



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Blida1
Faculté des sciences
Département de chimie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie appliquée

Présenté par :

HAMADENE Amina & CHOUIKA Yassmine

Thème :

**Etude expérimentale et théorique par DFT d'une
Série homologue des composés Phénoliques**

Soutenu le : 13/07/2023 Devant le jury composé de :

Mr.BELAFREIKH Abd errahmane	MCB	U.BLIDA- 1-	Président
Mme.ATI Fella	MAA	U.BLIDA-1-	Examinatrice
Mr.AIT YAHIA Ahmed	MAA	U.BLIDA-1-	Promoteur
Mme.HAMZA Kahina	MCB	U.BLIDA-1-	Co-promotrice

Année universitaire : 2022-2023



Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier DIEU le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience et la volonté pour dépasser toutes les difficultés et terminer ce modeste travail.

En tout premier lieu, nous voudrions remercier notre promoteur Mr **AIT YAHIA Ahmed** de nous avoir proposé ce sujet, de nous avoir guidé, soutenue et encouragé, pour ces précieux conseils et soutien tout au long de notre travail.

Merci à notre Co-promotrice Mme **HAMZA Kahina** pour sa disponibilité, ses encouragements, sa confiance, ses conseils précieux qu'elle nous accordée.

Nous tenons à remercier Aussi Mme **ATI Fella** de son aide précieuse et son amabilité, sa rigueur scientifique, son ouverture d'esprit et son sens d'écoute et d'échange.

Nous exprimons notre profond respect à Mr **BELAFREIKH Abderrahmane** pour sa présence et pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce modeste travail. On vous remercie d'avoir enrichi cette étude par votre expertise et votre expérience.

Nous voudrions aussi exprimer notre gratitude est nos remerciements à tous les personnes présentes pendant notre travail au laboratoire de pavillon 5, pour leurs orientation, leurs conseils et leurs disponibilités tout au long de la réalisation de ce travail

À tous ceux et celles qui nous ont aidés de près ou de loin, par un geste, une parole, ou un conseil, on leur dit merci infiniment.





Dédicaces

Avant tout, nous remercions Allah tout puissant qui nous avons donné le courage la force la volonté afin de pouvoir accomplir ce travail.

Je dédie ce modeste travail à mon très cher père « Salim » pour ses précieux conseils, ses grands sacrifices pour ma réussite et assurer les bonnes conditions de vie. A ma très chère mère « Malika » la source de ma vie à celle que je dois tout, qui a sacrifié tout pour moi, sa santé, son temps, sa vie juste pour ma réussite, que ALLAH vous bénisse, vous apporte la santé et vous garde pour nous.

A mes adorables sœurs « Ryma », « Nounou » et « Ilham » et mon cher frère «Mohamed» pour leurs tendresses et leurs permanentes présences à mes côtés.

A tous mes amies et surtout ma chère binôme « Amina », qui a partagée avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail. A tous mes collègues de la promotion Chimie appliquée 2022 – 2023. Enfin je remercie toute les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce modeste travail.



Yasmine





Dédicaces

Avant tout, nous remercions Allah tout puissant qui nous avons donné le courage la force la volonté afin de pouvoir accomplir ce travail.

Je dédie ce modeste travail à mon très cher père « Mohamed » pour ses précieux conseils, ses grands sacrifices pour ma réussite et assurer les bonnes conditions de vie. A ma très chère mère « Fatima » la source de ma vie à celle que je dois tout, qui a sacrifié tout pour moi, sa santé, son temps, sa vie juste pour ma réussite, que ALLAH vous bénisse, vous apporte la santé et vous garde pour nous.

A mes adorables sœurs « Yassmina », « Imane » et « Keltoum » et mes chers frères « Hmimed » et « Youcef » et mes chères nièces pour leurs tendresses et leurs permanentes présences à mes côtés.

A tous mes amies et surtout ma chère binôme « Yassmine », qui a partagée avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail. A tous mes collègues de la promotion Chimie appliquée 2022 – 2023. Enfin je remercie toute les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce modeste travail.



Amina



Résumé

L'objectif de ce travail est de mener une étude expérimentale et théorique sur l'activité anti-oxydante des composés volatils. Ces derniers sont représentés par une série homologue comportant l'hydroquinone, le résorcinol, le pyrogallol, le pyrocatechol, le phénol et le thymol, et une série hétérogène comportant le p-cymène, le comphor, le limonène et le géraniol. Le BHT et la Vit C ont été pris comme série de référence.

L'étude expérimentale est réalisée par la méthode du piégeage du radical libre (DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle). Les résultats obtenus montrent que ; la Vit C présente une meilleure activité que le BHT. Les composés phénoliques présentent des activités semblables à celle du BHT. Pour la série hétérogène, l'activité anti-oxydante dépend fortement de la structure du composé testé.

L'étude théorique est effectuée par la méthode DFT en utilisant la base standard de calcul 6-31G à l'aide des logiciels Gaussian 09 et Gauss view 5.0 est se basant sur les trois mécanismes possible HAT, SPLET et SET-PT en calculant les descripteurs moléculaires BDE,PDE, IP, PA et ETE. A partir des résultats obtenues ; on peut avancer que le mécanisme SPLET est plus favorable que les mécanismes SET-PT et HAT et qui décrit correctement l'activité anti-oxydantes des composés étudiés.

Mots clés: DPPH, DFT, BDE, PDE, IP, PA, ETE, HAT, SET-PT, SPLET, IC50.

Abstract

The aim of this work is to carry out an experimental and theoretical study on the antioxidant activity using the free radical trapping method (DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) of compounds in the homologous series: hydroquinone, resorcinol, pyrogallol, pyrocatechol, phenol and thymol, and a heterogeneous series: p-cymene, comphor, limonene and geraniol. BHT and Vit C were taken as the reference series.

The results obtained by experimental estimation are that the lower the EC 50 value of the compounds, the better the activity. The DPPH method shows that Vit C has a better activity than BHT. The phenolic compounds showed similar activity to BHT. For the homologous series, the antioxidant activity depends strongly on the structure of the compound tested.

The theoretical study was carried out by the DFT method using the standard 6-31G calculation basis with the aid of Gaussian 09 and Gauss view 5.0 software, and was based on the three possible mechanisms HAT, SPLET and SET-PT, calculating the molecular descriptors BDE, PDE, IP, PA and ETE.

The results obtained from the theoretical study are that the SPLET mechanism is more favourable than the SET-PT and HAT mechanisms and correctly describes the antioxidant activity of the compounds studied.

Key words: DPPH, DFT, BDE, PDE, IP, PA, ETE, HAT, SET-PT, SPLET, IC50.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو اجراء دراسة تجريبية و نظرية حول نشاط مضادات الاكسدة بطريقة كسح الجذور الحرة (DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) لمركبات السلسلة المتماثلة : Hydroquinone, Pyrogallol, Pyrocatechol, Résorcinol, Thymol, Phénol و سلسلة غير متجانسة: Vit C و BHT و بالنسبة ل Limonéne, P-cyméne, Géraniol, Comphor تم أخذها كسلسلة مرجعية.

النتائج التي تم الحصول عليها من خلال التقدير التجريبي هي أنه كلما كانت قيمة EC-50 للمركبات اصغر كان النشاط افضل. نلاحظ من خلال طريقة DPPH ان Vit c لديه نشاط افضل من BHT. تظهر المركبات الفينولية أنشطة مماثلة لتلك الخاصة ب BHT. بالنسبة للسلسلة المتماثلة، يعتمد نشاط مضادات الأكسدة بشكل كبير على بنية المركب الذي تم اختياره.

تم إجراء الدراسة النظرية بطريقة DFT باستخدام قاعدة الحساب القياسية 6-31G باستخدام برنامج Gaussian 09 و Gauss View 5.0 يعتمد على الآليات الثلاث الممكنة HAT و SPLET و SET-PT عن طريق حساب الواصفات الجزيئية BDE و PDE و IP و PA و ETE.

النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الدراسة النظرية هي آلية SPLET اكثر ملائمة من اليات SET-PT و HAT والتي تصف بشكل صحيح النشاط المضاد للأكسدة للمركبات المدروسة.

الكلمات المفتاحية: DPPH, DFT, BDE, PDE, IP, PA, ETE, HAT, SET-PT, SPLET, IC50

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Partie bibliographique	
Chapitre I: Activité antioxydante	
Introduction	4
I.1-Généralités sur l'effet antioxydant	4
I.1.1-Définition.....	4
I.1.2-Types des antioxydants.....	5
a)-Antioxydants naturels	5
b)-Antioxydants synthétiques.....	5
I.1.3-Utilisation des antioxydants	6
I.1.4-Les radicaux libres	6
I.1.4.1-Définition	6
I.1.4.2-Différents types des radicaux libres	7
I.1.5-L'évaluation de l'activité antioxydante.....	8
a)- Dosage du pouvoir réducteur FRAP	8
b)- Le test de piégeage du radical DPPH	8
c)- Méthode de blanchiment de la β -carotène.....	9
d)- Méthode de l'ABTS.....	9
e)- Méthode du CUPRAC	9
I.1.6. Stress oxydant.....	10
Chapitre II : Aspects théoriques de la modélisation moléculaire	
Introduction	12
II.1. Généralités sur les méthodes de chimie quantique	12
II.1.1. équation de Schrödinger	12
II.1.2. approximation de Born-Oppenheimer	13
II.1.3. Approximation de Hartree-Fock ou SCF.....	15
II.1.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothan	16
II.1.5. Méthodes Post Hartree-Fock.....	17
II.2. Théorie de la Fonctionnelle de Densité	17
II.2.1. Fondement de la théorie DFT.....	17
II.2.2. Approximations utilisées en DFT.....	18
II.2.2.1. L'approximation de la densité locale LDA	18
II.2.2.2. L'approximation du gradient généralisé GGA	18
II.2.2.3. Les méthodes hybrides B3LYP	18
II.3. Etude de l'activité antioxydante par la DFT	19
Chapitre III : Les composés phénoliques	
Introduction	21
III.1. Les propriétés physico-chimiques de phénol.....	21
III.2. Classification des composés phénoliques.....	23
III.3. Action et intérêt des polyphénols.....	24

Partie expérimentale :

Chapitre I : matériels et méthodes

Introduction	27
I.1. Lieu d'expérimentation	27
I.2. appareillage et produits	27
I.2.1. Appareils	27
I.2.2. Produits chimique utilisés	27
I.3. Méthodes	30
I.3.1. La méthode de piégeage de radicaux libres DPPH.....	30
I.3.2. Mode opératoire.....	31

Chapitre II : Résultats et discussion

Introduction	40
Partie théorique	
Chapitre I : Etude théorique de l'activité antioxydante	
Introduction	47
I. Méthodologie de calculs théoriques	47
I.1. Détails des calculs théorique	47
Chapitre II : Résultats et discussion.....	50
Conclusion générale.....	56
Références bibliographiques	

Liste des acronymes

ABTS : acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

BHA : butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluene

DFT : Density Functional Theory = théorie de la fonctionnelle de la densité

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

EOA : Espèces Oxygénées Activées.

ERO : Espèces Réactives de l'oxygène.

FRAP : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants

GGA : Generalized Gradient Approximation= Approximation généralisée du gradient

HF: Hartree-Fock

HOMO : highest occupied molecular orbital= la plus haute orbitale moléculaire occupée

LCAO: linear combination of atomic orbitals= combinaison linéaire d'orbitales atomiques

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital= la plus basse orbitale moléculaire inoccupée

ORAC : Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène

RNS : Reactive Nitrogen Species

ROS : Reactive oxygen species = Espèces réactifs de l'oxygène

SCF: Fundamentals of Self-Consistent-Field= Fondamentaux du champ auto-cohérent

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physiques de phénol

Tableau 2 : principaux classes des composés phénoliques selon le nombre de carbone

Tableau 3 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série de référence

Tableau 4 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série hétérogène

Tableau 5 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série homologue

Tableau 6 : concentration de la solution mère, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon.

Tableau 7 : concentration des solutions antioxydants des références, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon

Tableau 8 : absorbance à 517nm et l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml]

Tableau 9 : activité antioxydant, EC50 et courbe de variation de l'activité en fonction de la concentration des composés étudiées

Tableau 10 : variation des valeurs de la BDE des composés étudiées

Tableau 11 : Les valeurs de IP, PDE, PA et ETE en Kcal /mol

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la vitamine c

Figure 2 : Structure de BHT

Figure 3 : L'équilibre radicaux libres / antioxydants

Figure 4 : mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe(III) et un antioxydant (AH)

Figure 5 : réaction de la réduction d'un radical DPPH en présence d'un antioxydant

Figure 6 : la balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants

Figure 7 : La structure de la molécule phénol

Figure 8 : classification simplifiée des composés phénoliques

Figure 9 : schéma illustrant le principe de test de piégeage de radical stable DPPH°

Figure 10 : Organigramme de mode opératoire suivi lors de test de DPPH

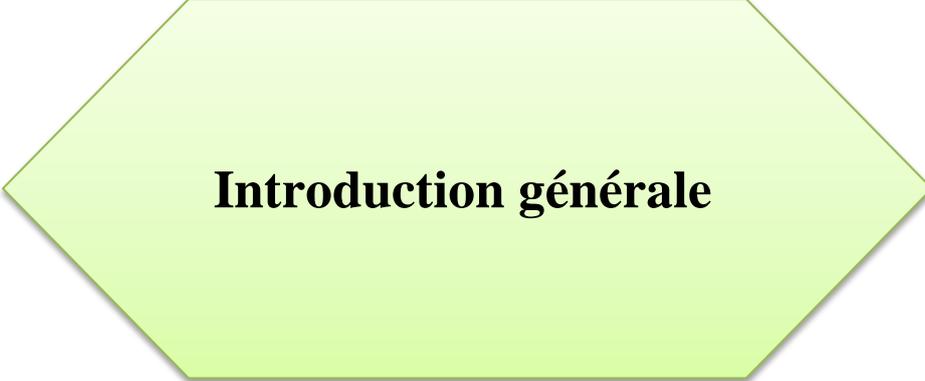
Figure 11 : Histogramme d'IC50 en fonction des composés étudiés.

Figure 12 : Géométrie de la série de référence.

Figure 13 : Géométrie de la série homologue

Figure 14 : Géométrie de la série hétérogène

Figure 15 : Histogramme de la BDE en fonction des composés étudiés



Introduction générale

Introduction Générale

Les radicaux libres sont des molécules extrêmement réactives. Ils sont instables et réagissent avec d'autres composés pour rétablir la stabilité [1]

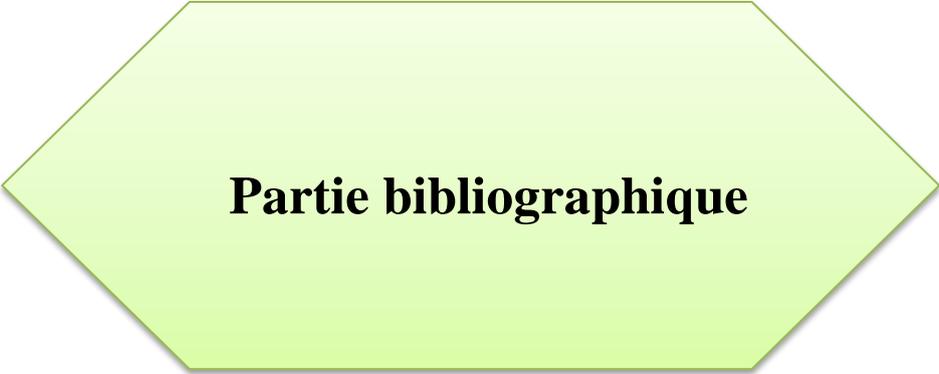
Les composés phénoliques sont parmi les composés bioactifs les plus importants dans l'alimentation humaine. Au fil des ans, plus de 8 000 composés phénoliques ont été identifiés dans les groupes chimiques généraux suivants : acides phénoliques, alcools phénoliques, flavonoïdes ... [2] [3]. Les phénols ont une forte capacité à piéger les radicaux libres ($R\cdot$) et sont donc de puissants antioxydants ($ArOH$). [4] Ils protègent contre la dégradation des aliments et certaines maladies humaines telles que l'arthrite, l'athérosclérose, [5] plusieurs types de cancer, les maladies coronariennes et cardiaques, [6].

Quel que soit le nombre des antioxydants connus jusqu'à présent, la communauté scientifique est à la recherche continue des composés plus actifs et moins toxique.

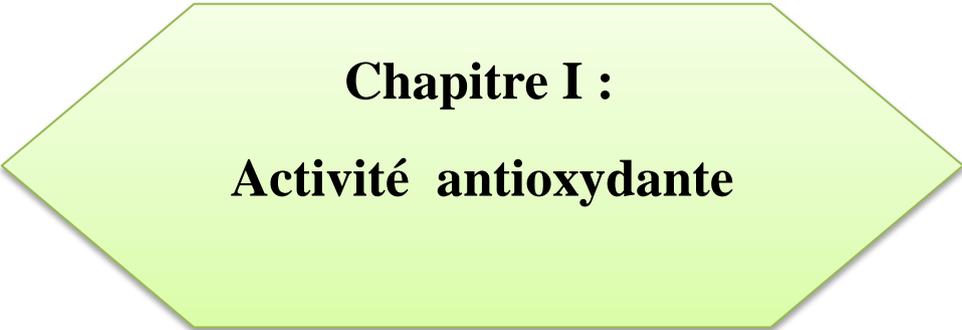
Notre travail est une contribution dans ce domaine, il vise à utiliser le domaine de l'informatique chimique pour trouver une relation entre la structure chimique des composés phénoliques et non phénoliques et leur activité antioxydante. Pour cela, nous mesurerons l'activité antioxydant des composés par la méthode de piégeage du radical libre DPPH. Ensuite, en utilisant la méthode quantique DFT, nous essayerons de trouver la relation entre la structure de ces composés et leur activité.

Ce travail est divisé en trois parties :

- La partie I est consacrée à des généralités sur les radicaux libres, l'activité antioxydante et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).
- La partie II se compose de deux chapitres. Dans le premier chapitre, nous discuterons les matériels et les méthodes de l'activité antioxydante expérimentalement des produits. Dans le deuxième chapitre, nous avons effectué une discussion des résultats obtenus.
- La partie III se compose de deux chapitres. Dans le premier chapitre, nous avons étudié théoriquement l'activité antioxydante des composés et dans le deuxième chapitre nous avons discuterons les résultats obtenus.
- On terminera par une conclusion générale.



Partie bibliographique



Chapitre I :
Activité antioxydante

Introduction :

Les antioxydants sont des composés chimiques présents dans l'organisme adaptés à la modulation de l'oxydation des biomolécules [7]. Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes (d'actions tels que : l'interruption de la chaîne de propagation des réactions radicalaires par chélation des métaux de transition, désactivation des espèces oxygénées réactives, inhibition de l'activité des enzymes de peroxydation et abaissement de la pression partielle de l'oxygène [8]. En outre, la classification des antioxydants est divisés selon leurs origines en deux types d'antioxydants ; endogènes comme les enzymatiques notamment : la catalase, la glutathion peroxydase et le superoxyde dismutase. Par contre les antioxydants exogènes (nutritionnels) sont présentés par les vitamines (vitamine A, E, et C), les oligo-éléments (le sélénium, le cuivre, le zinc) et les polyphénols [9]. Particulièrement, la nature de la chaîne substituée de cycle benzénique des polyphénols confère à la fonction phénol un caractère plus acide que les groupements alcool : elle donne donc facilement un proton H^+ pour former l'ion phénoxy. Cette propriété chimique donne aux composés phénoliques leur caractère antioxydant. En perdant un hydrogène au profit des lipides LOO° , ils les stabilisent sous forme d'hydroperoxydes $LOOH$ et inhibent les réactions de propagation de la chaîne d'oxydation [10].

I.1-Généralités sur l'effet antioxydant :

De nos jours, Il existe un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou l'ischémie, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire

I.1.1-Définition :

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS. Notre organisme réagit donc de façon constante à cette production permanente de radicaux libres et on distingue au niveau des cellules deux lignes de défense inégalement puissantes pour détoxifier la cellule [11].

En outre, l'antioxydant alimentaire idéal, doit être soluble dans les graisses, efficace à faible dose, et non toxique, n'entraîne ni coloration, ni odeur, ni saveur indésirable, résistant aux processus technologiques, il est stable dans le produit fini [12].

I.1.2-Types d'antioxydant :

Les antioxydants sont classés selon leur origine en antioxydants naturels ou synthétiques et selon leur mode d'action en antioxydants primaires ou secondaires :

a)-Antioxydants naturels :

Les antioxydants naturels se trouvent dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même les tissus animaux. Les plus grands groupes d'antioxydants naturels comprennent l'acide ascorbique, la vitamine E, les composés phénoliques et les flavonoïdes, etc [13]. Il stabilise les membranes en réduisant la perméabilité et a également la capacité de lier les acides gras libres [14].

a.1-Vitamine C :

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble. L'acide ascorbique est un très bon piègeur de radicaux libres d'oxygène qui réagit avec les radicaux libres hydroxyles et les radicaux libres superoxydes. Il assure également la régénération de la vitamine E par la réduction spontanée des radicaux tocophérols. Il est partiellement récupéré par dismutation des radicaux ascorbates [15].

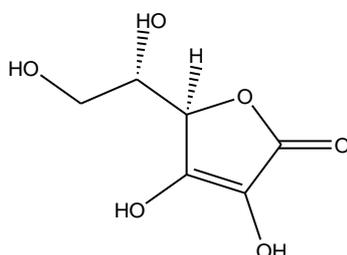


Figure1 : Structure de la vitamine C

b)-Antioxydants synthétiques :

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tels que le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), la gallate propylée (PG) et le tétra-butylhydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Cependant, leur sécurité est très discutée car ils génèrent un besoin de recherche comme matières de substitution d'après des sources naturelles comme antioxydants de la nourriture [16].

b.1-BHT:

Le BHT ou butylhydroxytoluène est une molécule obtenue par synthèse, que l'on ne retrouve pas dans la nature. Il résulte de la réaction entre le p-crésol et l'isobutylène. Ce dérivé phénolique renferme un hydrogène labile qui peut être cédé à tout corps gras oxydable. En réduisant l'acide gras oxydable, le BHT est lui-même oxydé ; l'ion phénolique résultant est stabilisé *via* le phénomène de résonance inhérente au cycle benzénique [17].

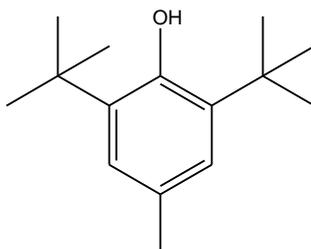


Figure2 : Structure de BHT

I.1.3-Utilisation des antioxydants :

Selon les travaux de M.Boudjouref sur l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisiacampestris* [18] peuvent être utilisés dans:

- L'industrie chimique : pour éviter le durcissement du caoutchouc ou en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation.
- L'industrie agro-alimentaire : pour éviter le rancissement des corps gras.
- L'industrie teinturerie : pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lors de la teinture.

I.1.4-Les radicaux libres :**I.1.4.1-Définition :**

Les radicaux libres sont des espèces chimiques avec un ou plusieurs électrons non appariés dans leur enveloppe externe. La présence d'électrons non appariés rend ces molécules très instables. Cela signifie qu'ils sont très réactifs et ont une courte durée de vie.

Ces molécules se lient rapidement aux molécules non radicalaires voisines, conduisant généralement à la formation de nouveaux radicaux [19].

Il est formé soit par des réactions redox (gagner ou perdre un ou plusieurs électrons), soit par des clivages homolytiques (rupture de liaisons covalentes où chaque atome a un électron) [20].

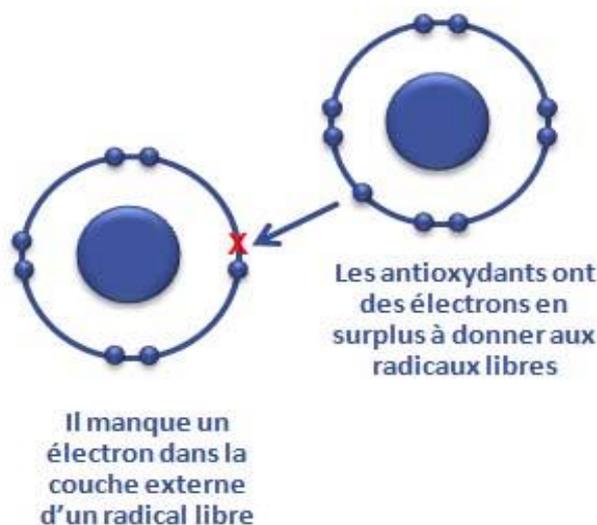


Figure3 : L'équilibre radicaux libres / antioxydants [19].

I.1.4.2-Différents types des radicaux libres :

Parmi les différentes classes de radicaux libres, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont les radicaux les plus courants. Cette classe de radicaux libres comprend l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (OH), le radical peroxyde (RO_2), le radical alcoyle (RO) et le radical perhydroxyle (HO_2).

L'oxyde nitrique (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2) appartiennent à une autre classe de radicaux libres appelée Reactive Nitrogen Species (RNS) [21].

Classification des radicaux libres :

- ✓ **Les radicaux libres primaires** : ils dérivent directement de l' O_2 par une réaction de réduction.
- ✓ **Les radicaux libres secondaires** : ils sont formés par la réaction des radicaux libres primaires sur des composés biochimiques cellulaires.
- ✓ **Les espèces actives de l'oxygène** : ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres.

Les radicaux libres primaires et secondaires et les espèces actives de l'oxygène sont regroupées sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène ou ERO (ou « ROS » reactive oxygen species) [22].

I.1.5-L'évaluation de l'activité antioxydante :

Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante des aliments et les systèmes biologiques ainsi que les corps purs qui constituent ces systèmes. Elle peut être évaluée par les techniques citées ci-dessus :

- La méthode du piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [23].
- La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène) [24].
- La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants) [25].
- La méthode d'ABTS (2,2-azinobis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate) ou TEAC(Capacité antioxydante équivalente de Trolox) [26].
- La méthode de blanchissement de β -carotène [27].

a)- Dosage du pouvoir réducteur « FRAP » :

• Principe :

La méthode FRAP est basée sur la réduction de l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) [28]. Cette méthode évalue le pouvoir réducteur des composés. La présence des réducteurs (AH) dans les extraits des plantes provoque la réduction de Fe^{3+} / complexe ferricyanide à la forme ferreux. Par conséquent, le Fe^{2+} peut être évalué en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu cyanée dans le milieu réactionnel à 700 nm. En effet, le système $\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ confère à la méthode la sensibilité pour la détermination «semi quantitative» des concentrations des antioxydants, qui participent à la réaction redox [29].

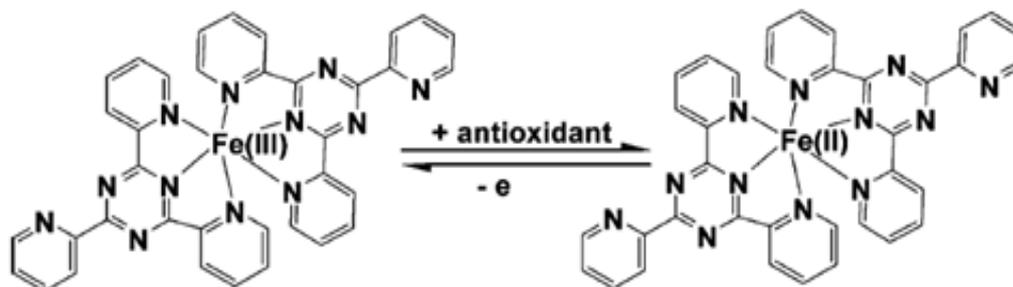


Figure4 : Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe (III) et un antioxydant (AH) [30].

b)- Le test de piégeage du radical DPPH :

• Principe :

Le test DPPH (diphénylpicrylhydrazyl) est une méthode largement utilisée dans l'analyse de l'activité antioxydante. En effet, le DPPH se caractérise par sa

capacité à produire des radicaux libres stables. Cette stabilité est due à la délocalisation des électrons libres au sein de la molécule. La présence de ces radicaux DPPH· donne lieu à une coloration violette foncée de la solution. La réduction des radicaux DPPH· Par un agent antioxydant entraîne une décoloration de la solution. Le changement de couleur peut être suivi par spectrophotométrie à 517nm et de cette façon le potentiel antioxydant d'une substance ou un extrait de plante peut être déterminée [31] [32] [33].

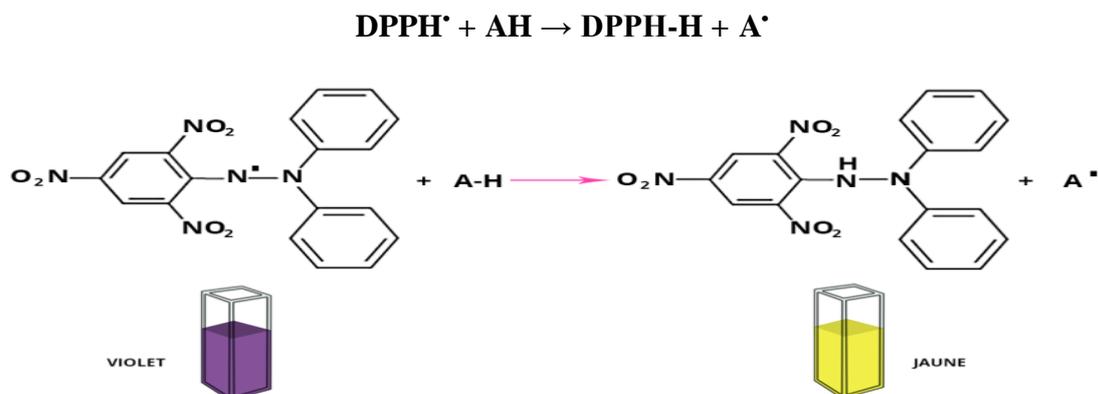


Figure5 : Réaction de réduction d'un radical DPPH en présence d'un antioxydant [33].

c)- Méthode de blanchiment de la β -carotène :

La méthode du blanchiment de la β -carotène est utilisée pour évaluer le potentiel d'un extrait à neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique qui attaquent simultanément le β -carotène et ayant comme résultat le blanchiment du β -carotène et la disparition de sa couleur orange [34].

d)- Méthode de l'ABTS :

L'activité antioxydant d'un produit est déduite de sa capacité à neutraliser le radical ABTS^{•+}, obtenu à partir de l'ABTS: sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis- (3- éthylbenzothiazoline-6-sulfonique).

L'obtention du radical cation résulte du contact de l'ABTS généralement avec la présence de persulfate de potassium qui donne une solution d'une couleur bleu intense [35].

e)- Méthode du CUPRAC :

Le test de la capacité antioxydant par réduction de cuivre CUPRAC (cuivrique Réduire Antioxydant Capacity) est une méthode de mesure du

potentiel antioxydant utilisée généralement pour les polyphénols et les vitamines C et E [36].

Le principe de ce test est basé sur la réduction de Cu^{2+} en Cu^{+} en présence des antioxydants et de Néocuproïne (2,9-diméthyl-1,10-phénanthroline) [37].

I.1.6. Stress oxydatif :

La production des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et de leurs dérivés est physiologique. Lorsque cette production dépasse les capacités de défenses antioxydants de l'organisme, cette rupture d'équilibre correspond à l'état dit de « stress oxydant » [38]. Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre de la balance « Pro-oxydants/antioxydants », ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes et les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction de radicaux libres comme les espèces oxygénées activées (EOA) et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants [39].

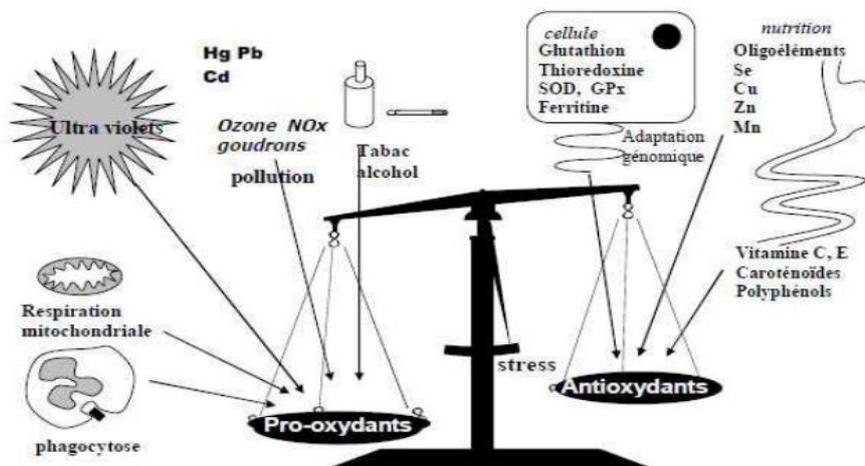
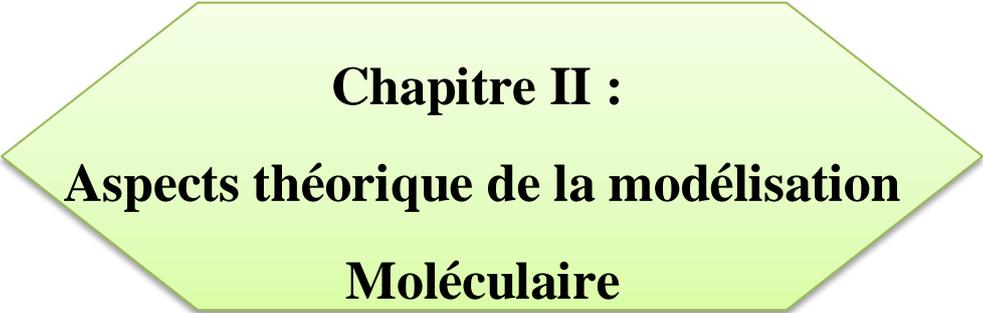


Figure6 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants [40].



Chapitre II :
Aspects théorique de la modélisation
Moléculaire

Introduction:

Dans cette partie, nous décrirons les méthodes théoriques utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Ces méthodes sont basées sur l'approximation de BornOppenheimer qui stipule une séparation entre les mouvements des électrons et ceux des noyaux. Nous avons utilisé ces méthodes pour déterminer l'activité antioxydante, et les propriétés physicochimiques à l'échelle moléculaire (telles que : l'énergie totale, les énergies HOMO et LUMO..) de quelques molécules de l'extrait de la plante « *Salvia Officinalis* » ayant prouvé un potentiel antioxydant d'après la littérature.

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statistique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels, les interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, ect. La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Elle associée à une représentation infographique des stéréochimies permettant d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées. Ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [41]:

- les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire [42].

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT), est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes et des molécules [43].

II.1-Généralités sur les méthodes de chimie quantique :

II.1.1. L'équation de Schrödinger :

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un

point et représentés par des orbitales [44]. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [45]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Où :

- H est l'opérateur hamiltonien totale du système.
- Ψ est la fonction d'onde totale du système.
- E est l'énergie totale du système. L'hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par i et j, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme de répulsions électrons-électrons, terme d'attractions électronsnoyaux, terme cinétique des noyaux et terme de répulsions noyaux-noyaux).

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN}$$

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{m_e} \Delta_i + \sum_{i>j} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ai}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{4\pi\epsilon_0 M_A} \Delta_A + \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}}$$

Où : h représente la constante de Planck réduite égale à la constante de Planck divisée par 2π ($\hbar = h/2\pi$) ; m_e est la masse de l'électron ; e est la charge de l'électron ; M_A est la masse du noyau A ; r_{Ai} est la distance entre l'électron i et le noyau A ; R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B ; Δ_i est le Laplacien.

Pour simplifier l'écriture d'une telle équation, on adaptera le système d'unités atomiques de telle sorte que : $\hbar = 1$, $m_e = 1$, $e = 1$ et $4\pi\epsilon_0 = 1$

D'où l'expression de l'Hamiltonien devient :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \Delta_A + \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

La résolution exacte de l'équation Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes (ils ne possèdent qu'un seul électron). Pour les systèmes polyélectroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

II.1.2-L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant l'hamiltonien électronique \hat{H}_e de l'hamiltonien nucléaire \hat{H}_N dans la fonction d'onde.

Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [46].

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'hamiltonien sera décomposé en deux termes : un hamiltonien purement électronique et un hamiltonien nucléaire L'hamiltonien électronique s'écrit [47]:

$$\widehat{H}_e = \widehat{T}_e(r) + \widehat{V}_{ee}(r) + \widehat{V}_{eN}(r, R)$$

$$\widehat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{m_e} \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}}$$

Et l'équation de Schrödinger purement électronique devient alors :

$$\widehat{H}_e \Psi_e(r, R) = \varepsilon_e(R) \Psi_e(r, R)$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions R des noyaux fixés est :

$$E(R) = \varepsilon_e(R) + \widehat{V}_{NN}(r, R)$$

L'équation de Schrödinger nucléaire s'écrit :

$$\widehat{H}_N \Psi_N(R) = E_N(R) \Psi_N(R)$$

Où $\Psi_N(R)$ est la fonction d'onde nucléaire qui ne dépend pas des coordonnées électroniques r. \widehat{H}_N Est l'hamiltonien nucléaire qui s'écrit :

$$\widehat{H}_N = \widehat{T}_N(r) + E(R)$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogénoïdes. Pour un système poly électronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, le premier fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

II.1.3. Approximation de Hartree-Fock ou SCF :

La méthode HF ou SCF (ou encore approximation du champ auto-cohérent) [48-49] propose de résoudre l'équation de Schrödinger électronique en décrivant la fonction d'onde électronique Ψ_e sous la forme d'un seul déterminant de Slater [48], composé de spin-orbitales ϕ monoélectroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3 \dots n) = \varphi_1(1) \cdot \varphi_2(2) \cdot \varphi_3(3) \dots \varphi_n(n)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position φ_i relative à l'électron i et d'une fonction de spin σ_s

$$\varphi_i(ni) = \phi_i(ri) \cdot \sigma_s$$

On associe à la fonction de spin σ_s deux formes : α pour le spin (1/2) et β pour le spin (-1/2)

Pour un système à n électrons, ce déterminant est donné par :

$$\Psi_e(1,2,3 \dots n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_n(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(n) & \varphi_2(n) & \dots & \varphi_n(n) \end{vmatrix}$$

($1/\sqrt{n!}$) : Est le facteur de normalisation

L'énergie électronique HF s'écrit sous la forme suivante :

$$E_e = \frac{\langle \Psi_e | H_e | \Psi_e \rangle}{\langle \Psi_e | \Psi_e \rangle}$$

L'hamiltonien électronique H_e est donné par :

$$H_e = \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

Où h_i est l'opérateur mono-électronique défini par :

$$h_i = \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}}$$

Le terme biélectronique $1/r_{ij}$ ne peut être résolu exactement, car il provoque le couplage de tous les mouvements des électrons. Ce terme constitue une difficulté. Toutes les méthodes de la chimie quantique diffèrent par leur façon de prendre en compte le terme biélectronique.

L'approximation HF permet de résoudre le problème du terme biélectronique en introduisant l'opérateur monoélectronique de Fock F_i . Elle revient ainsi à considérer que les électrons sont indépendants et à ne prendre en compte l'interaction électron-électron qu'à travers un champ moyen de répulsion coulombienne généré par les autres électrons. Le champ moyen dans l'opérateur dépend de toutes les orbitales et doit être déterminé de façon itérative. On parle alors de champ auto-cohérent SCF [51].

On peut exprimer l'énergie HF du système va donc s'écrire :

$$E_{HF} = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN}$$

- Le terme ε_i représente l'énergie de la spin-orbitale ϕ .
- Le terme J_{ij} représente l'intégrale de coulomb. Il correspond à la répulsion entre deux électrons de deux orbitales différentes. Il peut être interprété comme une répulsion électrostatique classique.

$$J_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(1)\varphi_j(2) \right\rangle$$

- K_{ij} est l'intégrale d'échange. Elles sont présentes pour rendre la fonction d'onde antisymétrique. Elle s'exprime sous la forme suivante :

$$K_{ij} = \left\langle \varphi_i(1)\varphi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_i(2)\varphi_j(1) \right\rangle$$

- V_{NN} est l'énergie de répulsion coulombienne des noyaux. Elle est introduite comme paramètre.

II.1.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothan : l'approximation LCAO :

La méthode de Hartree-Fock se base sur des orbitales moléculaires réelles Ψ_i c'est une méthode très puissante mais les calculs sont très coûteux voir même impossible. Pour remédier à ce point Roothan et Hall [52], ont eu l'idée d'exprimer ces orbitales en une combinaison linéaire d'orbitales atomiques OM-CLOA plus simple à utiliser conduisant à des expressions matricielles plus facile à résoudre.

$$\Psi_i = \sum_{j=1}^N C_{ij} \varphi_j$$

Avec N le nombre de fonctions de base (nombre d'OA combinées), C_{ij} désigne les coefficients des orbitales moléculaires supposés réelles et développés sur les fonctions de base. φ_j Constituent les fonctions de base utilisées dans nos calculs. Si cette base est complète, cela veut dire que les orbitales moléculaires sont « exactes ».

II.1.5. Méthodes Post Hartree-Fock : Concept de corrélation

Le modèle HF est très utile pour prédire certaines propriétés atomiques ou moléculaires, mais les méthodes post HF sont nécessaires pour retrouver l'énergie de corrélation. En effet un traitement plus poussé de la corrélation électronique peut se révéler nécessaire pour l'obtention de certaines propriétés physicochimiques des atomes et des molécules et de leurs réactivités [52].

L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie HF et l'énergie exacte non-relativiste du système :

$$E_{cor} = E_{exact} - E_{RHF}$$

II.2. Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT) :

II.2.1. Fondement de la théorie DFT :

L'idée fondamentale de la DFT est que l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système moléculaire peut être décrite à partir de sa seule densité électronique (ρ) [53-54].

L'intérêt d'utiliser la densité électronique provient du fait qu'elle ne dépend que des trois coordonnées spatiales au lieu de $3n$ dimension de la fonction d'onde [55].

Avant d'aborder les fondements de la DFT, il paraît essentiel de définir la quantité centrale de cette théorie : la densité électronique (ρ).

La densité électronique $\rho(r)$ est une fonction positive dépendant uniquement des trois coordonnées de l'espace (x, y, z). Cette quantité s'annule à l'infini et vaut N moins le nombre total d'électrons lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace [56].

$$\begin{cases} \rho(r \rightarrow \infty) = 0 \\ \int \rho(r) dr = N \end{cases}$$

$\rho(r)$ représente donc, par définition, la probabilité de trouver un électron dans un volume élémentaire (dr) défini par r .

$$\rho(r) = \int |\Psi(r)|^2 dr = N$$

II.2.2. Approximations utilisées en DFT :

II.2.2.1. L'approximation de la densité locale (LDA) :

LDA est la plus simple parmi ces approximations, la densité est traitée localement à partir d'un gaz d'électrons uniforme (homogène) d'électrons [57].

L'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}^{LDA}(\rho) = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) dr$$

$\varepsilon_{xc}(\rho(r))$ c'est l'énergie d'échange – corrélation par électron uniforme de densité $\rho(r)$.

II.2.2.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA):

Pratiquement les systèmes réels ne peuvent pas être représentés par un modèle uniforme car on trouve que la plupart des systèmes moléculaires sont plutôt inhomogènes c'est-à-dire que la distribution des électrons n'est pas uniforme.

Au contraire de la LDA qui se base uniquement sur la densité électronique, la GGA ajoute une nouvelle information sur le gradient de la densité, c'est-à-dire la fonctionnelle d'échange corrélation en GGA prend en compte la densité électronique ainsi que son gradient [57]. En général, l'énergie d'échange-corrélation est définie dans l'approximation GGA comme :

$$E_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr$$

II.2.2.3. Les méthodes hybrides B3LYP :

La troisième génération des fonctionnelles d'échange-corrélation est la génération des fonctionnelles hybrides. L'avantage de ces fonctionnelles c'est qu'elles combinent une partie des méthodes GGA et une partie HF [57].

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) consiste à une hybridation (mélange) de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante [58] :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + 0.20(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + 0.72(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + 0.81(E_x^{GGA} - E_c^{LDA})$$

II.3. Etude de l'activité antioxydante par la DFT :

Afin de corrélérer l'activité anti-oxydante expérimentale d'une molécule avec sa structure chimique, nous avons utilisé plusieurs indices ou descripteurs, tels que :

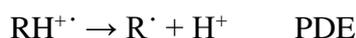
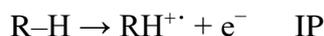
- L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (de l'abréviation anglaise Bond Dissociation Enthalpy : BDE)
- Potentiel d'ionisation (IP).
- Affinité protonique : PA.
- Enthalpie de dissociation du proton (PDE).
- Enthalpie de transfert d'électrons (ETE) [59].

Le choix du descripteur est lié au type de mécanisme. Les terpènes inhibent les radicaux libres par trois mécanismes [60] :

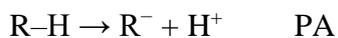
1-Transfer d'atome d'hydrogène (HAT: hydrogen atom transfer):



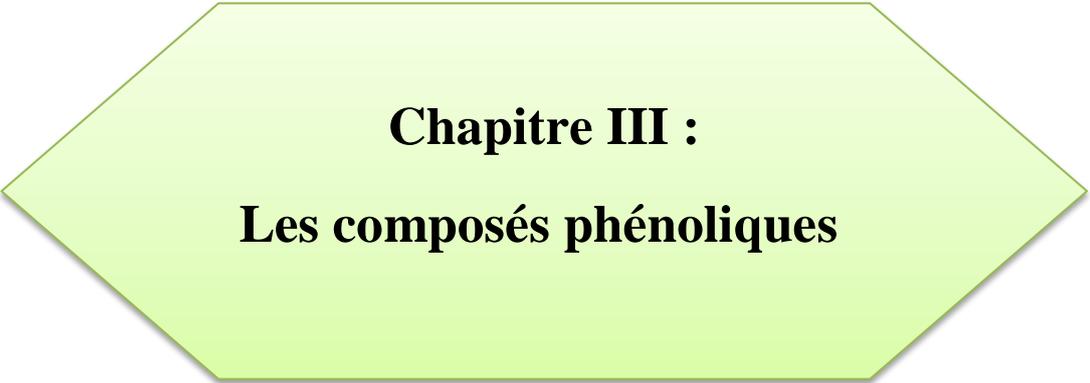
2-Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (Single Electron Transfer – Proton Transfer: SET-PT) :



3-Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer: SPLET) :



Alors que l'énergie de dissociation des liaisons (BDE) a été utilisée comme facteur clé pour déterminer la capacité antioxydante du mécanisme HAT, le potentiel d'ionisation adiabatique (IP) et l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) ont été utilisés pour déterminer l'efficacité antioxydante du mécanisme SET-PT, tandis que l'affinité du proton (PA) et l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE) ont été utilisées comme paramètres calculés pour étudier l'efficacité antioxydante du mécanisme SPLET [61].



Chapitre III :
Les composés phénoliques

Introduction :

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires uniques au règne végétal et se composent de plus de 8000 molécules extrêmement diverses [62], Des simples molécules phénoliques de faible poids moléculaire (par exemple, les acides phénoliques) aux composés hautement polymères (par exemple, les tanins) [63].

L'élément structurel de base qui caractérise toutes ces molécules est la présence d'au moins un noyau benzénique, directement rattaché à au moins un groupement hydroxyle, libre ou participant à une autre fonction éther, ester, hétéroglycoside [64].

C'est la molécule la plus simple de la famille des phénols. Il existe sous forme de solution aqueuse (tamponnée ou non tamponnée) ou sous forme solide. Le phénol est un produit hautement toxique qui nécessite des procédures spéciales de manipulation et d'élimination sûres. Toxique par inhalation, par contact avec la peau ou les yeux et par ingestion. [65]. Les phénols ont été classés en plusieurs classes selon leur squelette.

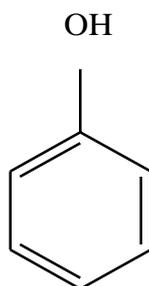


Figure 1 : la structure de molécule phénol.

III.1 Les propriétés physico-chimiques de phénol :

Dans des conditions normales de température et de pression, le phénol a une constante molaire de congélation de 6,84 °C.kg/mol et une constante molaire d'ébullition de 3,54 °C.kg/mol. Il est de couleur blanc pur et a tendance à s'oxyder facilement au contact de l'air, produisant des traces de quinones et virant au rose puis au rouge. Le phénol est modérément soluble dans l'eau à 25 °C (environ 80 g/l). Au-dessus de 65 °C, il fond dans n'importe quelle proportion. Il est également très soluble dans de nombreux solvants organiques courants tels que l'acétone, l'éthanol et l'oxyde d'éthyle.

Le phénol peut réagir violemment avec les oxydants forts, et les réactions du phénol avec de nombreuses substances (chlorure d'aluminium, nitrobenzène, nitrate de sodium) peuvent

être violentes. Le phénol liquide attaque certains métaux (plomb, zinc, aluminium) et certains plastiques, notamment le polyéthylène, à haute température. Le phénol est un produit moyennement inflammable (point d'éclair 79°C dans des récipients fermés) et ses vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air (limites de volume 1,7 à 8,6) [65].

Tableau1 : propriétés physiques de phénol.

Formule	C ₆ H ₆ O
Masse molaire	94g/mol
Densité	1,073 g/cm ³
Température de fusion	43°C
Température d'ébullition	182°C
Solubilité	76,04g/l d'eau

Tableau 02 : principales classes des composés phénoliques selon le nombre de carbone [66] [67].

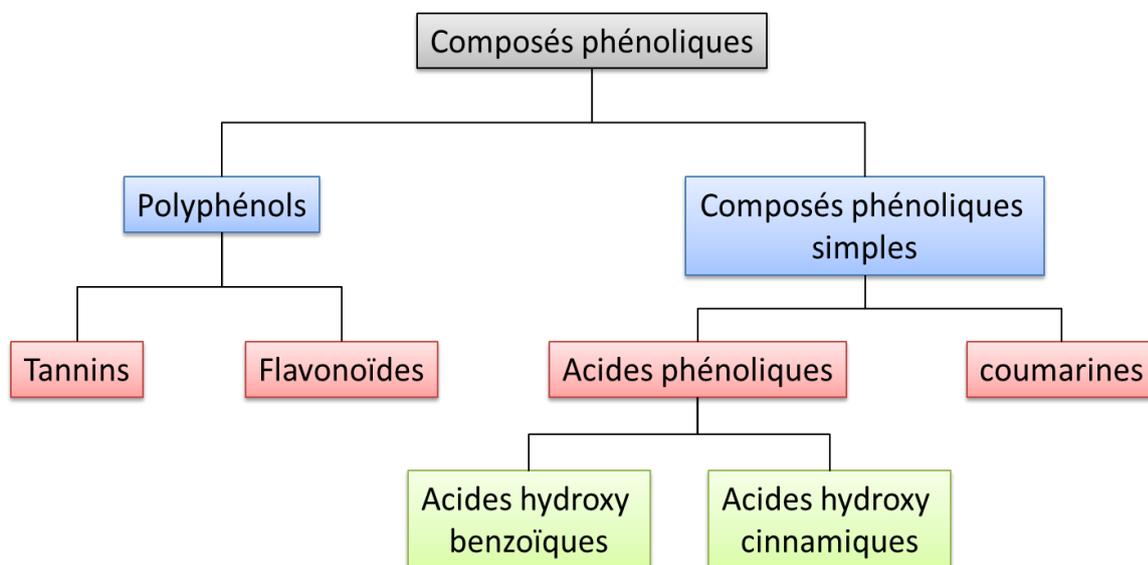
Nombre de C	Classe	Exemple/origine
C6	Phénols simple	Hydroquinone, catéchol
C6-c1	Acide phénols	Acide salicylique acide p (oh) benzoïque
C6-c3	Acide cinnamique Coumarines	Acide caféique et férulique (café, pomme) esculétine, scopolétine (citron) ; eugénol (géroflier)
(C6-c3) ₂	Lignane	Pinorésinol (pin)

(C6-C3)n	Lignine	Bois, noyau des fruits
C6-c3-c6	Flavonoïdes isoflavonoïdes anthocyanes	Apégenine, lutéoline, quercétine (fruits) Pélargonidine, delphénidine et cyanidine
(C6-c3-c6)2	Bi flavonoïdes	Amentoflavone
(C6-C3-C6) n	Proanthocyanes	Procyanidines, prodélphinidines (raisin rouge)

III.2 Classification des composés phénoliques :

Une classification sommaire des composés phénoliques est donnée en Figure 6.

Figure 2 : Classification simplifiée des composés phénoliques.

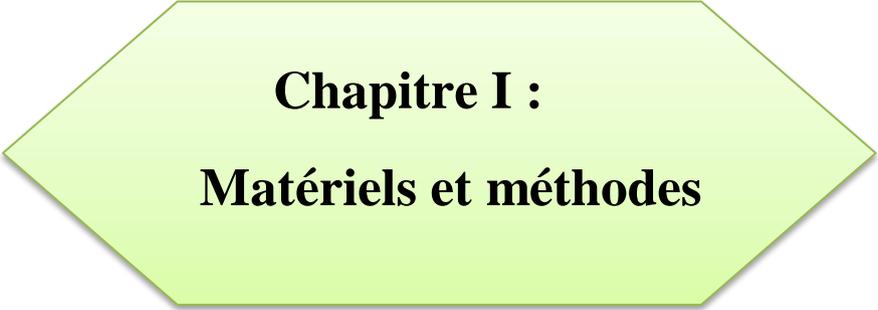


III.3 Action et intérêt des polyphénols :

Tous les polyphénols, en tant qu'antioxydants, peuvent piéger les radicaux libres que notre corps produit ou forme en permanence en réponse aux agressions environnementales (tabac, polluants, infections, etc.) et accélérer le vieillissement cellulaire par l'alimentation. Ces composés renforcent nos défenses naturelles en protégeant les composants des tissus (lipides et autres macromolécules) du stress oxydatif et préviennent diverses maladies chroniques associées au stress oxydatif, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose. De plus, parce qu'il interagit spécifiquement avec les récepteurs cellulaires tels que les récepteurs aux œstrogènes des isoflavones de soja, il est possible de produire des effets plus spécifiques sur l'organisme (par exemple, la suppression des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées par les isoflavones [68]).



Partie expérimentale



Chapitre I :
Matériels et méthodes

Introduction :

Notre travail est divisé en deux étapes :

La première étape vise à évaluer le pouvoir anti radicalaire ; par la méthode de piégeage du radical libre DPPH, de deux séries de composés volatils, une série homologue comportant des composés phénoliques qui sont : Resorcinol, pyrogallol, pyrocatechol, phénol, Hydroquinone et le Thymol. La deuxième série comporte p-cymène, Géraniol, Limonène, comphor. Une série de composés de référence a été testé dans les mêmes conditions. Cette dernière renferme : le BHT et la Vit C,

La deuxième étape consiste à réaliser une étude théorique de l'activité antioxydante de ces composés par la méthode DFT.

I.1.Lieu d'expérimentation :

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire pédagogique du département de chimie, faculté des sciences, Université Blida-1-

I.2.Appareillage et produits :**I.2.1.Appareils :**

- ✓ Le suivi de l'absorbance dans le domaine UV-Visible des molécules étudiées a été réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de type Novaspec de marque Pharmacia Biotech.
- ✓ Les différentes pesées de précision ont été faites en utilisant une balance analytique de type Explorer EX224 de la marque OHAUS.
- ✓ Le logiciel « Origin pro 2017 » a été utilisé pour tracer les différentes graphes.
- ✓ La partie théorique et quantique de ce travail a été effectuée par le logiciel Gaussian09W.
- ✓ La représentation des molécules est réalisée grâce aux logiciels ChemDraw Ultra 8.0, Chem3D Ultra 8.0 et Gauss View 5.0.

I.2.2.Produits chimiques utilisés :

Ce tableau représente l'ensemble des produits chimiques utilisés au cours de notre travail expérimental.

Tableau 3 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série de référence.

Composé	NOM IUPAC	Structure	Formule brute	Masse molaire, mol ⁻¹
L'hydroxytolu-ène butylé (BHT)	2,6-bis(1,1-diméthylethyl)-4-méthylphenol		C ₁₅ H ₂₄ O	220,35 g/mol
Acide ascorbique (Vitamine C)	(5R)-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one		C ₆ H ₈ O ₆	176,12 g/mol
DPPH	2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle		C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆	394,32 g/mol
Ethanol absolu	éthanol		C ₂ H ₆ O	46,07 g/mol

Tableau 4 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série hétérogène.

Composé	NOM IUPAC	Structure	Formule brute	Masse molaire g.mol ⁻¹
P-cymene	1-méthyl-4-(1-méthyléthyl) benzène		C ₁₀ H ₁₄	134.21

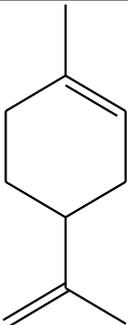
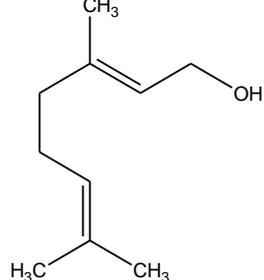
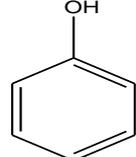
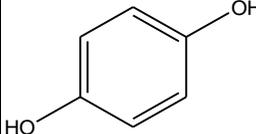
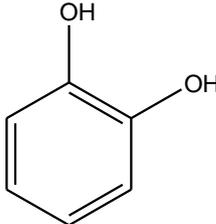
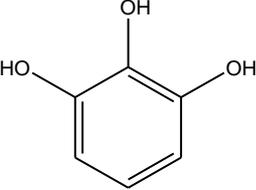
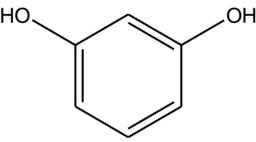
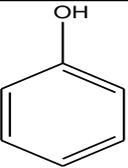
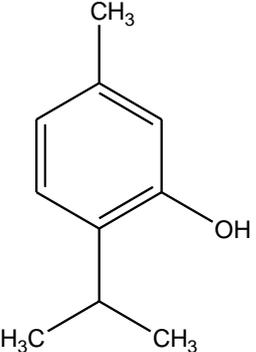
Limonene	1-méthyl-4-prop-1-én-2-yl-cyclohexène		$C_{10}H_{16}$	136,24
Camphor	1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one		$C_{10}H_{16}O$	152,23
Géraniol	(2E)-3,7-diméthyl-octa-2,6-dién-1-ol		$C_{10}H_{18}O$	154,25
Phénol	Phenol		C_6H_6O	94,11

Tableau 5 : l'ensemble des produits chimiques utilisés de la série homologue.

Composé	NOM IUPAC	Structure	Formule brute	Masse molaire $g \cdot mol^{-1}$
Hydroquinone	Benzène-1,4-diol		$C_6H_6O_2$	110,11
pyrocatechol	benzène-1,2-diol		$C_6H_6O_2$	110,1

Pyrogallol	benzène-1,2,3-triol ou 1,2,3-trihydroxybenzène		$C_6H_6O_3$	126,11
Resorcinol	Benzene-1,3-diol		$C_6H_6O_2$	110,1
Phénol	Phenol		C_6H_6O	94,11
Thymol	5-Methyl-2-(propan-2-yl)phénol		$C_{10}H_{14}O$	150,22

I.3.méthodes :

I.3.1 la méthode du piégeage du radical libre DPPH :

Pour étudier l'activité anti radicalaire des différents composés, nous avons choisi la méthode du DPPH.

Le test DPPH a été déterminé selon la méthode de Blois [69]. C'est une méthode colorimétrique basée sur la dégradation du radical DPPH° (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) qui entraîne un passage de la couleur violet (déterminée à 517nm) aux jaune-verte.

Un antioxydant aura la capacité de céder l'hydrogène ou un électron singulet au radical synthétique DPPH° de coloration violette pour le stabiliser en DPPHH, de coloration jaune-verte (voir la figure N 1).

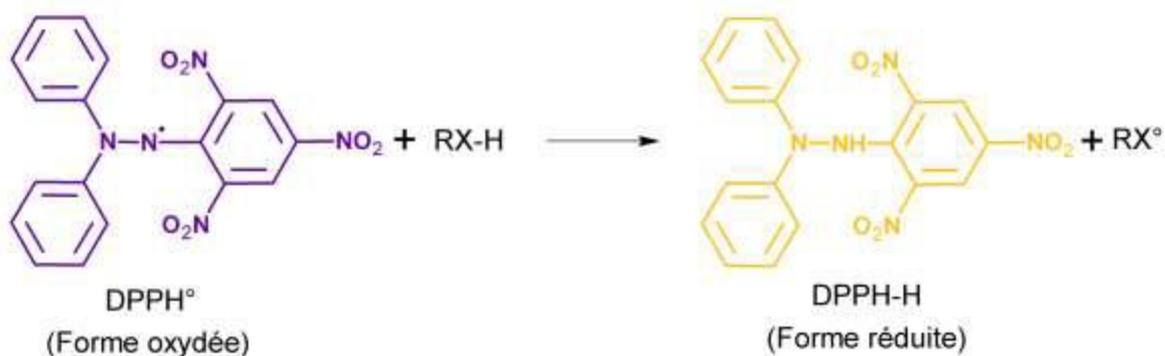


Figure 9 : Schéma illustrant le principe du test du piégeage du radical stable DPPH°.

Pour chaque expérience, une courbe est réalisée pour représenter l'évolution du DPPH° résiduel en présence de l'échantillon à analyser et en fonction du temps. La mesure de la décroissance de coloration violette au cours du temps permet de déterminer l'IC50, temps au bout duquel 50% de la coloration est perdue. Ainsi un antioxydant sera d'autant plus efficace que sa valeur d'IC50 sera faible. Cinétique de mesure de la décroissance de la coloration violette en présence de l'antioxydant pendant 30 min, ou plus suivant la molécule.

I.3.2. Mode opératoire :

Le mode opératoire suivie est simplifié dans le schéma suivant :

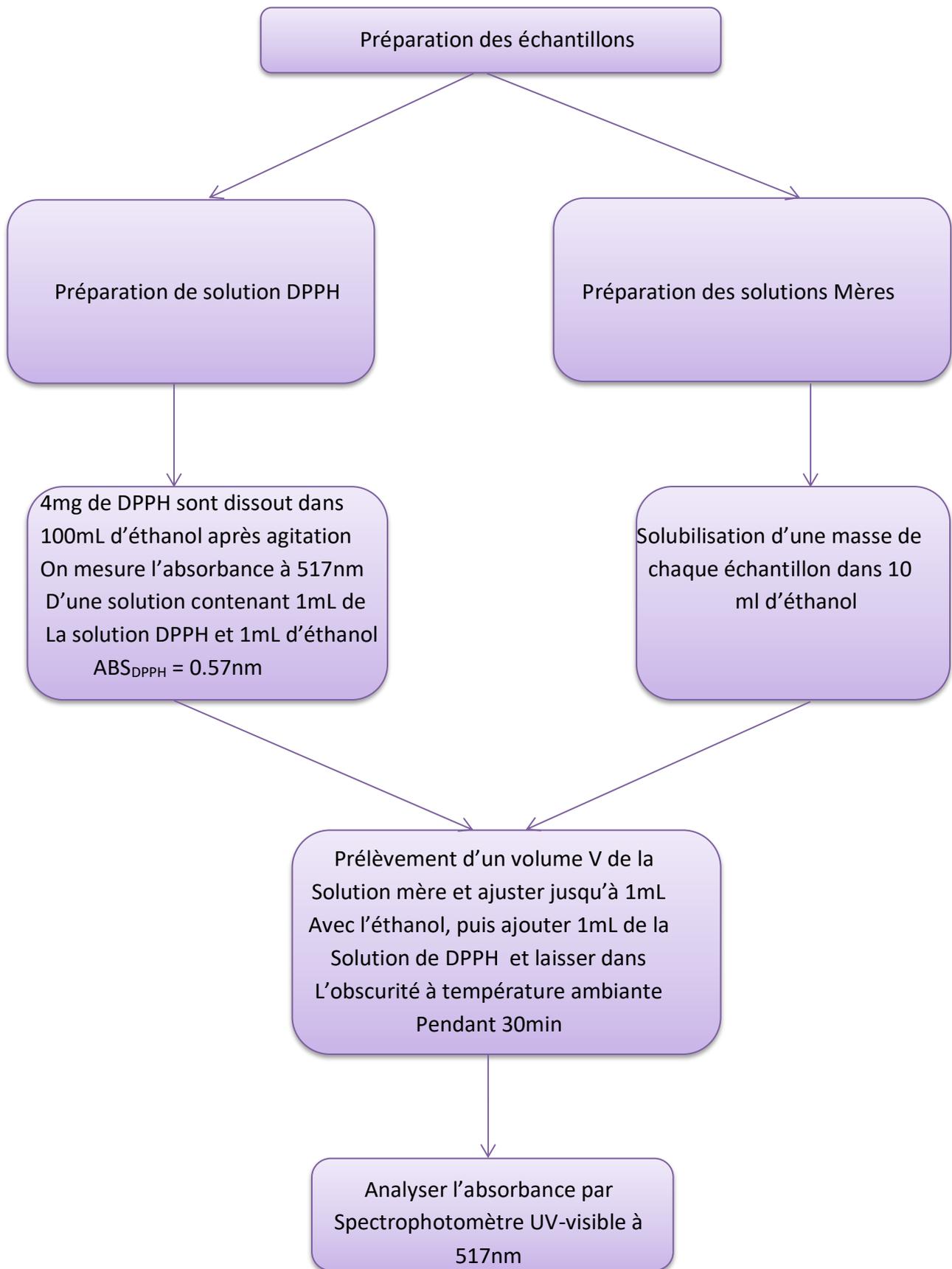


Figure10 : Organigramme de mode opératoire suivi lors de test de DPPH.

Les concentrations ainsi que les volumes de chaque échantillon sont donnés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 6 : Concentration de la solution mère, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon.

Composés	SM(mg/ml)	V(μ l)	[C] (mg/ml)
Hydroquinone	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300
Pyrocatechol	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		300	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300
Pyrogallol	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20

		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300
Resorcinol	0.0005 (mg/ml)	0	0
		2	5
		5	12.5
		10	25
		20	50
		30	75
		40	100
		50	125
		60	150
		70	175
		85	212.5
		100	250
		200	500
		300	750
600	1500		
800	2000		
900	2250		
1000	2500		
Thymol	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
600	300		
800	400		
900	450		
1000	500		

Tableau 7 : Concentration des solutions antioxydants des références, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon.

Composés	SM(mg/ml)	V(μ l)	[C] (mg/ml)
BHT	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300
		800	400
		900	450
1000	500		
Vitamine C	0.0001 (mg/ml)	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300

L'absorbance et les résultats de l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml] sont regroupés dans le tableau 6.

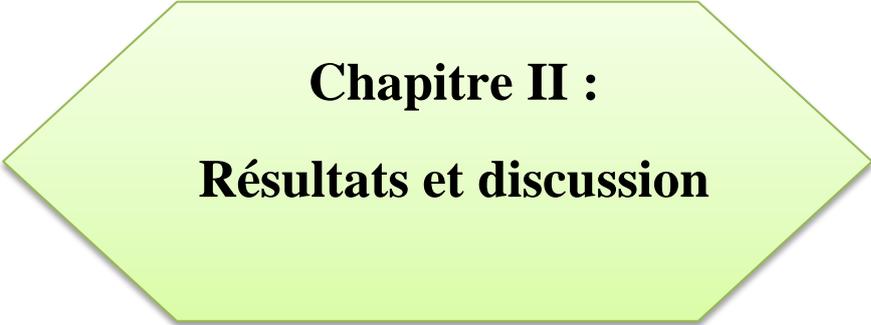
Tableau 8 : Absorbance à 517nm et l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml].

Composés	[C] (mg/ml)	Abs a 517 nm	Activité (%)
Hydroquinone	0	0.57	0
	2	0.563	1.21
	5	0.559	1.99
	10	0.554	2.79
	20	0.545	4.37
	30	0.538	5.67
	40	0.489	14.17
	50	0.441	22.61
	60	0.366	35.75
	70	0.305	46.63
	85	0.272	52.39
	100	0.225	60.54
	200	0.191	66.54
	300	0.151	73.45
	600	0.119	79.20
Resorcinol	0	0.58	0
	2	0.57	1.73
	5	0.545	6.12
	10	0.535	7.74
	20	0.52	10.04
	30	0.49	15.11
	40	0.47	18.58
	50	0.465	19.38
	60	0.42	27.60
	70	0.35	39.96
	85	0.32	45.28
	100	0.295	49.67
	200	0.28	52.09
	300	0.245	58.09
	600	0.212	63.51
	800	0.194	66.44
	900	0.161	71.98
1000	0.14	75.63	
Pyrocatechol	0	0.575	0
	2	0.572	0.61
	5	0.563	2.17
	10	0.549	4.52
	20	0.532	7.56
	30	0.473	17.75

	40	0.444	22.80
	50	0.407	29.32
	60	0.332	42.26
	70	0.307	46.62
	85	0.203	64.80
	100	0.19	66.96
	200	0.159	72.37
	300	0.125	78.26
	600	0.108	81.30
Pyrogallol	0	0.575	0
	2	0.549	4.52
	5	0.494	14.10
	10	0.508	11.66
	20	0.499	13.31
	30	0.464	19.22
	40	0.418	27.31
	50	0.378	34.27
	60	0.332	42.18
	70	0.274	52.35
	85	0.208	63.73
	100	0.154	73.21
	200	0.058	89.82
	300	0.056	90.17
600	0.038	93.31	

BHT	0	0.554	0
	2	0.544	1.81
	5	0.539	2.71
	10	0.534	3.61
	20	0.517	6.69
	30	0.504	9.13
	40	0.486	12.31
	50	0.472	14.83
	60	0.442	20.32
	70	0.435	21.59
	85	0.418	24.58
	100	0.398	28.21
	200	0.367	33.77

	300	0.338	39.08
	600	0.296	46.55
	800	0.258	53.41
	900	0.216	61.06
	1000	0.172	69.02
Vit C	0	0.553	0
	2	0.534	3.35
	5	0.522	5.52
	10	0.508	8.15
	20	0.468	15.27
	30	0.443	19.80
	40	0.415	24.90
	50	0.392	29.09
	60	0.385	30.36
	70	0.309	44.06
	85	0.267	51.66
	100	0.189	65.72
	200	0.135	75.59
	300	0.049	91.03
	600	0.029	94.65
Thymol	0	0.555	0
	2	0.54	2.68
	5	0.535	3.56
	10	0.52	6.24
	20	0.505	8.92
	30	0.485	12.48
	40	0.465	16.08
	50	0.42	24.17
	60	0.4	27.78
	70	0.38	31.48
	85	0.315	43.23
	100	0.275	50.39
	200	0.255	54.04
	300	0.24	56.77
	600	0.215	61.31
	800	0.19	65.79
	900	0.17	69.40
1000	0.14	74.81	



Chapitre II :
Résultats et discussion

Introduction :

Dans ce chapitre nous exposons les résultats concernant la mesure de l'activité antioxydante de la série homologue des produits volatils, cette série comporte : l'Hydroquinone, le Pyrogallol, le Pyrocatechol, le Résorcinol, le Phénol et Thymol. L'activité antioxydante se fera par la méthode du piégeage du radical libre DPPH.

L'estimation de l'activité anti-radicalaire (AA) est donnée par la relation suivante :

$$AA \% = [(ABS\ control - ABS\ \text{échantillon}) / ABS\ control] * 100$$

Soit :

ABS control : absorbance à la longueur d'onde de 517 nm de la solution de DPPH dans l'éthanol.

ABS échantillon : absorbance à 517 nm de chaque échantillon.

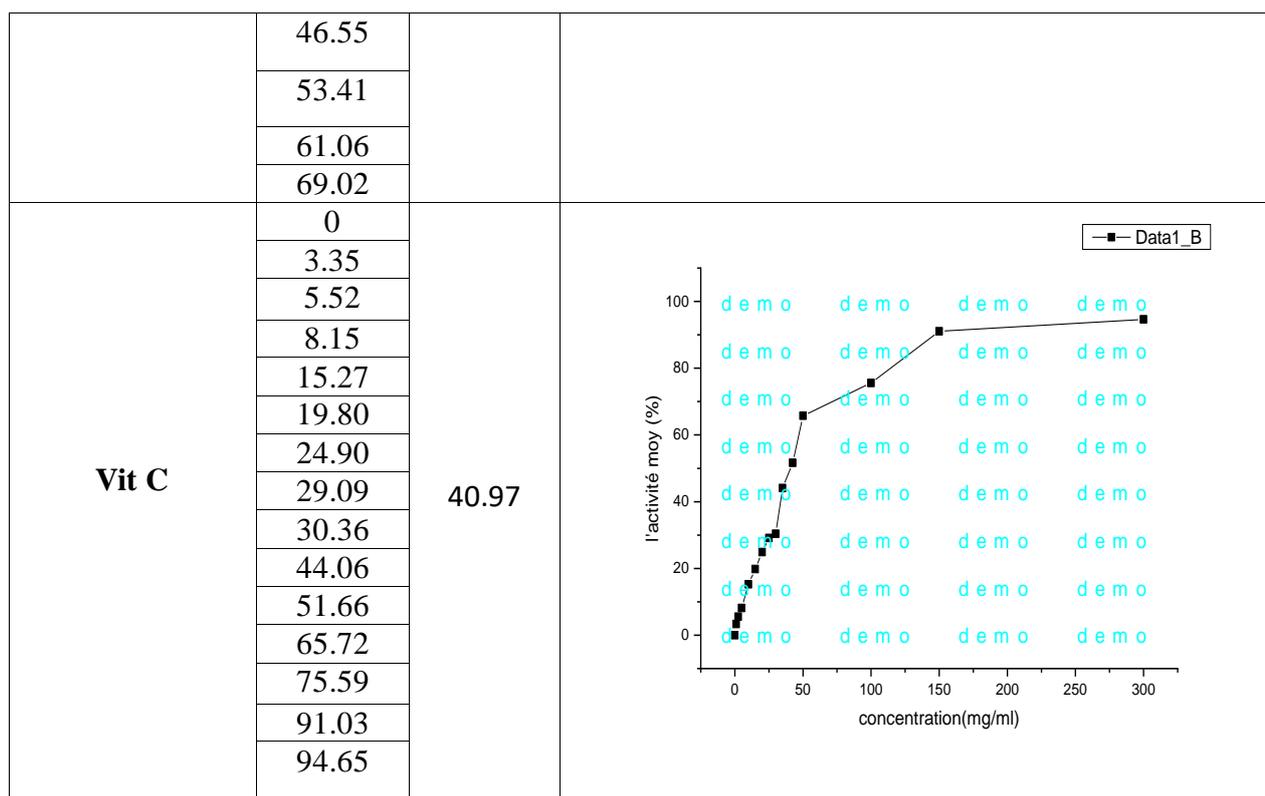
Les résultats de l'activité de piégeage du radical libre DPPH et EC50 des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml] sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Activité antioxydant, EC50 et courbe de variation de l'activité en fonction de la concentration des composés étudiés.

Composé	Activité %	EC50 (mg/ml)	Activité(%)= f ([concentrations])
Hydroquinone	0	38.5	
	1.21		
	1.99		
	2.79		
	4.37		
	5.67		
	14.17		
	22.61		
	35.75		
	46.63		
	52.39		
	60.54		
	66.54		
	73.45		
79.20			

Pyrogallol	0	33.4	
	4.52		
	14.10		
	11.66		
	13.31		
	19.22		
	27.31		
	34.27		
	42.18		
	52.35		
	63.73		
	73.21		
	89.82		
	90.17		
93.31			
Pyrocatéchol	0	36.4	
	0.61		
	2.17		
	4.52		
	7.56		
	17.75		
	22.80		
	29.32		
	42.26		
	46.62		
	64.80		
	66.96		
	72.37		
	78.26		
81.30			
Résorcinol	0	257.82	
	1.73		
	6.12		
	4.74		
	10.04		
	15.11		
	18.58		
	19.38		
	27.60		
	39.96		
	45.28		
	49.67		
	52.09		
	58.09		
63.51			
66.44			

	71.98		
	75.63		
Thymol	0	50.28	
	2.68		
	3.56		
	6.24		
	8.92		
	12.48		
	16.08		
	24.17		
	27.78		
	31.48		
	43.23		
	50.39		
	54.01		
	56.77		
	61.31		
65.79			
69.40			
74.81			
BHT	0	351.56	
	1.81		
	2.71		
	3.61		
	6.69		
	9.13		
	12.31		
	14.83		
	20.32		
	21.59		
	24.58		
	28.21		
	33.77		
39.08			



L'activité de piégeage des radicaux de DPPH varie avec la concentration selon la fonction de l'algèbre. Par conséquent, l'activité augmentera linéairement jusqu'à un trait de 50%, puis il y aura un point d'inflexion. En fin on atteint généralement un plateau où l'activité atteint un maximum quel que soit la quantité de matière ajoutée.

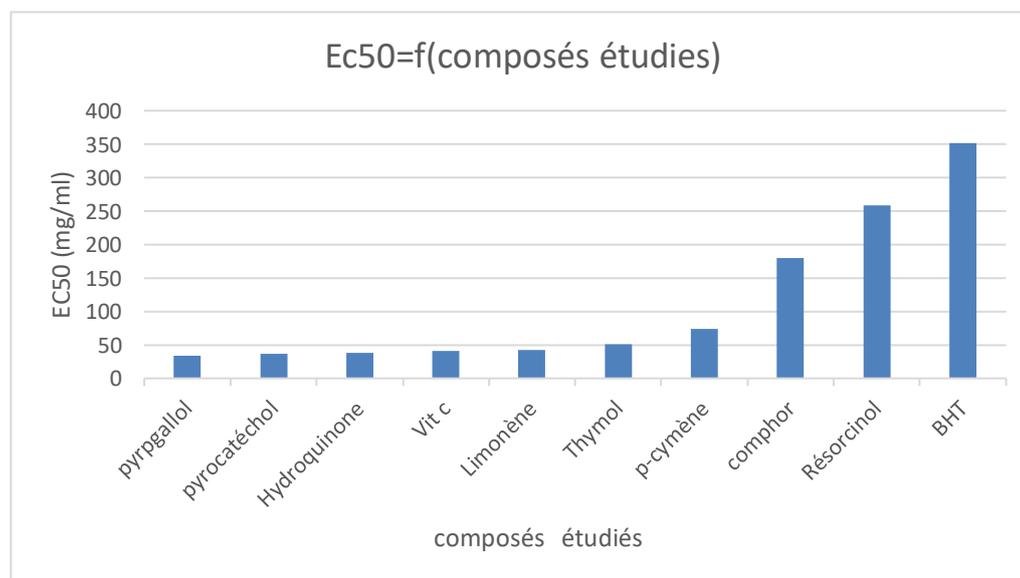


Figure 11 : Histogramme de IC50 en fonction des composés étudiés.

Sachant que l'activité d'un composé est autant plus importante que son IC50 est petit. Nous remarquons :

- Les composés de la série de référence tels que BHT et Vit c donnent l'ordre de IC50 et l'activité antioxydante suivant :

$$\mathbf{IC50_{Vitc} < IC50_{BHT} \text{ alors } Act_{Vitc} > Act_{BHT}}$$

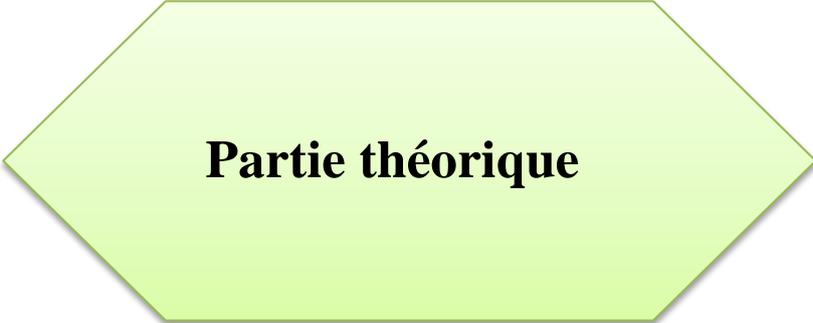
La Vit C présente une meilleure activité que la BHT. Cela peut être expliqué par le fait qu'il présente quatre groupements hydroxyles en plus d'un hydrogène porté par un carbone adjacent à une insaturation éthylénique. Les mêmes résultats sont obtenus par plusieurs études on citera l'exemple des travaux de Malki et al [70].

Le BHT est un composé phénolique, son activité antioxydante est due principalement à la présence du groupement hydroxyl phénolique. Par perte de son hydrogène donne le radical phénoxy qui est stabilisé par effet mésomère du noyau benzénique. Dans le cas de BHT, cette effet est renforcé par l'effet donneur inductif des deux groupements tert- butyles et méthyles.

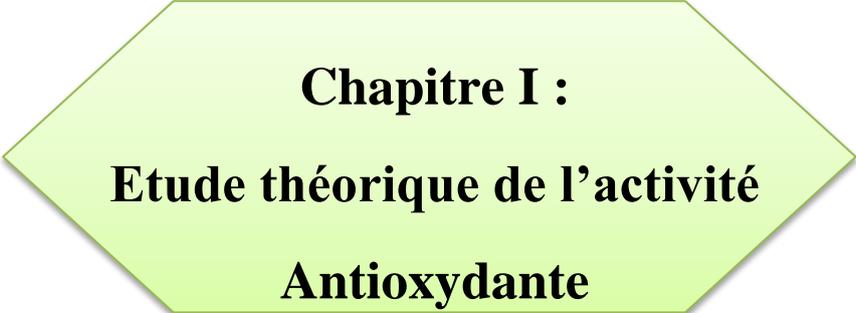
- Les composés de la série homologues tels que le résorcinol, Hydroquinone, Pyrogallol, Pyrocatechol et Thymol donnent l'ordre d'IC50 et l'activité antioxydante suivant :

$$\mathbf{IC50_{Pyrogallol} < IC50_{Pyrocatechol} < IC50_{Hydroquinone} < IC50_{Thymol} < IC50_{Resorcinol} \text{ alors } Act_{Pyrogallol} > Act_{Pyrocatechol} > Act_{Hydroquinone} > Act_{Thymol} > Act_{Resorcinol}}$$

Dans la méthode DPPH, l'activité dépend fortement de la structure du composé testé. Comme décrit dans la littérature, les composés phénoliques présentent une activité identique aux antioxydants de référence. L'activité antioxydante dépend de l'emplacement des substituant sur le noyau aromatique. Cette dernière augmente avec l'augmentation des groupements fonctionnels phénoliques.



Partie théorique



Chapitre I :
Etude théorique de l'activité
Antioxydante

Introduction :

La modélisation moléculaire est un terme général couvrant différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle pour afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés moléculaires. [71]

La modélisation informatique des molécules implique généralement une représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes des molécules, suivie de l'application de méthodes de calcul théoriques. [72]

Dans le but d'étudier théoriquement l'activité antioxydante de la série homologue des composés phénoliques ; cinq descripteurs moléculaires thermodynamiques (BDE, IP, PDE, PA et ETE) des molécules testées ont été calculés pour proposer le mécanisme le plus favorable de l'activité de piégeage des radicaux libres.

I. Méthodologie des calculs théoriques :

Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G en utilisant le programme Gaussian 09 et les structures ont été visualisées avec GaussView5.0.

En calculant les grandeurs énergétiques : BDE, IP, PDE, PA et l'ETE, nous avons déterminé le site actif (c'est-à-dire le groupement OH le plus réactif) et par conséquent on peut déduire le mécanisme le plus probable pour chacun des composés étudiés.

I.1. Détails des calculs théoriques :

- Calcul de la BDE :

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

- Calcul de l'IP :

$$\text{IP} = H(\text{ArOH}\cdot+) + H(e^-) - H(\text{ArOH})$$

- Calcul de la PDE :

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}\cdot+)$$

- Calcul de PA :

$$\text{PA} = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH})$$

- Calcul de ETE :

$$\text{ETE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-)$$

Avec:

$H(\text{ArOH})$: Enthalpie de la molécule neutre

$H(\text{ArO}\cdot)$: Enthalpie du radical

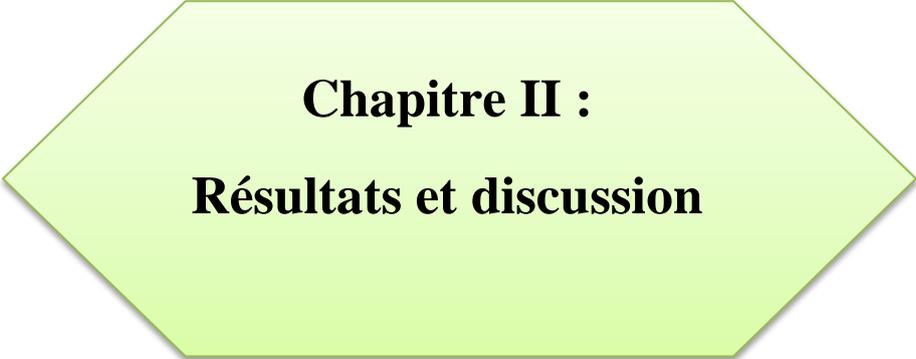
$H(\text{ArOH}\cdot+)$: Enthalpie du radical cation

$H(\text{ArO}^-)$: Enthalpie de l'anion

$H(e^-)$: Enthalpie de l'électron

$H(H^+)$: Enthalpie du proton

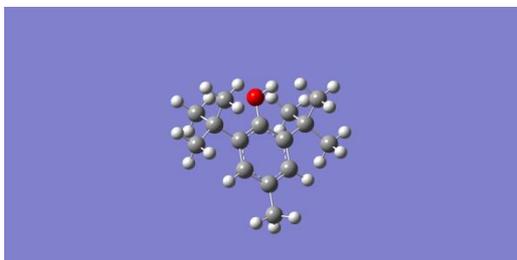
Dans ces calculs, l'enthalpie du proton H^+ , du radical H. et celle de l'électron étant prises des références et valent respectivement : 0.0024 Ha, -0.499 Ha et 0.0012 Ha. [73] [74] [75] [76].



Chapitre II :
Résultats et discussion

Analyse des résultats de calcul théorique :

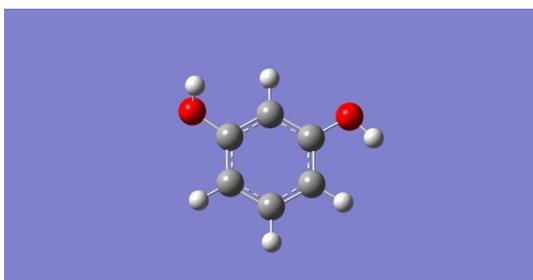
La géométrie des molécules optimisées est donnée dans les figures 1, 2 et 3 suivantes par le logiciel Gausse View 5



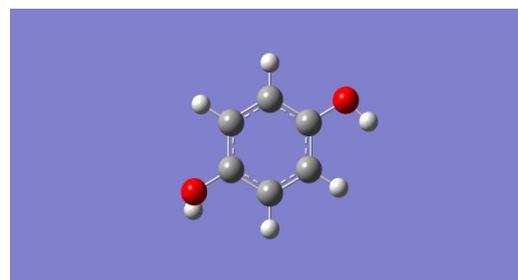
BHT



Vit C

Figure 12 : Géométrie de la série de référence.

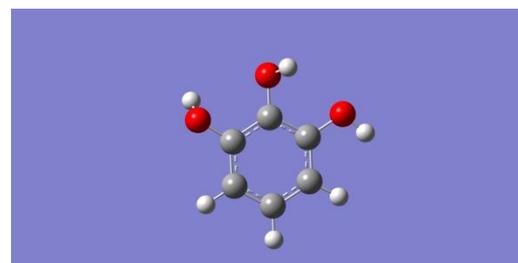
Résorcinol



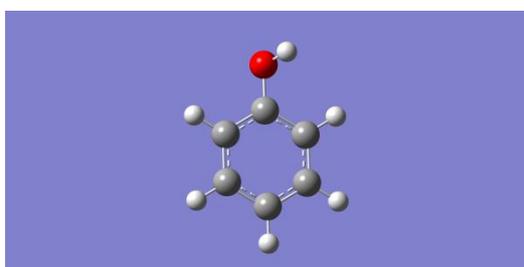
Hydroquinone



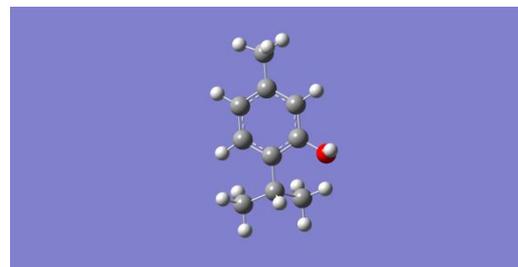
Pyrocatechol



Pyrogallol



Phénol



Thymol

Figure 13 : Géométrie de la série homologue.

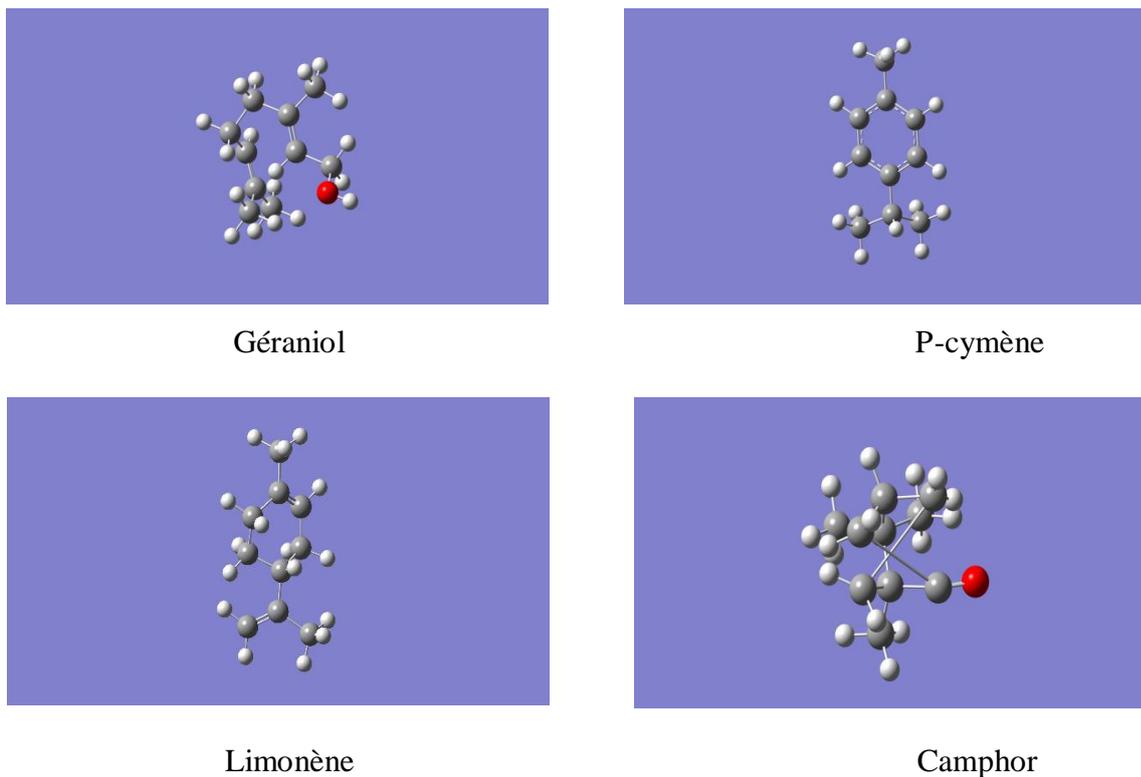


Figure 14 : Géométrie de la série Hétérogène.

I. Discussion des résultats théoriques :

Le calcul des fréquences vibrationnelles par le logiciel gaussian nous a permis de déterminer les différents descripteurs. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants :

I.1.mécanisme HAT :

Les résultats des calculs sont résumés dans le tableau ci-dessus :

Tableau 10 : variation des valeurs de la BDE des composés étudiés.

Composés étudiés	BDE
Hydroquinone	73 ,794
Resorcinol	97,818
Pyrogallol	72 ,476
Phénol	78,500
Pyrocatechol	73,857
Thymol	76,304
BHT	74,296
Vit C	71,409
P-cymène	80.948
Comphor	95.38

Limonène	79,504
Géranol	90,36

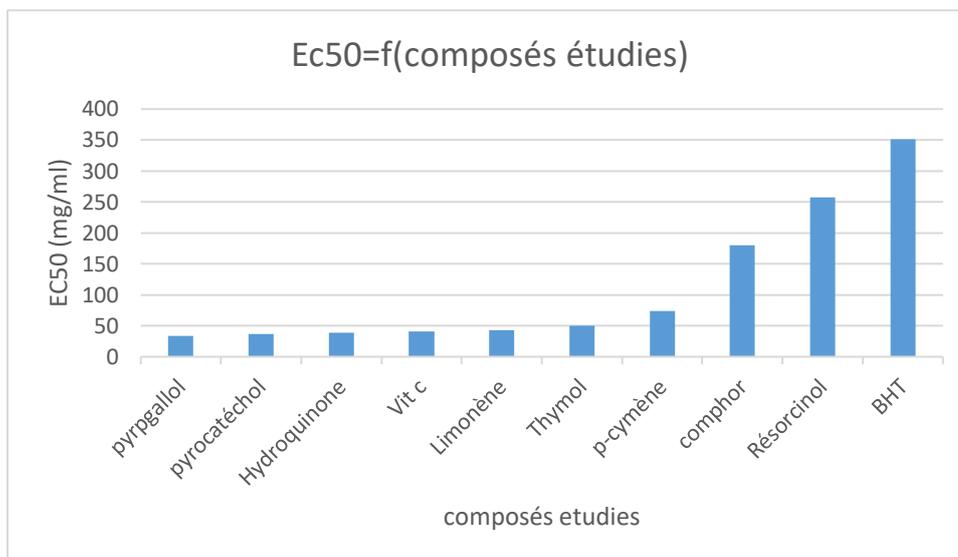


Figure 15 : Histogramme de la BDE en fonction des composés étudiés.

Le tableau 1 montre que la valeur de la BDE varie d'un composé à un autre. L'énergie de dissociation de liaison (BDE) de la liaison O-H est un paramètre important pour évaluer l'activité antioxydante [77]. En effet, plus cette liaison est faible, plus la réaction avec le radical libre sera facilitée.

Les résultats donnés dans le tableau 1 précédent montrent que :

- Pour les hydrocarbures (C-H) qui ne possèdent pas de liaison O-H donnent l'ordre de BDEs suivant :

$$\mathbf{BDE_{Comphor} > BDE_{p-cymène} > BDE_{Limonène}}$$

La comparaison entre ces trois composés montre qu'ils ne possèdent pas des propriétés antioxydente.

- Les composés possédant des Liaisons O-H donnent l'ordre de BDE suivant :

$$\mathbf{BDE_{Resorcinol} > BDE_{Géranol} > BDE_{phénol} > BDE_{thymol} > BDE_{pyrocatechol} > BDE_{Hydroquinone} > BDE_{pyrrgallol}}$$

La comparaison entre les BDEs de Résorcinol 97,818kcal/mol et l'Hydroquinone 73,794Kcal/mol selon la position du groupement OH. Dans le Résorcinol le groupement OH est en position méta donc sa BDE est plus grande que celle de l'hydroquinone qui possède un groupement OH dans la position para.

Pour l'antioxydant de synthèses l'ordre de BDE est :

$$\mathbf{BDE_{BHT} > BDE_{Vitc}}$$

La BDE la plus faible 71.409Kcal/mol est attribuée au Vit c.

La BDE la plus grande est attribuée au Résorcinol 97,818Kcal/mol.

I.2. Mécanisme de SET-PT et SPLET:

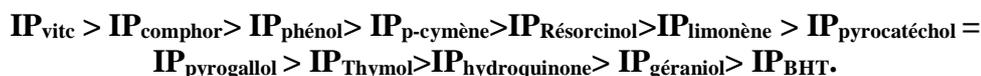
Les résultats de calculs de PDE, ETE, IP et PA de chaque composé sont rassemblés dans le tableau 3 :

Tableau 11 : les valeurs de IP, PDE, PA et ETE en Kcal /Mol

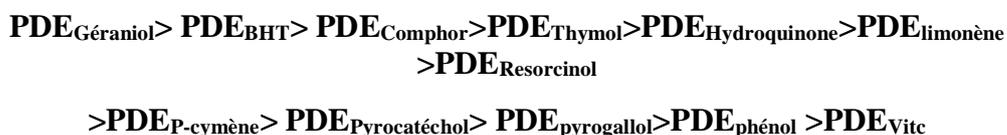
Composés étudiés	PDE	ETE	IP	PA	IP+PDE	PA+ETE
Hydroquinone	213.852	33.195	175.324	355.981	389.176	389.176
Résorcinol	211.907	40.976	183.293	354.224	395.2	395.2
Pyrogallol	208.644	45.243	179.214	342.615	387.858	387.858
Phénol	205.255	38.027	188.627	355.855	393.882	393.882
Pyrocatechol	210.024	38.780	179.214	350.459	389.238	389.239
Thymol	215.923	29.367	175.763	362.319	391.686	391.686
BHT	226.464	38.277	163.212	362.318	389.676	400.595
Vit C	193.145	72.916	193.647	313.876	386.792	386.792
P-cymène	210.463	-32.505	185.866	428.834	396.329	396.329
Comphor	217.994	409.193	192.768	419.421	410.762	404.761
Limonène	213.530	346.254	181.535	48.631	394.885	394.855
Géraniol	235.062	20.206	170.68	385.536	405.742	405.742

Dans le mécanisme SET-PT : 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 [78]. Cela veut dire que le mécanisme de l'activité antioxydante régit par ces molécules est bien le HAT.

Plus l'IP est élevé, plus un électron peut être éliminé difficilement. D'après le tableau 2, nous observons que les IP le plus bas est celui de BHT avec une valeur de 163.212 Kcal/mol. Et l'IP le plus élevé est celui de VitC avec la valeur 193.647 Kcal/mol. Cela signifie que l'élimination des électrons de ces molécules est plus favorable dans l'ordre suivant :



L'enthalpie de dissociation du proton PDE est la 2^{ème} étape qui caractérise ce mécanisme (SET-PT), D'après le tableau 2, parmi les composés étudiés, la PDE la plus basse est de 193.145 kcal/mol qui correspondent au vit C, tandis que la PDE la plus élevée est attribué au BHT avec la valeur de 226.464 Kcal/mol. La capacité de déprotonation des radicaux cationiques des composés étudiés suit l'ordre suivant :

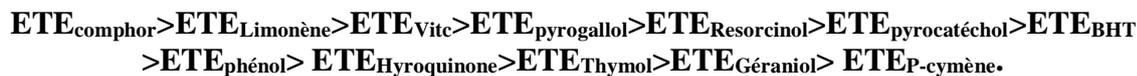


Dans le mécanisme SPLET : Le mécanisme SPLET est caractérisé par deux étapes, le premier est la perte d'un proton suivi par le descripteur PA, la deuxième étape est la perte d'électron suivi par le descripteur ETE.

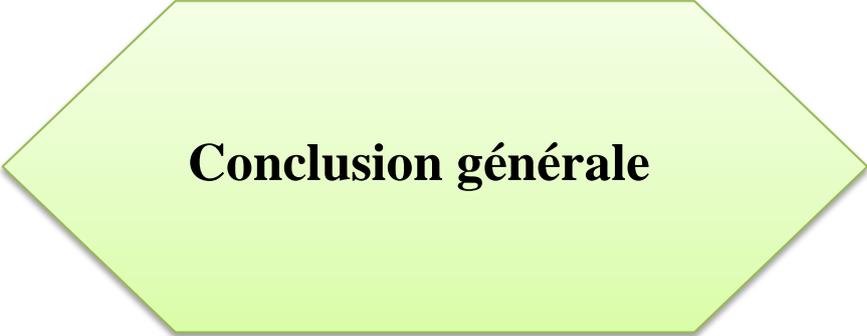
Dans la première étape PA, le Limonène possède une valeur de PA la plus faible 48.631Kcal/mol alors que le PA le plus élevé est attribué au p-cymène avec la valeur de 428.834 Kcal/mol. Cela montre que la perte de protons est plus favorable pour le p-cymène. Les valeurs de PA des composés étudié suivent l'ordre suivant :



Dans la deuxième étape ETE, le p-cymène possède une valeur d'ETE la plus faible -32.505Kcal/mol alors que l'ETE le plus élevé est attribué au comphor avec la valeur de 409.193Kcal/mol. Les valeurs d'ETE des composés étudié suivent l'ordre suivant :



A travers les résultats de tableau 2 nous observons que la première étape de mécanisme HAT nécessite une énergie très élevé par rapport au mécanisme SET-PT et SPLET. Donc le mécanisme HAT est le plus favorable et qui décrit correctement l'activité antioxydante des composés étudiés.



Conclusion générale

Conclusion générale

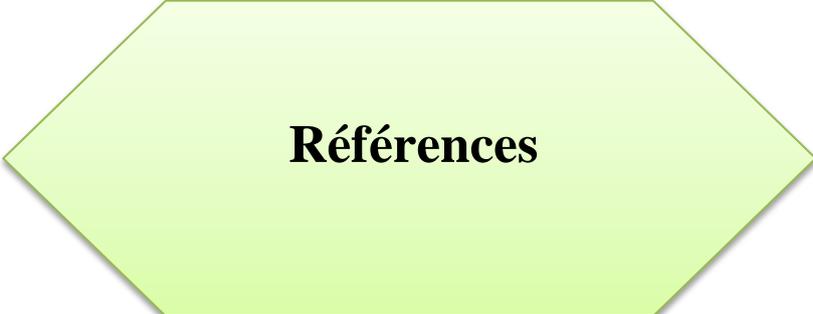
Le but de notre travail est de trouver la relation entre l'étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydant des composés : Pyrogallol, Pyrocatechol, Hydroquinone, Résorcinol, Phénol, Thymol, BHT, Vit c, p-cymène, Géraniol, camphor et limonène.

Dans la première partie du travail, nous avons mesuré expérimentalement l'activité du piégeage du radical libre (Diphényl picryl hydrazyl) DPPH de ces composés et ce dernier est sensible à la structure des composés étudiés. Les résultats ont montré que l'activité antioxydante d'un composé est autant plus importante que son IC50 est petit.

L'effet de la fonction phénolique sur l'augmentation de l'activité antioxydante a été démontré par le test DPPH, la position des substituant sur le cycle aromatique peut également modifier cette activité. On remarque que la VitC présente une meilleure activité que le BHT. Les composés phénoliques présentent des activités semblables à celui de BHT. Pour la série homologue, l'activité anti-oxydante dépend fortement de la structure du composé testé.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons étudié théoriquement par la méthode DFT l'optimisation de la géométrie des composés et les calculs des enthalpies qui nous a permis de calculer les descripteurs moléculaires BDE, PA, PI, PDE et ETE décrivant les trois mécanismes HAT, SET-PT et SPLET. Les résultats ont montré que le mécanisme HAT est plus favorable que SET-PT et SPLET et qui décrit correctement l'activité antioxydante des composés étudiés car il nécessite une énergie très élevée par rapport au mécanisme SET-PT et SPLET.

En perspective nous nous proposons d'étudier la synergie des mélanges binaires entre ces composés théoriquement par la méthode DFT et les comparer expérimentalement par la méthode de blanchiment de la B-carotène.



Références

Références

- [1] Moreau, P. (1993). La micronutrition en biologie et pratique clinique : radicaux libres, vitamines, éléments traces essentiels, acides aminés.
- [2] Orzechowski A, Ostaszewski P, Jank M et Berwird SJ 2002 Substances bioactives d'origine végétale dans les aliments - impact sur la génomique *Reprod. Nutr. Dév.* 42 461
- [3] Saura-Calixto F et Goñi I 2006 Capacité antioxydante du régime méditerranéen espagnol *Food Chem.* 94, 2006, pp 442-447
- [4] Perona JS, Cabello-Moruno R et Ruíz-Gutierrez V 2006 Le rôle des composants de l'huile d'olive vierge dans la modulation de la fonction endothéliale *J. Nutr. Biochimie.* 17 429
- [5] Belay A et Gholap AV 2009 Caractérisation et détermination des acides chlorogéniques (CGA) dans les grains de café par spectroscopie UV-Vis *AJPAC* 11 234 7.
- [6] Trichopoulou A et Lagiou P 1997 Alimentation méditerranéenne traditionnelle saine : une expression de la culture, de l'histoire et du mode de vie *Nutr. Rev.* 55 383 8.
- [7] Syed B. (2015). Le pouvoir antioxydant des additifs phytogéniques. *Biomini*.
https://www.biomin.net/uploads/tx_news/ART_No42_PHY_FR_0115.pdf.
- [8] Fidelis, T. (2001). Valorisation des polyphénols végétaux Dans l'alimentation
[file:///C:/Documents%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/53971e7709d0a%20\(1\).Pdf](file:///C:/Documents%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/53971e7709d0a%20(1).Pdf)
- [9] Desmier. (2016). Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges. 87p
- [10] Fidelis, T. (2001). Valorisation des polyphénols végétaux Dans l'alimentation
[file:///C:/Documents%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/53971e7709d0a%20\(1\).Pdf](file:///C:/Documents%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/Downloads/53971e7709d0a%20(1).Pdf)
- [11] Favier A. (2003) : le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. 108-117.
- [12] Pokorny J., Yanishlieva N & Gordon H. (2001) : les antioxydants dans les aliments, Les applications pratiques, Woodhead Publishing Limited, CRC Press, Cambridge Angleterre.
- [13] Svoboda K.P. & Hampson J.B. (1999) . "Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic plants: antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and other related pharmacological activities", Plant biology department, Riverside campus Ayr - SAC (Scottish Agricultural College), Auchincruive Ayr, Scotland, UK.

- [14] Mohammadi Z. 2006. Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemecen. Thèse de Magistère de l'université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen.
- [15] Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Espèces réactives de l'oxygène: Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*. 2003; Vol. 270, p. 91 - 96.
- [16] Lisu. W; Jui-Hung, Y; Hsiao-Ling, L; Ming-Jiuan, W. (2003). Antioxydant effect of methanol extracts from Lotus Plumule and Blossom (*Nelumbonucifeca* Gertn), *Journal of food and drug analysis*, 11(1): 60-66.
- [17] F. Iverson, Phenolic antioxidants: Health protection branch studies on butylated hydroxyanisole, *Cancer Letters*, 93, 1, 1995, Pages 49-54 .
- [18] Boudjouref Mourad (2011). Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L.p-51.
- [19] F.M. HOCINE et M.A. GORINE. Evaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/anti oxydant chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage. Mémoire de master en biologie, (2017) Université Abou Bekr belkaid Tlemcen.
- [20] S. HOUAIRI. Evaluation de l'Activité anti-radicalaire de *Pinus halepensis* Mill. Mémoire de master en biochimie, (2019) Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.
- [21] J. CARANGE. Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection. Mémoire, (2010) Université du Québec
- [22] M.mongens, origine et conséquences du stress oxydant. Thèse de doctorat, école nationale vétérinaire d'Alfort, 2013.
- [23] Cuvelier ME, Berset C. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. 1995;30:25-30.
- [24] Capacity A, Antioxidants AFOR. Original Contribution. 1993;14:303-311.
- [25] Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure Of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. 1996;76:70-76.
- [26] Miller NJ, Rice-evans C, Davies M, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. 1993;412:407-412.
- [27] Sun T, Ho C. Food Chemistry Antioxidant activities of buckwheat extracts. 2005;90:743-749. doi:10.1016/j.foodchem.2004.04.035.
- [28] J. A. N. Hamer and A. Macaluso, 'les nitrones'; journal, february 24, (1964).

- [29] C. Petrocchi, these de Doctorat “Synthèse de nouvelles nitrones β - phosphorylées (PPNs) dérivées de la PBN et leurs analogues vectorisés pour le ciblage mitochondrial.,”Institut de Chimie Radicalaire– Université d’Aix-Marseille, (2015).
- [30] (Amarowicz et al., 2004) Ferric reducing antioxidant power
- [31] Kalidindi, N., Thimmaiah, N.V., Jagadeesh, N.V., Nandeeep, R., Swetha, S., Kalidindi, B. (2015). Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of *Annona squamosa* Linn. leaves. *J. Food Drug Anal.* 23: 795–802.
- [32] Öztürk, M., Aydogmus_Öztürk , F., Emin Duru,M., Topçu.(2007). Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rheum ribes*): An edible medicinal plant. *Food Chemistry* 103. 623–630.
- [33] Ullah, F., Naveed,I, Muhammad, A., Abdul,S., Ihsan, U., Sajjad, A., Muhammad, I.(2017). DPPH, ABTS free radical scavenging, antibacterial and phytochemical evaluation of crude methanolic extract and subsequent fractions of *Chenopodium botrys* aerial parts. *Pak J Pharm Sci.* 30(3):761-766.
- [34] Djeghim, H. (2016) Etude phytochimique et biologique d’une plante médicinale Algérienne du Genre *Genista* (Fabaceae). Mémoire présenté en vue de l’obtention du Diplôme de Master. 73p.
- [35] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. and Rice-Evans C.(1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Bio Med.* 26:1231–1237.
- [36] Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, SE.(2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *J Agric Food Chem.* 52:7970-7981.
- [37] Tel, G., Apaydın, M., Mehmet, E., Duruet, M.E.(2012). Antioxidant and Cholinesterase inhibition Activities of Three *Tricholoma* Species with Total Phenolic and Flavonoid Contents: The Edible Mushrooms from Anatolia
- [38] Roussel, A.M. (2009). Qui manque d’antioxydants, et comment le savoir ? *Journal of Cahiers de nutrition et de diététique*, 44: 230-236.
- [39] Sergent, O., Griffon, B., Cillard, P. et Cillard, J. (2001). Alcool et stress oxydatif. *Journal de Pathologie Biologie*, 49: 689-695.
- [40] Favier, A. (2006). Stress Oxydant et pathologies humaines, *Annals of Pharmacotherapy SAGE Journal*, Vol 64, pp. 390-396.
- [41] J. Debord . , J. Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41. 2004.
- [42] Skylaris, C. K. (1999). The Computational Modelling of Heavy Atom Chemistry (Doctoral dissertation, University of Cambridge).

- [43] Mekelleche, (2000-2001) .Cours de post-graduation; option; chimie théorique.
- [44] E. Schrödinger, Quantisingals Eigenwertprolem, Ann. Phys. (1926)79 : 361-376.
- [45] Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). Zur quanten theorie der molekeln. Annalen der physik, 389(20), 457-484
- [46] Bellili, A. (2016). Étude théorique et expérimentale de molécules d'intérêt astrochimique (Doctoral dissertation, Université Paris-Est).
- [47] Hartree, D. R. (1928, January). The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field.Part I. Theory and methods.In Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society (Vol. 24, No. 1, pp. 89-110).Cambridge University Press.
- [48] Fock, V.(1930). Näherungs methode zurLösungdes quanten mechanischen Mehrkörper problems. ZeitschriftfürPhysik, 61(1-2), 126-148
- [49] MECHERNENE, B. Évaluation de l'activité antioxydante de quelques extraits de la racine de Bryoniadioica (Doctoral dissertation).
- [50] Chtita, S. (2017). Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments (Doctoral dissertation, Université Moulay Ismail, Meknès).
- [51] Roothaan, C. C. J. (1951).New developments in molecular orbital theory. Reviews of modern physics, 23(2), 69
- [52] LOUANAS, H.(2011).Prédiction théorique de l'activité antioxydante de composés d'espèces naturelles (thème de magister, Université elhadjlakhdar, Batna)
- [53] Mathivon, K. (2013).Étude théorique de l'interaction molécule-substrat (Doctoral dissertation, Paris Est).
- [54] Al alam, A. F. (2009).Modélisation au sein de la DFT des propriétés des structures électronique et magnétique et de liaison chimique des Hydrures d'Intermétalliques (Doctoral dissertation, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I).
- [55] Orio, M. (2007).Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [56] Yamina, B.Approche theoriquedft a l'étude de systemes moleculaires complexes et biomolécules comportant des métaux lourds chimiquement toxiques de lanthanides et d'actinides (Doctoral dissertation, Université de Batna 2-Mustafa Ben Boulaid).
- [57] ARDJANI, T. E. A. (2017). Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique (Doctoral dissertation, 07-01-2018)
- [58] Kohní, W. (1964).Inhomogeneous electron gas.PhysicalReview, 136(3B).

- [59] A.EL-HADJ SAID. Etude chimie physique de l'activité antioxydante d'une série de coumarines. Mémoire de master en chimie physique, (2015) université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen.
- [60] Ngo TC, Dao Q, Thong M, Cam P. A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*†RSC Adv.,2017,7, 39686-39698. doi: 10.1039/C7RA04798C
- [61] Jayawardana SB. Comparative Study of Antioxidant Potential of Selected Dietary Vitamins ; Computational Insights. 2019;(1):1-9.
- [62] Edeas, M. (2008). Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*, 5, 264 – 270
- [63] Lugasi, A., Hovari, J., Sagi, K. V., & Biro, L. (2003). The rol of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta Biologica Szegediensis*, 47, 119 – 125.
- [64] Bruneton J. 1999. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Paris.pp. 484– 507. Carré, P.(1953).*Précis de technologie et de chimie industrielle .Tome3.,Ed ;Ballière,JB.et fils. France .Paris. In :Bekhchi,C.(2002) .Analyse d'huile essentielle d'Ammodendron verticillata (nunkha) de la région de Tlemcen et étude de son pouvoir antimicrobien .Thèse de magister*
- [65] Bonnard N, Brondeau M T, Jargot D, Lofon D, Miraval S, Schneider O, 2011. Fiche toxicologique du phénol. Institut National de Recherche et de Sécurité.
- [66] Harborne J B. (1980). *Secondary Plant Products*. *Encyclopedia of Plant Physiology*. Vol 8. Bell EA, Charlwood BV, eds, Springer-Verlag, Berlin, 1980. In: *Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaire d'importance économique*. Macheix JJ, Fleriet A, Christian A. 2005. PPTUR Lausanne. p329-402
- [67] Macheix J J, Fleriet A et Billot J (1990). *Fruit phenolics*, CRC press, Boca Roton. In : *les polyphénols en agroalimentaire* Sarni-Manchado P, Cheynier V.2006. Tec et Doc Lavoisier-Paris
- [68] Arnaud Basdevant , Martine Laville. (2001). Eric Le rebours. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Flammarion Médecine – sciences.p165-177

- [69] I. F. Lawin, A. B. Fandohan, K. Gandji, A. E. Assogbadjo, and C. A. I. N. Ouinsavi, “*Cola millenii* K. Schum: Etat des connaissances et perspectives de recherche,” *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, vol. 12, no. 3, p. 1494, Nov. 2018.
- [70] 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.
- [71] p.kollman, *Acc. Chem. Res.*, 1996,29,46
- [72] T.Clark, “Handbook of Computational Chemistry”, Edition, Wiley, London, 1985.
- [73] Ján Rimarcčík *, Vladimír Lukeš, Erik Klein, Michal Ilčíň, 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*. 952.25-30 <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>
- [74] Bartmess, J.E., 1994. Thermodynamics of the Electron and the proton. *J. phys. Chem.* 98,6420-6424. <https://doi.org/10.1021/j100076a029>
- [75] Bizarro, Cabral, B.C., Dos Santos, R.B. and Simões, J.M. (1999) Substituent Effects on the O-H Bond Dissociation Enthalpies in Phenolic Compounds: Agreements and Controversies. *Pure and Applied Chemistry*, 71, 1249-1256. <https://doi.org/10.1351/pac199971081609>
- [76] T. C. Ngo, D. Q. Dao, N. M. Thong and P. C. Nam, Insight into the Antioxidant Properties of Non-phenolic Terpenoids Contained in Essential Oils Extracted from the Buds of *Cleistocalyx operculatus*: A DFT study *Adv.*, 2016, Doi: [10.1039/C6RA02683D](https://doi.org/10.1039/C6RA02683D)
- [77] XUE Y., ZHENG Y., ZHANG L., WU W., YU D. et LIU Y. ; *J Mol Model*, 19(9), pp 3851–3862 (2013).
- [78] 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.