S.M. Anti-nociceptive and antioxidant activity of betaine on formalin- and writhing tests induced pain in mice. *Behav. Brain Res.* **2020**, *390*, 112699.0
41. Hoque MA, Okuma E, Banu MN, Nakamura Y, Shimoishi Y, Murata Y. Exogenous proline mitigates the detrimental effects of salt stress more than exogenous betaine by increasing antioxidant enzyme activities. *J Plant Physiol.* 2007 May;164(5):553-61. doi: 10.1016/j.jplph.2006.03.010. Epub 2006 May 2. PMID: 16650912.
42. Alirezaei M, Reza Gheisari H, Reza Ranjbar V, Hajibemani A. Betaine: a promising antioxidant agent for enhancement of broiler meat quality. *Br Poult Sci.* 2012;53(5):699-707. doi: 10.1080/00071668.2012.728283. PMID: 23281766.
43. Wen, C., Chen, R., Chen, Y., Ding, L., Wang, T., & Zhou, Y. (2021). Betaine improves growth performance, liver health, antioxidant status, breast meat yield, and quality in broilers fed a mold-contaminated corn-based diet. *Animal Nutrition*, 7(3), 661-666.
44. Alirezaei, M., Jelodar, G., & Ghayemi, Z. (2012). Antioxidant defense of betaine against oxidative stress induced by ethanol in the rat testes. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 18(3), 239-247.
45. Zohra, D. F. Un modèle chimio-informatique pour une synthèse virtuelle.
46. Oliveira, A. F., Seifert, G., Heine, T., & Duarte, H. A. (2009). Density-functional based tight-binding: an approximate DFT method. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(7), 1193- 1205.
47. Pate, F. (2006). Structure d'agrégats mixtes impliquant des amidureschiraux: Etude par RMN multinoyaux ¹H/⁶Li/¹³C/¹⁵N et calculs DFT (Doctoral dissertation, Université de Rouen)
48. Lahcen, S. E. L. M. I., & Salaheddine, M. B. T. M. (2019). théorique par la méthode DFT de la réactivité anticorrosive d'une série d'acidesaminés et aminophosphoniques.

49. Förster, A., & Visscher, L. (2020). Double hybrid DFT calculations with Slater type orbitals. *Journal of computational chemistry*, 41(18), 1660-1684.
50. Méthodes numériques appliquées – projets J.-P. Grivet.
51. Gilbert, T. L. (1975). Hohenberg-Kohn theorem for nonlocal external potentials. *Physical Review B*, 12(6), 2111.
52. Ammour Raïfa Aya & Brahmi Meroua, "Étude théorique par la DFT de l'activité anti-oxydante des composés terpéniques non oxygénés", sous la direction de Hamza Kahina MCB, Blida, USDB, 2019/2020.
53. M. MECIAD. Étude comparative de la réactivité de la doxorubicine et de son complexe avec l'acide ascorbique par la DFT conceptuelle. Mémoire de master en chimie physique, (2019) Université de Guelma.
54. Nagwa M. M. Hamada, Alshimaa AbdElgawad, Experimental and Computational Study of Antioxidant Activities of Synthetic Heterocyclic Quinazoline-4-one Derivatives, *American Journal of Organic Chemistry*, Vol. 9 No. 1, 2019, pp. 14-24. doi: 10.5923/j.ajoc.20190901.03.
55. Kessous, C., *Biochimie Structurale*, 2006.
56. Frédéric Élie. Électronégativité des atomes, (août 2004), 1-5.
57. Pearson RG. Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. 1986;83(November):8440-8441.
58. Z. BOUAKOUK-CHITTI. Modélisation moléculaire et étude structurale des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. Thèse de magister en chimie physique et théorique, (2014) université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène.
59. Parr RG, Hill C, Carolina N. Electrophilicity Index. 1999;(10):1922-1924. doi:10.1021/ja983494x
60. H. HAZHAZI. Étude par la modélisation moléculaire de la réactivité chimique et l'activité biologique de quelques composés organiques. Thèse de doctorat en chimie moléculaire, (2018) université Mohamed Khider Biskra.
61. Toulhoat, H., "Modélisation Moléculaire", 2007
62. Hammes-Schiffer, S., & Stuchebrukhov, A. A. (2010). Theory of coupled electron and proton transfer reactions. *Chemical reviews*, 110(12), 6939-6960.
63. Truhlar, D. G., & Garrett, B. C. (2007). Hydrogen-Transfer Reactions. *Hynes, JT*, 833-874
64. A.T , Études théorique structurale et spectroscopique de système d'intérêt thérapeutique, 2017

65. Bicchi, C., Liberto, E., Matteodo, M., Sgorbini, B., Mondello, L., Zellner, B. D. A., ... & Rubiolo, P. (2008). Quantitative analysis of essential oils: a complex task. *Flavour and Fragrance Journal*, 23(6), 382-391.
66. Chen, Y., Xiao, H., Zheng, J., & Liang, G. (2015). Structure-thermodynamics-antioxidant activity relationships of selected natural phenolic acids and derivatives: An experimental and theoretical evaluation. *PLoS One*, 10(3), e0121276
67. Adrar, N., Oukil, N., & Bedjou, F. (2016). Antioxidant and antibacterial activities of *Thymus numidicus* and *Salvia officinalis* essential oils alone or in combination. *Industrial Crops and Products*, 88, 112-119
68. F. Bensalah, "Étude théorique du mécanisme réactionnel Des réactions SN aromatique Soutenu," université mohamed boudiaf - m'sila, 2017.
69. N. Hadjou, "calcul des descripteurs de reactivite des aminopolycarboxylates : etude dft," université larbi ben m'hidioum el bouaghi, 2018.
70. Lien, E.J.; Guo, Z.R.; Li, R.L.; Su, C.T. Use of dipole moment as a parameter in drug receptor interaction and quantitative structure-activity relationship studies. *J. Pharm. Sci.* 1982, 71, 641-655.
71. Conde, J.P.; Moura-Ramos, J.J. Study of Conformational Equilibria by Dipole Moment Measurements. *J. Chem. Educ.* 1986, 63, 823-826.
72. F. Malki, A. Touati, S. Moulay, and M. Baltas, "Evaluation of Antioxidant Activity of Some Mesoionic Pyrimidinium Betaines by Three Different Methods," *International Journal of Chemical Engineering and Applications* vol. 7, no. 6, pp. 373-377, 2016.
73. Bartmess, J. E. (1994). Thermodynamics of the electron and the proton. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(25), 6420-6424.
74. Rimarčík, J., Lukeš, V., Klein, E., & Ilčín, M. (2010). Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N-H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 952(1-3), 25-30.
75. Boulebd, H. (2020). Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1201, 127210.
76. Foti, M. C., Daquino, C., Mackie, I. D., DiLabio, G. A., & Ingold, K. U. (2008). Reaction of phenols with the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical. Kinetics and DFT calculations applied to determine ArO-H bond dissociation enthalpies and reaction mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(23), 9270-9282.

77. Malki, F., Touati, A., & Moulay, S. (2013). Antioxidant Activity of Two Mesomeric Heterocyclic Betaines Containing a Pyrimidine Moiety. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 36(4).
78. Ngo, T. C., Dao, D. Q., Thong, N. M., & Nam, P. C. (2016). Insight into the antioxidant properties of non-phenolic terpenoids contained in essential oils extracted from the buds of *Cleistocalyx operculatus*: a DFT study. *RSC advances*, 6(37), 30824-30834.
79. Ngo, T. C., Dao, D. Q., Nguyen, M. T., & Nam, P. C. (2017). A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*. *RSC advances*, 7(63), 39686-39698.
80. Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl(DPPH) for estimating antioxidant activity. *Song Klana Karin J. sci. technol*, 26(2),211-219.
81. Fatiha, M., & Abdelkader, T. (2019). Study of antioxidant activity of pyrimidinium betaines by DPPH radical scavenging method. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 8(2), 33-36.
82. Malki, F., Touati, A., Hamza, K., Moulay, S., & Baltas, M. (2016). Antioxidant activity of a series of amides. *J. Mater. Environ. Sci*, 7, 936-941.
83. Foti, M. C. (2015). Use and Abuse of the DPPH• Radical. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(40), 8765-8776.