

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université SAAD DAHLEB de BLIDA-1

Faculté des sciences  
Département de chimie



En vue de l'obtention d'un diplôme de Master en Chimie  
Spécialité : Chimie appliqué

*Thème :*

Etude de l'activité antioxydante de  
composés phénoliques volatiles par  
DFT

Présenté par :

AMRAR KHOULOU & LADJAIMI MERIEM

Devant le jury composé de :

Mme. Assia Bessi	MCB	USDB1	Présidente
Mme. Fella Ati	MCB	USDB 1	Examinatrice
Mme. Kahina Hamza	MCB	USDB1	Directrice de mémoire
Mr. Ahmed Ait yahia	MAA	USDB1	Invité

2020



# *Remerciement*

La réalisation de ce travail a été possible grâce au bon dieu le tout puissant et le miséricordieux pour le courage, la volonté, la patience et la santé qu'ils nous ont donné durant toute les années d'étude.

Nous tenons à remercier vivement Mme **HAMZA** pour la confiance, l'encadrement, la disponibilité et la rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange. J'espère que ce travail sera à la hauteur de ses espérances.

Mr **AIT YAHIA** pour la disponibilité, les encouragements, la confiance, les conseils précieux que vous accordée pour nous.

Nos sincères remerciements vont aussi pour les membres de jury :

Mme **Bessi** de nous avoir honorés en présidante de jury.

Mme **ATI** pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.

Pour nous avoir rependue présent à notre soutenance et faire l'honneur de juger ce modeste travail.

A nos parents pour tout la soutien et l'encouragement.

Nos remerciements Mr **BELLAL** (directeur de laboratoire) et les ingénieurs du laboratoire physico-chimique moléculaire et macromoléculaire de l'université USDB 1 pour leur pour tout.

Nos remerciements vont aussi à tous les enseignants du département de chimie de la faculté des sciences de Saad Dahlab Blida 01.

Les étudiants de notre promotion chimie appliqué 2019/2020.

**Un grand merci à tous**



## Dédicace

*Je dédie ce travail*

*A ma chère mère, À mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et de tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles.*

*À mon père qui nous a quitté voilà 7 ans, tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour ces sacrifices et encouragement Que Dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*A mes chères sœurs : Nesrine, Imen et Ryma.*

*A mon cher frère : Abdelaziz.*

*A ma nièce : Amira.*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A ma chère partenaire Meriem qui partager avec moi des moments de joies et de faiblesses et toute sa chère famille.*

*A mes amies : Aya, Chahrazed et Marwa.*

*A Ma chère cousine Marwa.*

*A tous ceux qui me sont chères, A tous ceux qui nous aiment, A tous ceux que j'aime.*

*khouloud*



## *Dédicace*

*Je dédie mon diplôme*

*À mon cher père, que Dieu le préserve, et à celle qui a fait le paradis sous ses pieds, ma chère mère, que Dieu prolonge sa vie, merci pour leurs efforts et leurs sacrifices durant toute ma vie, et leur encouragement et soutiens, jusqu'à à l'aboutissement de ce travail.*

*A mes chers frères: Sid Ahmed, Sid Ali et à mes chères sœurs: Widad, Nourhane, et à tous les membres de ma famille, pour tout le soutien.*

*À ma chère partenaire Khouloud qui a partagé mes joies et ma tristesse avec moi dans ce voyage, et sa famille.*

*A mes chers amis Aya, Maroua et tous mes camarades de promo, avec qui j'ai partagé les meilleurs jours de ma vie.*

*A tous mes professeurs qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours académique de la Faculté des Sciences de l'Université de Saad DAHLAB.*

*Meriem*

# Sommaire

---

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

## **I.Partie théorique**

### **Chapitre 1 : Pouvoir antioxydant**

I.1.1 Radicaux libre : .....	2
I.1.1.1 Types des radicaux libres : .....	2
I.1.1.1.1 Espèce reactive d'oxygene (ERO) : .....	3
I.1.1.1.2 Espèce reactive d'azote (RNS): .....	4
I.1.2 Sources de production des radicaux libres : .....	5
I.1.3 Stress oxydatif : .....	5
I.1.4 Dommages causés par les radicaux libres : .....	6
I.1.5 Activité antioxydant : .....	6
I.1.6 Antioxydants : .....	7
I.1.7 Classifications des antioxydants : .....	7
I.1.7.1 Antioxydants naturels : .....	7
I.1.7.1.1 Les fruits et légumes : .....	8
I.1.7.1.2 Les oligo-éléments : .....	8
I.1.7.2 Antioxydants synthétiques : .....	8
I.1.8 Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydants : .....	8

### **Chapitre 2 : La méthode quantique DFT**

I.2.1 Introduction : .....	10
I.2.2 La chimie quantique : .....	10
I.2.2.1 Les Méthodes quantiques : .....	10
I.2.2.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité : .....	11
I.2.2.3 Logiciels utilisés : .....	11

# Sommaire

---

I.2.2.4 Méthode de calcul : .....	12
I.2.2.4.1 Type d'emploi : .....	13
I.2.2.4.2 Bases et fonctionnelles : .....	13
I.2.2.4.3 Descripteurs et indices de réactivité issus de la DFT conceptuelle : .....	14
I.2.3 La relation entre l'activité antioxydant et la théorie de DFT : .....	16
I.2.3.1 Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques : .....	16

## **I. Partie expérimental**

### **Chapitre 1 : Matériels et méthodes**

II.1 Lieux d'expérimentation : .....	18
II.1.1 Appareillage et produits : .....	18
II.1.1.1 Appareils : .....	18
II.1.1.2 Réactifs chimiques : .....	18
II.1.2 Méthodes : .....	19
II.1.2.1 Activité antioxydant des composés volatils : .....	19
II.1.2.2 Etude théorique des composés phénoliques par la méthode de DFT : .....	24

### **Chapitre 2 : Résultats et discussions 1**

II.2.1 Introduction : .....	25
II.2.2 Principe de la méthode du piégeage du radical libre DPPH : .....	27
II.2.3 Conclusion : .....	42

### **Chapitre 3 : Résultats et discussions 2**

II.3.1 Introduction : .....	43
II.3.2 Etudes structurales des composés phénoliques : .....	43
II.3.3 Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante : .....	43
II.3.3.1 Relation activité antioxydant et les descripteurs globaux : .....	43
II.3.3.2 Mécanisme de l'activité antioxydante : .....	45
II.3.3.3 Relation activité antioxydant et les valeurs de la BDE. ....	50
<b>Conclusion général :</b> .....	<b>52</b>

## **Références**

## **Annexes**

## Résumé

---

L'objectif de cette étude est l'utilisation de la méthode DFT pour trouver une relation entre la structure chimique des composés volatils purs de l'huile essentielle et leur activité de piégeage du radical libre DPPH. Ces composés sont :  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, Camphène, Limonène, Ocimène, p-cymène de la famille des hydrocarbures non oxygénés ; camphor, menthol, eugényl acétate de la famille des hydrocarbures oxygénés non phénoliques et quatre des hydrocarbures phénoliques (carvacrol, guaiacol, 2-naphtol, thymol). Expérimentalement, Ces derniers ont montré un bon pouvoir piégeur par rapport aux autres composés. Toutefois, leurs activités restent inférieures à celles des antioxydants de références (BHA, BHT, Vit C) testés dans les mêmes conditions.

Pour la corrélation théorique, seuls les composés phénoliques ont été étudiés. De plus, BHA, BHT et le menthol ont été pris comme référence. Les résultats obtenus montrent que les valeurs de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H (BDE-OH), calculées au niveau de la théorie DFT (fonctionnelle hybride B3LYP) et la base standard 6-311+G en phase gazeuse, sont en bon accord avec l'ordre du pouvoir antioxydant. Cela confirme que le mécanisme HAT est le plus favorable pour les composés phénoliques.

**Mots clés** : antioxydant, DPPH, phenol, DFT, BDE.

## Abstract

---

The aim of this research is the use of the DFT method to find a relationship between the chemical structure of the pure volatile components of the essential oils and their activities trapped from the free radical DPPH. These components are  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, Camphène, Limonène, Ocimène, p-cymène from the non-oxygenated hydrocarbons family; camphor, menthol, eugényl acetate from the non-phenolic oxygenated hydrocarbons family and the four phenolic hydrocarbons (carvacrol, guaiacol, 2-naphtol, thymol). Experimentally; these latter had revealed a good activity comparing to other components. Nevertheless; their activities remain inferior to those antioxidants references (BHA, BHT, Vit C) experimented under the same circumstances.

For the theoretical correlation; only the phenolic components which have been examined. Besides, BHA, BHT and the menthol have considered as a reference. The obtained results illustrate the bond dissociation enthalpy values O-H (BDE-OH) which is calculated through the DFT theory (functional hybrid B3LYP) and the standard base 6-311G+ in a gas phase are in a good agreement with the antioxidant power order. This affirms that the HAT mechanism is the most suitable for the phenolic components.

**Key words:** antioxidant, DPPH, phenol, DFT, BDE.



الهدف من هذه الدراسة هو استخدام طريقة DFT لإيجاد علاقة بين الهيكل الكيميائي للمركبات المتطايرة النقية في الزيت العطري ونشاط تفكيك الجذور الحرة DPPH. هذه المركبات هي :  $\alpha$ -pinene،  $\beta$ -pinene، Camphène، Limonène، Ocimene، p-cymene، من عائلة الهيدروكربونات غير المؤكسجة : camphor، acétate، menthol eugényl، من عائلة الهيدروكربونات المؤكسدة غير الفينولية و أربعة من الهيدروكربونات الفينولية (carvacrol، guaiacol، 2-naphtol، thymol). من الناحية التجريبية، أظهر الأخير قوة محاصرة جيدة مقارنة بالمركبات الأخرى. ومع ذلك، تظل أنشطتهم أقل من أنشطة مضادات الأكسدة المرجعية، BHT، (BHA فيتامين C) التي تم اختبارها في نفس الظروف.

من أجل الارتباط النظري، تم دراسة المركبات الفينولية فقط. بالإضافة إلى ذلك، تم أخذ BHA و BHT و menthol كمعيار. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن قيم المحتوى الحراري لتفكك رابطة OH (BDE-OH)، المحسوبة على مستوى نظرية DFT (هجين وظيفي B3LYP) والقاعدة القياسية -6+G311 في الطور الغازي، في اتفاق جيد مع ترتيب قوة مضادات الأكسدة. هذا يؤكد أن آلية HAT هي الأكثر ملاءمة للمركبات الفينولية.

الكلمات المفتاحية: مضادات الأكسدة، DPPH، الفينول، DFT، BDE.

## Liste des abréviations :

**Abs** : absorbance.

**ABTS** : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

**ADN** :acide désoxyribonucléique.

**ATP** : adénosine triphosphate.

**BDE** : bande dissociation enthalpie.

**BHA** : butyle hydroxyle anisol.

**BHT** :hydroxytoluènebutyle.

**B3LYP** :becke 3 lee-yang-parr.

**C** : concentration.

**DPPH** :(2,2'-diphenyle-1-picryl hydrazyl).

**DFT** : théorie de la fonctionnelle de la densité.

**eV** : electronvolt.

**FRAP** : pouvoir réducteur du fer.

**EA** :L'affinité électronique.

**ERO** : espèces réactives de l'Oxygène.

**ERN** : espèces réactives de l'azote.

**ETE** : Enthalpie de transfert d'électron.

**HAT** : transfert d'atome d'hydrogène.

**HOMO**:la plus haute orbitale moléculaire occupée.

**IC<sub>50</sub>** : concentration inhibitrice de 50%.

**IP** : Potentiel d'ionisation.

**LUMO**:la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

**mg** :milligramme.

**ml** :millilitre.

**MOPAC** :Paquet orbital moléculaire

**NADPH** : lenicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**nm** :nanomètre.

**NOS** : les nitroso synthases.

**OM** : orbitale moléculaire.

**ORAC** :capacité d'absorption des radicaux oxygène.

**PDE** : l'enthalpie de dissociation du proton.

**PM3** : méthode semi-empirique.

**RNS** : espèces réactives de l'azote.

**ROS** :les espèces réactives de l'oxygène.

**SCF** :champ auto-cohérent.

**SET-PT**:transfert d'électrons unique suivi d'un transfert de protons.

**SOD**: La SuperoxydeDismutase.

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

**TCNE** :Tétracycloéthylène.

**u.a** : unité atomique.

**UHF** :ultra haute fréquence.

**UV** :ultra-violet.

**V** : volume.

**ul** : microlitre.

**%** : pourcentage.

**$\chi$**  :Électronégativité.

**$\mu$**  :Potentiel chimique.

**$\eta$**  :La dureté.

**S** : La mollesse.

**w** :Indice électrophile globale.

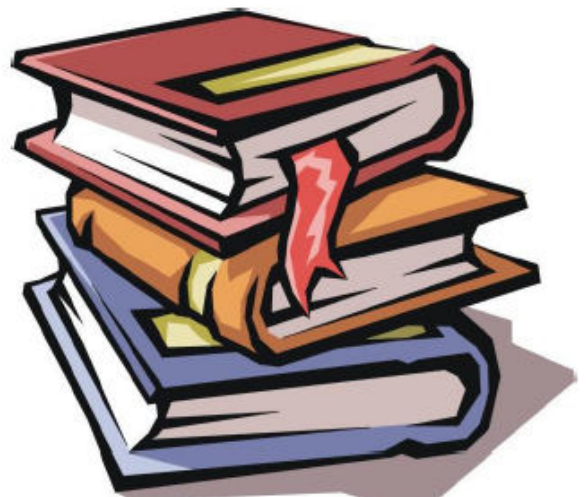
## Liste des figures

<b>Figure I.1.1:</b> formation des radicaux libre [8].....	2
<b>Figure I.1.2 :</b> origine des radicaux libre [21]. .....	5
<b>Figure I.1.3 :</b> Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant [25]. .....	7
<b>Figure I.2.1:</b> organigramme explicatifs des deux logiciels utilisés[45] .....	12
<b>Figure I.2.2:</b> illustration des différentes option des calculs retrouver dans le logiciel gaussview5 [47]. .....	13
<b>Figure II.1.1:</b> la dégradation de la coloration violette du mélange DPPH, carvacrol dans l'éthanol. ....	19
<b>Figure II.1.2 :</b> Organigramme du mode opératoire suivi lors du test du piégeage du radical libre DPPH. ....	20
<b>Figure II.2.1:</b> la réduction du radical libre DPPH.....	27
<b>Figure II.2.2 :</b> la variation de l'activité de piégeages du radical libre DPPH en fonction de la variation de concentration des différentes substances naturelles étudiées. ....	32
<b>Figure II.2.3 :</b> Variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de la variation de la concentration des antioxydants de référence .....	34
<b>Figure II.2.4 :</b> Courbes de tendance linéaire de la variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de $\ln [C]$ des composés étudiés.....	36
<b>Figure II.2.5 :</b> les formes limites du radical 2-naphtoxy en (a) et du phénoxy en (b). ....	40
<b>Figure II.3.1:</b> structures des composés phénoliques .....	48
<b>Figure II.3.2 :</b> la différence de structure des deux composés thymol et menthol .....	49
<b>Figure II.3.3 :</b> la différence de l'emplacement du groupement -OH dans le cycle phényle du Carvacrol et thymol .....	49
<b>Figure II.3.4 :</b> Différence de la position du groupement -OH dans le cycle naphtalinique de 1-naphtol et 2-naphtol.....	50
<b>Figure II.3.5 :</b> courbe de corrélation entre BDE et IC50 des composés étudiés.....	51

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1.1</b> : Explication et réaction chimiques des espèces réactive d'oxygène (ERO). ....	3
<b>Tableau I.1.2</b> : Explications et réactions chimiques des espèces réactives d'azote (RNS) : ....	4
<b>Tableau I.1.3</b> : Quelques tests antioxydants in vitro chimiques [33]. ....	10
<b>Tableau II.1.1</b> : familles et nom UICPA des réactifs chimiques utilisés au cours de notre expérimentation .....	18
<b>Tableau II.1.2</b> : concentration de la solution mère, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon. ....	21
<b>Tableau II.1.3</b> : Concentration des solutions antioxydants des références, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon. ....	23
<b>Tableau II.2.1</b> : Classes chimiques, structure, formule brute et masse molaire des composés volatiles étudiés. ....	26
<b>Tableau II.2.2</b> : Absorbance à 517nm et l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml]. ....	28
<b>Tableau II.2.3</b> : Absorbance et activité antioxydante des antioxydants de références en fonction de la concentration [mg/ml]. ....	33
<b>Tableau II.2.4</b> : les coefficients de corrélation, les coefficients de détermination et les équations linéaires des composés étudiés, et leurs familles. ....	36
<b>Tableau II.2.5</b> : valeurs d'EC <sub>50</sub> des composés étudiés et celles données dans la littérature. ....	37
<b>Tableau II.3.1</b> : les descripteurs globaux chimiques et indices des composés étudiés : ....	44
<b>Tableau II.3.2</b> : Valeurs des enthalpies de la molécule neutre $H$ (ArOH), enthalpie du radical $H$ (ArO <sup>•</sup> ), l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène des composés étudiés en unités atomiques (u.a) et en kilo calories par mole (kcal/mol): ....	46
<b>Tableau II.3.3</b> : Variation des valeurs de la BDE des composés étudiées en fonction des changements de méthodes, de la base de calcul ou du solvant. ....	47
<b>Tableau II.3.4</b> : Effets du substituant en (ortho, méta ou para) sur la variation de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H ( $BDE$ ). ....	50
<b>Tableau II.3.5</b> : Valeurs de la BDE des composés étudiés et leurs EC <sub>50</sub> correspondantes : ..	51

# PARTE BIBLIOGRAPHIQUE: I



# Introduction

Depuis l'antiquité, les plantes ont toujours été une source importante de plusieurs composés naturels[1], exploitées dans le domaine cosmétique, pharmaceutique et médicinal. Parmi ces métabolites : les alcaloïdes, les polyphénols les flavonoïdes et les huiles essentielles. Ces derniers, sont connues pour leurs nombreuses activités biologiques, parmi lesquelles : leurs actions antioxydantes[2], anti- inflammatoires[3], anticancéreuses[4]et antimicrobienne[5].

Aujourd'hui la recherche de nouvelles molécules bioactives naturelles ou synthétiques est devenue le but de plusieurs chercheurs dans le monde surtout avec l'émergence dudomaine de l'informatique chimique (la Chemoinformatique)[6]. Ainsi, des méthodes ont été développées pour constituer des bases de données sur les composés chimiques et leurs interactions. Cela dans le but de prédire les propriétés physiques, chimiques et biologiques de nouveaux composés et matériaux.

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 volatils de l'huile essentielle et leur activité biologique. Pour cela, nous mesurerons l'activité antioxydante de treize composés purs volatils par la méthode de piégeage du radical libre DPPH. Ensuite, en utilisant la méthode quantique DFT, par essayer de trouver la relation entre la structure de ces composés et cette activité.

Ce travail sera réparti en trois parties :

La première partie sera réservée à l'étude théorique. Elle comportera deux chapitres.

Le premier, contiendra des rappelles sur les radicaux libres, les antioxydants, l'activité antioxydante, les méthodes d'évaluation des propriétés anti-radicalaires.

Le deuxième chapitre comporte des définitions des méthodes théoriques de fonctionnelles de la densité, les logiciels utilisés et les descripteurs chimiques.

La seconde partie décrira le matériel et les produits utilisés. Aussi, elle résume les démarches méthodologiques suivies.

Dans la dernière partie, nous rapporterons et discuterons les résultats obtenus que ce soit expérimentalement ou théoriquement.

Nous terminons par une conclusion générale.

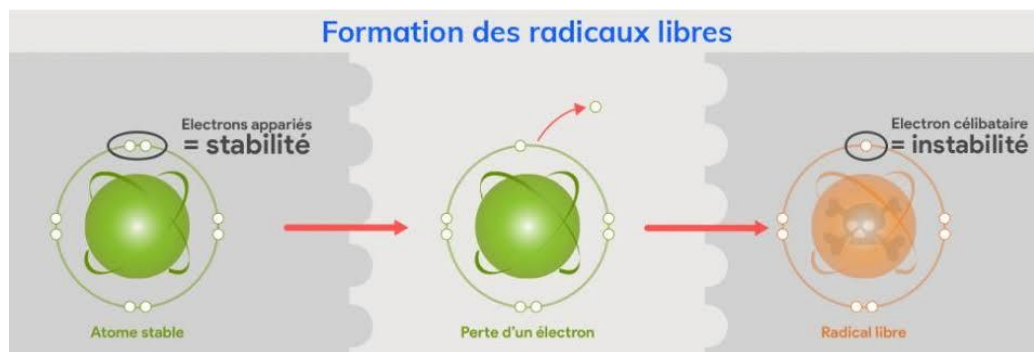


# Chapitre 1 :

## Pouvoir antioxydant

### **I.1.1 Radicaux libre :**

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules ou ion portant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche périphérique (externe). Ceci est illustré dans la Figure I.1.1, Cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé [7]. Dans le cas des réactions d'oxydation, il arrive qu'un atome perde ou gagne un électron, rendant un de ses électrons « célibataire », il devient ainsi instable.



**Figure I.1.1:** formation des radicaux libre[8].

Ainsi, pour récupérer l'électron de particules voisines, transformant celles-ci en radicaux libres à leur tour dans une réaction en chaîne qui leur manque, ils agressent tout ce qu'ils trouvent sur leur chemin : cellules, globules, protéines, microbes, etc. Ces fameux radicaux libres agressent nos cellules en se combinant à elles. A plus grande échelle, ils attaquent notre peau, nos organes et notre ADN et seraient responsables du vieillissement de notre organisme, de l'affaiblissement de notre système immunitaire et d'un certain nombre de maladies graves[9].

#### **I.1.1.1 Types des radicaux libres :**

Les espèces réactives d'oxygène et les espèces réactives d'azotes sont des termes génériques imprécis utilisés en biologie et en médecine, ils sont formés lors de la respiration mitochondriale. Ils décrivent plusieurs espèces, pouvant être radicalaires, chargées ou non.

**I.1.1.1.1 Espèce réactive d'oxygène (ERO):**

Parmi les espèces radicalaires les plus actives se trouvent les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des radicaux libres qui dérivent de la molécule d'oxygène, par addition d'un électron tels l'anion superoxyde et le radical hydroxyle ou non radicalaires tel le superoxyde d'hydrogène (tableau I.1.1) [10].

**Tableau I.1.1** : Explication et réaction chimiques des espèces réactive d'oxygène (ERO).

les espèces radicalaires	Explication et réaction
L'anion Superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ )	<p>Le radical superoxyde se forme sous l'action des mitochondries qui fabriquent, à partir de l'oxygène, l'énergie essentielle au bon fonctionnement de nos cellules. Pourtant, une partie de cet oxygène fuit sous la forme de ce radical C'est une molécule qui est excitée par l'activation chimique photosynthétique de l'oxygène. Une telle réaction est stimulée par des enzymes telles que la NADPH oxydase[11].</p> $NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^{++} + H^+ + 2O_2^{\bullet-}$ <p style="text-align: center;">NADPH oxydase</p>
Le Peroxyde D'hydrogène ( $H_2O_2$ )	<p>Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé n'est pas un radical mais une molécule, c'est-à-dire qu'il ne possède pas d'électron célibataire. C'est un intermédiaire réduit de l'oxygène, relativement peu toxique. Il est issu de la transformation du radical superoxyde par les enzymes antioxydantes SOD[12].</p> $2O_2^{\bullet-} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$ <p>Sous l'action d'une enzyme SOD</p>
Le Radical Hydroxyle ( $\bullet OH$ )	<p>Le soleil émet plusieurs types de rayons dont ceux appelés gamma. Si ces rayons ne sont pas arrêtés par la couche d'ozone, ils cassent les molécules d'eau du corps pour donner le radical hydroxyle. Les radicaux hydroxyles sont les ROS les plus toxiques. Leur durée de vie est limitée et par conséquent ils réagissent sur leur lieu de production. Ils s'attaquent particulièrement à l'ADN (support du code génétique), aux protéines et aux lipides[13].</p> $H_2O \rightarrow \bullet OH + e^-$
L'oxygène Singulet ( $O_2^1$ )	<p>Sous l'action des rayons ultraviolets, l'oxygène produit des espèces actives comme l'oxygène singulet. Cet oxygène singulet est à l'origine des rides mais aussi des cancers de la peau[14].</p> $^3O_2 \xrightarrow{h\nu} ^1O_2$
L'acide	Essentiellement produit par les myeloperoxydases (MPO)

Hypochloreux (HOCl)	leucocytaires à partir de peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) et catalyse l'oxydation à 2 électrons des ions Cl <sup>-</sup> pour former l'acide hypochloreux (HOCl)[15].  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HOCl}$
---------------------	---

### 1.1.1.1.2 L'espèce reactive d'azote (RNS):

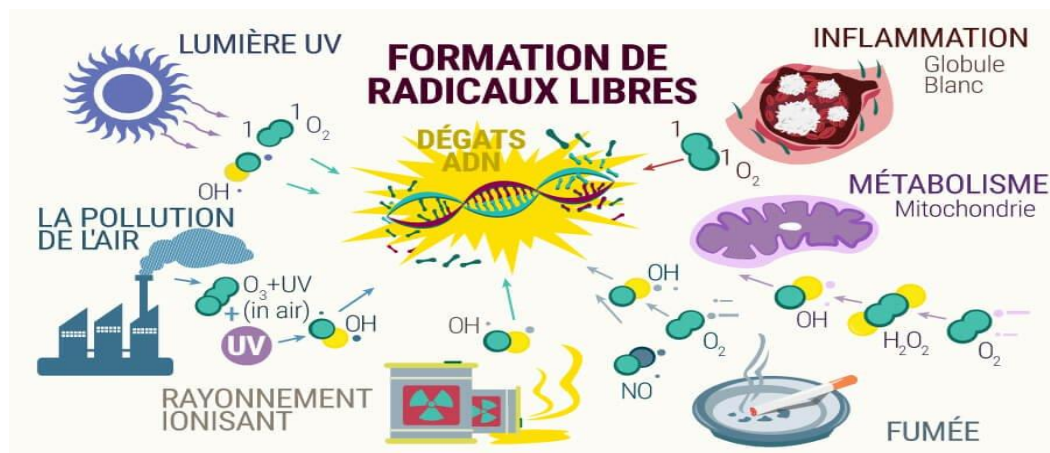
Les espèces réactives de l'azote (RNS) sont une famille parente des ROS puisque leurs voies de formation et leurs réactivités sont intrinsèquement liées. Le monoxyde d'azote est l'espèce centrale des RNS et ses dérivés sont également impliqués dans des processus physiopathologiques divers pouvant être, bénéfiques et/ou néfastes aux organismes[16]. L'explication et les réactions chimiques des espèces réactives d'azote sont regroupées dans le (tableau I.1.2).

**Tableau I.1.2 :** Explications et réactions chimiques des espèces réactives d'azote (RNS) :

Espèces radicalaires	Explication et réaction
L'oxyde Nitrique(NO)	<p>Il est synthétisé par l'oxydation de l'un des atomes N-terminaux de la L-arginine, cette réaction est catalysée par les nitrososynthases (NOS)[17].</p> <p>Sa faible réactivité permet à l'organisme de l'utiliser comme médiateur, en régulant certaines fonctions biologiques comme la dilatation des vaisseaux sanguins (agent vasodilatateur), la communication entre les neurones[18].</p> $\text{L-Arginine} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{NOS}} \text{L-Citrulline} + \text{NO}^\bullet$
L'anion peroxydinitrite (ONOO <sup>-</sup> )	<p>En même temps qu'ils fabriquent du superoxyde, les globules blancs libèrent des molécules contenant de l'azote.</p> <p>L'association donne naissance à un mutant (Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'anion superoxyde pour générer du peroxydinitrite) : le radical peroxydinitrite, qui s'attaque à la fois aux protéines et aux gènes, et impliqué dans l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives, les maladies de l'intestin[19].</p> $\text{NO}^\bullet + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{ONOO}^-$

### **I.1.2 Sources de production des radicaux libres :**

Les radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes, ceci est illustré dans la figure I.1.2. la pollution atmosphérique, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les radiations cosmiques, le métabolisme cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et les métaux toxiques (chrome, cuivre), Le métabolisme cellulaire et l'inflammation sont considérés comme les principales sources endogènes de radicaux libres, Une fois formés, ces radicaux libres réagissent avec les produits chimiques qui ont permis leur apparition et les convertissent à leur tour en radicaux libres. Une réaction en chaîne est ainsi initiée, qui souvent accroît les effets potentiels nuisibles des radicaux libres dans le corps [20].



**Figure I.1.2 :** origine des radicaux libre[21].

### **I.1.3 Stress oxydatif :**

Quand les cellules utilisent de l'oxygène pour produire de l'énergie, des radicaux libres peuvent être créés en parallèle avec la production d'ATP (adénosine triphosphate), au sein des mitochondries, mais cette voie n'est pas unique. Ses sous-produits sont généralement des types d'oxygène réactif (ROS) ou de l'azote (RNS) qui résultent des processus d'oxydation cellulaire. Ces types peuvent avoir un effet néfaste sur le métabolisme du corps lorsque leur concentration est trop élevée. Ainsi, à haute concentration, ils génèrent une condition appelée stress oxydatif. Lorsque ces molécules instables, tentent de s'associer à des éléments de nos propres cellules afin de se compléter, elles peuvent détruire des cellules saines. Très réactives vis à vis des protéines, lipides, hydrates de carbone et de l'ADN, elles peuvent causer un dommage irréversible. Car le stress oxydant contribue aux processus de vieillissement

cellulaire accéléré et au développement de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives, Alzheimer, Parkinson, les diabètes, le déclin des fonctions immunitaires, l'arthrite, la cataracte, les troubles articulaires. De plus, les déficits de nombreux ROS et RNS sont également très courts, notamment en entraînant une altération par rapport aux attaques virales ou bactériennes[22].

#### **I.1.4 Dommages causés par les radicaux libres :**

L'avancée des connaissances amène à distinguer de plus en plus de maladies dans lesquelles les réactions des radicaux libres sont impliquées. Ces " pathologies " par les radicaux libres peuvent être classées en trois groupes sont : une peroxydation des lipides, une oxydation des protéines, des mutations de l'ADN. Ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Les ROS initient également l'apoptose en activant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP).

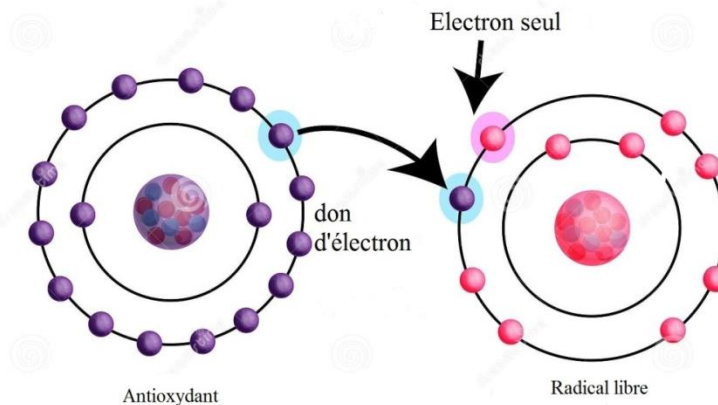
- Peroxydation de la membrane lipidique : Celle-ci a lieu quand les radicaux libres attaquent les membranes qui entourent et protègent les cellules du corps. Les radicaux libres déstabilisent les membranes accélérant la détérioration des cellules et des tissus.
- Formation de la liaison disulfure : Certaines oxydations produisent une liaison croisée des molécules de sulfure sur les protéines. Cela déstabilise la conformation et la structure de la protéine, détruisant ainsi ses fonctions métaboliques dans le corps.
- Altération de l'ADN : L'ADN peut aussi être attaqué par les radicaux hydroxyles pendant l'exposition d'un individu aux rayons électromagnétiques, ultraviolets et rayons X. Quand la structure de l'ADN est altérée par l'interaction d'un radical libre, des mutations peuvent apparaître et entraîner même la mort de la cellule[23].

#### **I.1.5 Activité antioxydant :**

L'activité antioxydant est définie comme étant l'habilité d'un composé (dit antioxydant) à inhiber la dégradation oxydative d'un substrat telle que la peroxydation des lipides et des protéines. Cet antioxydant a pour rôle d'empêcher les radicaux libres d'atteindre leurs cibles biologiques, d'où leur fonction de protecteur chimique.

### **I.1.6 Antioxydants :**

N'importe quelle substance qui, lorsqu'elle est présente à une concentration faible par rapport à un substrat oxydable, retarde de façon significative ou empêche l'oxydation dudit substrat, comme les lipides, les protéines, et les carbohydrates[24].



**Figure I.1.3 :** Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant[25].

Le corps humain est équipé d'un arsenal de défense par une variété d'antioxydants, qui sert de contrepois à l'effet des oxydants. Mais bien que le terme « antioxydant » soit fréquemment utilisé, il est difficilement définissable car il couvre un large nombre de molécules et des domaines très divers comme l'alimentation, l'industrie chimique, l'industrie pharmaceutique[26]. Les antioxydants sont aussi largement utilisés comme additifs dans les matières grasses et les huiles de l'industrie alimentaire, pour empêcher ou retarder l'altération des aliments. Le fait d'ajouter des ingrédients alimentaires contenant beaucoup d'antioxydants naturels peut améliorer à la fois la qualité et la valeur nutritionnelle des aliments [27].

### **I.1.7 Classifications des antioxydants :**

Il existe de nombreuses sources d'antioxydants tant fabriqué par l'organisme que ceux qui sont fournis par les aliments ou ceux de synthèse. Ils sont classés :

### **I.1.7.1 Antioxydants naturels :**

Les antioxydants naturels comprennent de nombreux éléments naturellement présents dans nos aliments tels que les fruits et légumes, les oligo-éléments et les plantes qui ont un effet combiné pour aider à protéger les cellules du corps contre l'effet des radicaux libres.

#### **I.1.7.1.1 Les fruits et légumes :**

Se concentrent sur les principaux antioxydants : vitamines C et E, bêta-carotène et autres caroténoïdes et polyphénols[28].

#### **I.1.7.1.2 Les oligo-éléments :**

Les oligo-éléments se définissent comme une classe de nutriments nécessaires, en quantité très faible, à la vie d'un organisme comme les deux oligoéléments le sélénium et le zinc[29].

### **I.1.7.2 Antioxydants synthétiques :**

Les antioxydants synthétiques, vu leur efficacité, leur faible coût et leur disponibilité, sont largement utilisés dans les aliments comme additifs dans le but de prévenir la rancidité. Plusieurs antioxydants synthétiques comme le BHA (L'hydroxyanisolebutylé), le TBHQ (La *tert*-butylhydroquinone), le BHT (L'hydroxytoluènebutylé), sont utilisés dans les cosmétiques et les huiles végétales[30].

En raison de l'instabilité des antioxydants naturels, de nombreux antioxydants synthétiques ont été utilisés pour stabiliser les graisses et les huiles (en particulier celles d'origine animale).

L'hydroxytoluène butyle BHT et l'hydroxyanisole butyle BHA qui sont des composés aromatiques utilisés comme additif alimentaire ainsi que dans les produits cosmétiques et d'hygiène, Leur utilisation dans les aliments pour les humains et les aliments pour les animaux soulève des soupçons de toxicité cancérigène, dysfonctionnelle et de perturbation endocrinienne. Cependant, ces composés sont utilisés depuis 1954 comme antioxydants dans les aliments destinés à la consommation humaine et peuvent être les plus utilisés aujourd'hui[31].



**I.1.8 Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydants :**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer l'activité antioxydant des aliments et des systèmes biologiques [32]. Seules les méthodes les plus utilisées, en particulier pour les tests in vitro chimiques, seront représentées dans le (tableau I.3) :

Tableau I.1.3 : Quelques tests antioxydants in vitro chimiques[33].

TEST	DPPH	ABTS ou TEAC	FRAP	ORAC
<b>Mécanisme réactionnels</b>	Transfert d'électron majoritaire	Transfert d'électron et de proton	Transfert d'électron	Transfert de proton
<b>Nature des molécules testées</b>	Hydrophiles et lipophiles	Hydrophiles et lipophiles	Hydrophiles	Hydrophiles et lipophiles
<b>Expression des résultats</b>	CI <sub>50</sub> et/ou en mg ou μmol équivalent trolox	CI <sub>50</sub> et/ou en mg ou μmol équivalent trolox	En mg ou μmol équivalent Fe <sup>2+</sup>	CI <sub>50</sub> et/ou en mg ou μmol équivalent trolox
<b>Avantages</b>	-Très facile à mettre en œuvre -Peu couteux	- très faciles à mettre en œuvre - cinétique de réaction très rapide - peu couteux	-très faciles à mettre en œuvre - peu couteux	- facile à mettre en œuvre - couteux (nécessité d'un fluorimètre) - utilisation d'un générateur de radicaux (ROO·)
<b>Inconvénients</b>	-encombrement stérique de molécules à hauts poids moléculaires Interférences possibles à 515 nm -forte dépendance au pH et au solvant -radical inexistant <i>in vitro</i>	-produits de dégradation antioxydants -radical inexistant <i>in vivo</i>	-pH utilisé non physiologique -interférences possibles à 595 nm -interférences avec composés possédant E° < 0,77 V	-mécanismes de génération des ROO· non physiologique -interférences possibles des protéines

Chapitre 2 :  
La méthode quantique  
DFT

### **I.2.1 Introduction :**

Le nombre d'études théoriques a fortement augmenté avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années[33][34], parce que dans de nombreux domaines de la chimie, la quantité de données et d'informations produites par la recherche ne peut être traitée et analysée, sauf par les méthodes assistées par ordinateur, ainsi ont été développées la chimie assistée par ordinateur, appelé Chemoinformatique ou (« Computational Chemistry » en anglais), ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimique, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique[35].

L'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention des modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale[36]. La prédiction de la réactivité et de la sélectivité d'un processus chimique est cruciale. Elle repose essentiellement sur deux modèles qualitatifs, le premier est la théorie des orbitales frontières tandis que le second est celui de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT conceptuelle [37].

### **I.2.2 La chimie quantique :**

La Chimie quantique est une branche de la chimie physique qui applique la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et calcul des propriétés structurales (géométries, fréquences de vibration, etc.), énergétiques (énergies de liaison, énergies d'excitation, etc.) et réactionnelles (barrières d'activation, liaisons chimiques, etc.) des molécules en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons[38].

#### **I.2.2.1 Les Méthodes quantiques :**

Les méthodes quantiques sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons. Les principales variantes sont :

- La méthode de Hückel.
- La méthode de champ auto cohérent (Self Consistent Field, SCF).

- La méthode basée sur la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT)[39].

### **I.2.2.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité :**

Les fonctionnelles DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) reposent sur une approche assez différente des méthodes du type SCF, ils sont fondés sur un théorème de Hohenberg et Kohn, un principe vibrationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique. Les calculs se basent sur le calcul des densités électroniques  $\rho(r)$  pour la détermination de l'énergie d'un système. La densité est calculée à partir d'un déterminant de Slater, ce qui nécessite une base d'orbitales atomiques. Des approximations sont nécessaires pour le calcul de l'énergie[40]. Dans les méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT), la corrélation électronique est incorporée implicitement (de façon moyenne). Les méthodes DFT ont montré leur efficacité pour le calcul de complexes de grande taille, comportant quelques centaines d'électrons. Ces méthodes donnent dans des temps de calculs relativement raisonnables des résultats assez corrects de mesures de plusieurs grandeurs physico-chimiques[41].

### **I.2.2.3 Logiciels utilisés :**

La chimio-informatique est utilisée pour la modélisation moléculaire grâce à certains logiciels comme des programmes sélectifs électroniques très populaires et largement utilisés, nous avons utilisés dans cette étude :

- **Gaussian :**

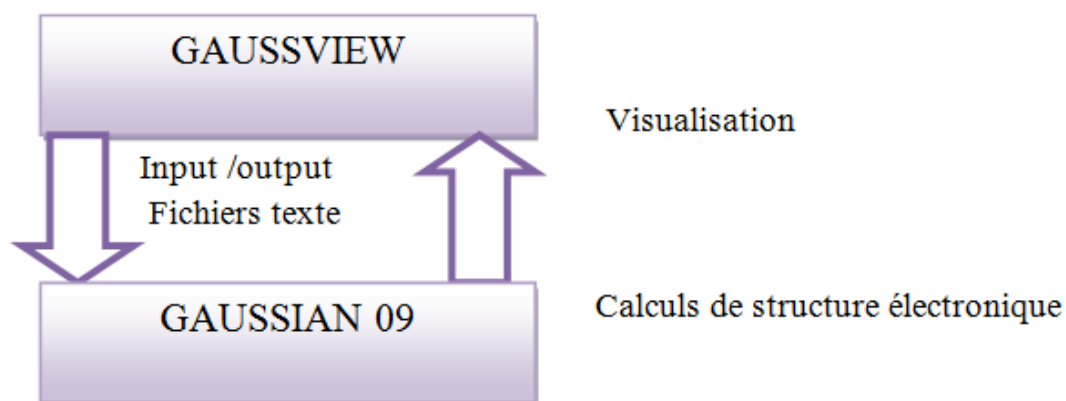
Gaussian est un logiciel de chimie numérique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70), Il a été depuis sans cesse mis à jour. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport à autre logiciels. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes ab initio comme Hartree-Fock et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT avec différentes bases et fonctionnelles.

Il se base sur les lois basiques de la mécanique quantique, Gaussian prédit de nombreuses propriétés électroniques et moléculaires d'atomes, de molécules et aussi de réactions chimiques. Ces propriétés sont principalement : les énergies, la structure et les

différents paramètres géométriques, les fréquences, les charges atomiques et les symétries des vibrations des systèmes moléculaires. Ce logiciel est utilisé pour étudier les molécules et les réactions dans une large gamme de conditions. Incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement (intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition)[42].

- **GaussView** :

GaussView est l'interface utilisateur graphique abordable et complète pour Gaussian dans l'environnement Windows, comme le montre dans la figure I.2.5. GaussView 5 rend l'utilisation de Gaussian 9 simple et directe. Il nous permet de construire des systèmes moléculaires rapidement et efficacement. Il peut être également utilisé pour configurer et exécuter des calculs gaussiens et visualiser une variété de résultats gaussiens. Ce logiciel permet comme tous logiciel de chimie quantique de donner toutes les propriétés électroniques et moléculaires d'une molécule ou composé quelconque (énergie, enthalpie de formation, moment dipolaire,...etc.) [43].



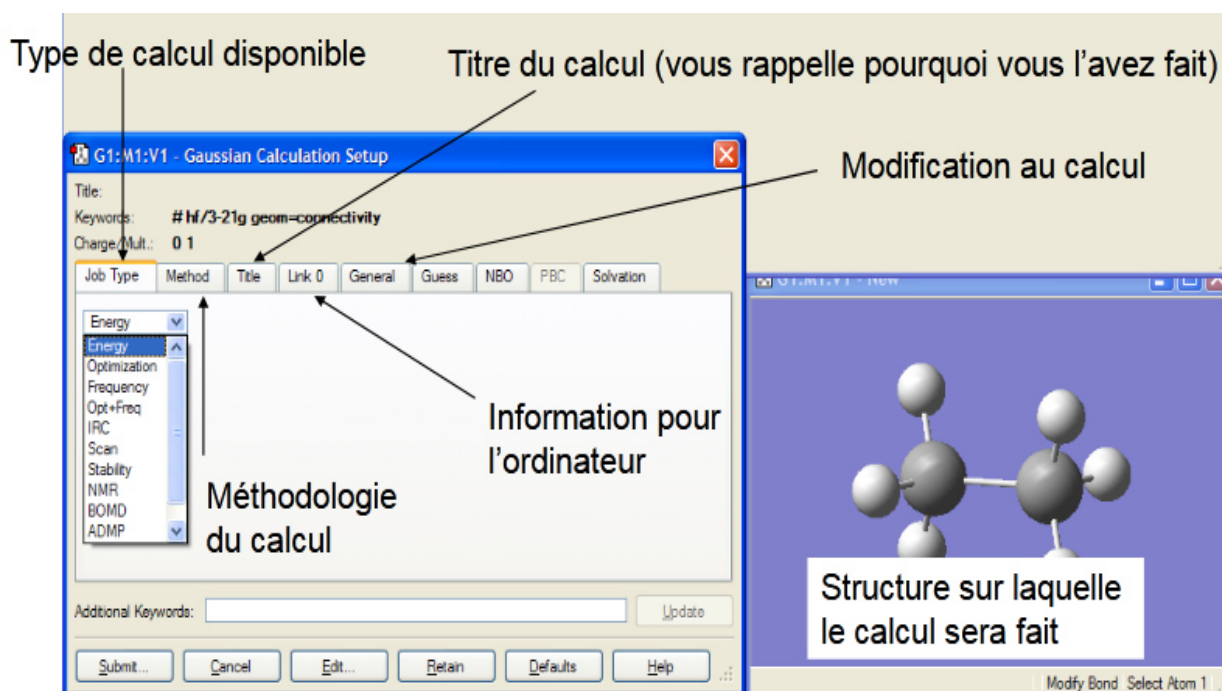
**Figure I.2.1:** organigramme explicatifs des deux logiciels utilisés[44]

#### **I.2.2.4 Méthode de calcul** :

Gaussian peut effectuer n'importe quel calcul souhaité à partir de l'interface GaussView en préparant et en envoyant "jobs". Pour cela, on doit définir et ajuster les paramètres de « job » et en précisant le type de calcul à effectuer (voir figure II.1). Cette spécification comporte trois éléments clés :

- Le type d'emploi.
- La méthode.

- L'ensemble de base et fonctionnelle[45].



**Figure I.2.2** : illustration des différentes options de calculs retrouvées dans le logiciel gaussview5 [46].

#### **I.2.2.4.1 Type d'emploi :**

Il existe plusieurs types d'emplois disponibles utilisés en gaussien tel que :

- **SP**: énergie ponctuelle.
- **Opt** : optimisation de la géométrie.
- **Freq** : Analyse fréquentielle et thermochimique.
- **Scan** : Balayage de surface d'énergie potentielle.
- **Polar**:Polarisabilités et hyperpolarisabilités.
- **Force** : Calcule des forces sur les noyaux.
- **Volume** : Calcule des volumes moléculaires[47].

#### **I.2.2.4.2 Bases et fonctionnelles :**

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale(VWN) et corrigée du

gradient de Lee, Yang et Parr. Les bases gaussiennes sont les combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il existe plusieurs fonctions comme, la base 6-311G est une Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de six gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement[48]. Les fonctionnelles hybrides comme B3LYP combiné à la base 6-31G\* conduisent à des barrière d'énergie potentielle en bon accord avec les résultats expérimentaux [49].

#### **I.2.2.4.3 Descripteurs et indices de réactivité issus de la DFT conceptuelle :**

Les deux orbitales frontières HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), dont le premier traduit le caractère électro donneur et le deuxième traduit le caractère électro accepteur de la molécule, Ils jouent un rôle fondamental dans l'interprétation qualitative de la réactivité chimique [50].

➤ **Electronégativité ( $\chi$ ) :**

On peut décrire l'électronégativité comme étant le dérivé de l'énergie par rapport à la densité électronique en un point quelconque de l'espace à potentiel externe constant [51]. Il existe plusieurs échelles d'électronégativité : Gordi Mulliken, Pauling, etc[50].

➤ **Potentiel chimique ( $\mu$ ) :**

Selon Parr le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique [52]. Le potentiel chimique mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule.

➤ **Potentiel d'ionisation (IP) :**

Est définie comme l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre au cation [53].

➤ **L'affinité électronique (EA) :**

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est-à-dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion. L'affinité électronique est l'énergie de l'orbitale LUMO avec un inversement de signe.

➤ **La dureté ( $\eta$ ) :**

La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au



transfert d'électron, Compte-tenu du lien qui existe entre dureté chimique et mollesse globale, plus la mollesse globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable.

➤ **La mollesse (S) :**

La mollesse globale S d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule[54].

➤ **Indice de nucléophilie globale (N) :**

L'indice de nucléophilie globale ne peut être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas de stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al, ont proposé que l'hypothèse selon laquelle une molécule faiblement électrophile est systématiquement fortement nucléophile ne soit vrai que pour des molécules simples. Aux valeurs élevées de nucléophilie correspondent des valeurs faibles de potentiel d'ionisation et inversement[52].

➤ **Indice électrophile globale ( $\omega$ ) :**

L'indice électrophile globale exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire [53].

➤ **Énergies de dissociation des liaisons :**

L'énergie de dissociation des liaisons BDE, ou est également appelé enthalpie de dissociation de liaison, est l'énergie nécessaire pour briser le bond et former deux fragments atomiques ou moléculaires, chacun avec un électron. Ainsi :

- Une liaison très stable a une grande énergie de dissociation de la liaison (plus d'énergie doit être ajoutée pour cliver la liaison).
- Une énergie de dissociation de liaison élevée signifie que la liaison (et la molécule) est de faible énergie et stable.
- Les énergies de liaison dépendent du nombre de liaisons entre les atomes. Même si les liaisons p sont plus faibles que les liaisons s, une double liaison, qui consiste en un s et p est une liaison plus forte qu'une simple liaison car il y a deux liaisons [54].

### **I.2.3 La relation entre l'activité antioxydant et la théorie de DFT :**

L'activité anti-oxydante d'un composé volatil dépend de sa capacité à résister à l'effet néfaste des radicaux libres. Il existe une relation étroite entre l'activité antioxydante et les propriétés structurales. Les études sur l'influence de l'effet substituant peuvent être utilisées pour synthétiser et sélectionner de nouveaux composés ayant une meilleure activité antioxydante.

#### **I.2.3.1 Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques :**

Jusqu'à présent, de multiples études se sont concentrées sur le nombre et la position des groupes hydroxyles par rapport à l'activité biologique des composés phénoliques[23][24]. Il existe plusieurs mécanismes pour l'action de piégeage des radicaux libres des antioxydants. Les mécanismes suivants sont largement acceptés [57]:

- 1) Le transfert d'un seul électron suivi du transfert de proton (SET-PT) se déroule en deux étapes consécutives :

La première est un transfert monoélectronique de l'antioxydant vers le radical libre conduisant à la formation d'un radical cation ( $\text{ArOH}\cdot+$ ). Cette réaction n'est en réalité que la première étape d'une succession d'équilibres acido-basiques et de transferts électroniques.

La deuxième est un transfert d'un proton ( $\text{H}^+$ ), ce qui conduit à la formation d'un flavonoïde radical ( $\text{ArO}\cdot$ ) suivie par la protonation du radical libre ( $\text{R}\cdot$ ). Bien que le potentiel d'ionisation (IP en Anglais) et l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) soient les paramètres énergétiques du SET-PT, l'IP, reste le facteur énergétique le plus significatif pour l'évaluation de l'activité anti radicalaire[58].

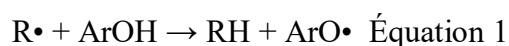
- 2) le mécanisme *SPLET* (Sequential Proton Loss Electron Transfer) est l'inverse du mécanisme (SET-PT) [59], se fait en deux étapes consécutives :

Dans la première étape, la perte du proton d'un groupement hydroxyle conduit à la formation d'un anion phénoxyde  $\text{ArO}^-$ .

Dans la deuxième étape, un transfert d'électron à partir de l'anion phénoxyde aux radicaux libres pour la formation d'un radical phénoxyde  $\text{ArO}\cdot$  et  $\text{XH}$ .

Le mécanisme SPLET est fortement favorisé dans des conditions alcalines (par exemple, pH élevé), ce qui peut faciliter la déprotonation des groupements OH dans la première étape[60].

3) le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) : ce mécanisme de réaction correspond au transfert d'un atome d'hydrogène, en une seule étape dans lequel le radical extrait l'hydrogène par clivage homolytique du groupe hydroxyle [61]. Les propriétés anti radicalaires des composés phénoliques (ArOH) sont liées à leur capacité de transférer leur atome H phénolique à un radical libre. De nombreux auteurs ont suggéré que l'enthalpie de dissociation homolytique de la liaison O-H (BDE-OH) (de l'acronyme anglais Bond Dissociation Enthalpy, BDE) est le descripteur principal de l'activité antioxydante. Une faible valeur de la BDE est généralement attribuée à une plus grande capacité de donner un atome d'hydrogène du groupe hydroxyle entraînant plus facilement une réaction de piégeage de radicaux libres. Le radical généré est un radical libre relativement stable. De l'autre côté, des approches basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permettent de calculer des valeurs précises de la BDE [62]. Pour les trois mécanismes mentionnés, le résultat final est le même, comme indique l'Equation 1 [58] :



PARTE  
EXPERIMENTAL : II

# Chapitre 1 :

## Matériels et Méthodes

## II.1 Lieux d'expérimentation :

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire physico-chimique moléculaire et macromoléculaire (LCPMM) de l'université de Saad Dahlab Blida.

### II.1.1 Appareillage et produits :

#### II.1.1.1 Appareils :

- Les spectres UV-visible des produits volatils réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible, JASCO, type v-630 à double faisceau
- Les différentes pesées de précision ont été faites en utilisant une balance analytique de marque PERKIN 550
- Les conformations les moins et plus stables des composés volatils et les énergies totales sont données par le logiciel gaussian 98 W
- Le traçage des molécules a été fait grâce au logiciel Gaussview 5.0

#### II.1.1.2 Réactifs chimiques :

L'ensemble des réactifs chimiques utilisés au cours de notre expérimentation est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II.1.1:** familles et nom UICPA des réactifs chimiques utilisés au cours de notre expérimentation

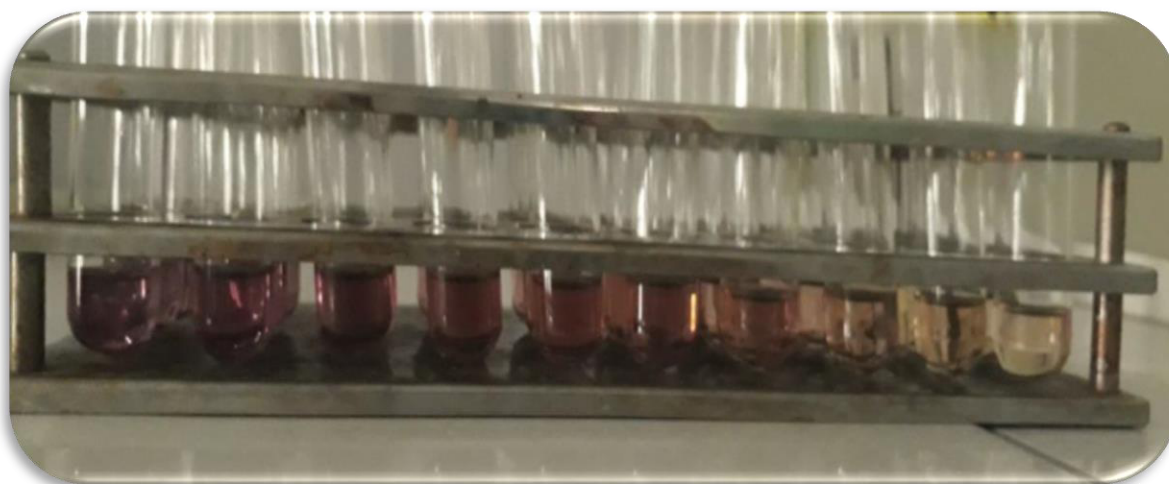
Famille	Réactifs chimiques	Nom UICPA
Hydrocarbures	$\alpha$ -pinène	triméthyl-2,6,6-bicyclo[3.1.1]hept-2-ène
	$\beta$ -pinène	6,6-diméthyl-2-méthylènebicyclo, heptane
	Camphène	2,2-diméthyl-3-méthylène-bicyclo, heptane
	Limonène	1-méthyl-4-prop-1-èn-2-yl-cyclohexène
	Ocimène	3,7-diméthyl-1,3,7-octatriène
	p-cymène	1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène
hydrocarbures oxygénés phénoliques	Carvacrol	2-méthyl-5-(propan-2-yl)phénol
	guaiacol	2-méthoxyphénol
	Thymol	5-méthyl-2-(propan-2-yl)-phénol
	2-naphtol	naphtalén-2-ol
hydrocarbures oxygénés non phénoliques	camphor	1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one
	menthol	(1R,2S,5R)-5-méthyl-2-(propan-2-yl)cyclohexanol

	eugényl acétate	(2-methoxy-4-prop-2-enylphenyl) acetate
<b>antioxydants de synthèse</b>	BHA	2,6-bis(1,1-diméthylethyl)-4-méthylphénol
	BHT	2-tert-Butyl-4-hydroxyanisole and 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole (mixture)
	Vitamine C	5R)-5-((1S)-1,2-dihydroxyéthyl))-3,4-dihydroxy-5-hydrofuran-2-one
Solvant	Ethanol ou	Ethanol
radical libre	DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

## II.1.2 Méthodes :

### II.1.2.1 Activité antioxydant des composés volatils :

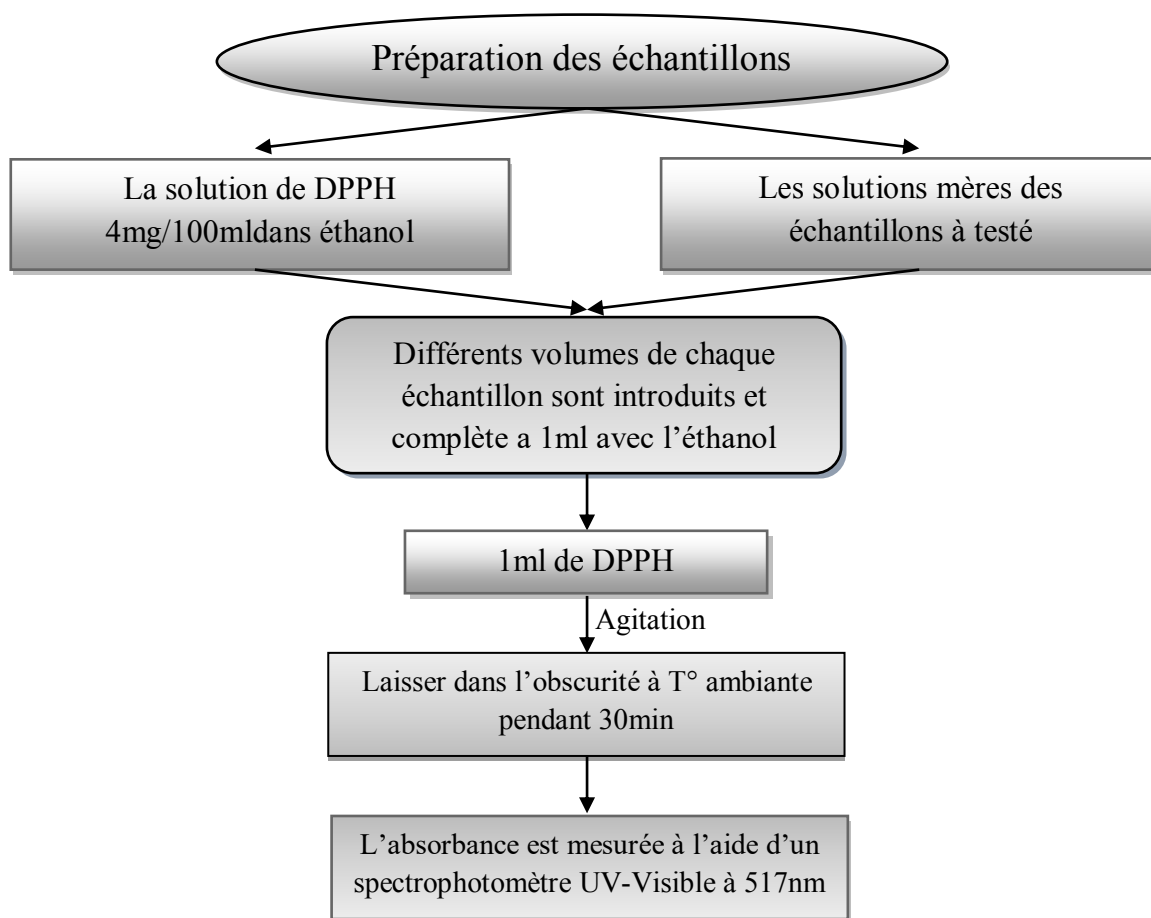
Pour étudier l'activité anti radicalaire des différents composés volatils, nous avons opté pour la méthode du piégeage du radical libre DPPH (1,1 Diphényl 2 Pycril Hydrazil). Cette méthode est choisie pour sa simplicité. Cette activité doit être comparée à celle des antioxydants de références, dans notre travail nous avons choisis la BHT, BHA et la vitamine C.



**Figure II.1.1:** la dégradation de la coloration violette du mélange DPPH, carvacrol dans l'éthanol.

Les solutions de nos échantillons sont préparées à des concentrations qui nous permettront d'évaluer la valeur d'IC 50, ces intervalles de concentrations ont été déterminés

grâce à des tests préliminaires effectués sur chaque échantillon. Le mode opératoire suivie est simplifié dans le schéma suivant :



**Figure II.1.2 :** Organigramme du mode opératoire suivi lors du test du piégeage du radical libre DPPH.

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

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

Soit :

$ABS_{\text{control}}$  : absorbance à la longueur d'onde de 517nm de la solution de DPPH dans l'éthanol.

$ABS_{\text{échantillon}}$  : absorbance à 517 nm de chaque échantillon

Les concentrations ainsi que les volumes de chaque échantillon sont donnés dans le tableau II.1.2. Les solutions d'antioxydants synthétiques de référence ont été préparées avec des concentrations et des volumes donnés dans tableau II.1.3.



**Tableau II.1.2:** concentration de la solution mère, différents volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon.

Composés	SM(mg/ml)	V( $\mu$ l)	[C] (mg/ml)
$\alpha$ -pinéne	500 (mg/ml)	0	0
		20	5
		50	12,5
		100	25
		150	37,5
		200	50
		300	75
		500	125
$\beta$ -pinéne	500 (mg/ml)	0	0
		20	5
		40	10
		80	20
		100	25
		150	37,5
		200	50
		300	75
		400	100
		500	125
		600	150
Camphor	500 (mg/ml)	0	0
		20	5
		40	10
		60	15
		100	25
		200	50
		300	75
		500	125
		600	150
Camphène	500 (mg/ml)	0	0
		20	5
		40	10
		80	20
		200	50
		300	75
		400	100
		500	125
		600	150
Carvacrol	10 (mg/ml)	0	0
		20	0,1

		40	0,2
		60	0,3
		80	0,4
		100	0,5
		120	0,6
		150	0,75
		200	1
eugenyl acétate	100 (mg/ml)	0	0
		20	1
		40	2
		60	3
		100	5
		200	10
		300	15
		500	25
Guaiacol	10 (mg/ml)	0	0
		2	0,01
		4	0,02
		5	0,025
		8	0,04
		10	0,05
		40	0,2
		60	0,3
		500	125
		700	175
		2-Naphtol	10 (mg/ml)
10	0,05		
15	0,075		
20	0,1		
40	0,2		
60	0,3		
80	0,4		
100	0,5		
120	0,6		
150	0,75		
200	1		
200	1		
Ociméne	500 (mg/ml)		
		20	5
		30	705
		40	10
		50	12,5

		75	18,75
		150	37,5
p-Cymène	0,2 (mg/ml)	0	0
		50	12,5
		100	25
		200	50
		300	75
		400	100
		500	125
		600	150
		700	175
		Thymol	10 (mg/ml)
20	0,1		
40	0,2		
100	0,5		
120	0,6		
150	0,75		
200	1		
500	2,5		

**Tableau II.1.3:** Concentration des solutions antioxydants des références, différentes volumes et concentrations des solutions testées de chaque échantillon.

Composés	SM(mg/ml)	V( $\mu$ l)	[C] (mg/ml)
BHA	0,2 (mg/ml)	0	0
		5	0,0005
		20	0,002
		60	0,006
		80	0,008
		200	0,02
		400	0,04
BHT	0,2 (mg/ml)	0	0
		5	0,0005
		20	0,002
		40	0,004
		80	0,008
		200	0,02
		300	0,03
		400	0,04
		500	0,05
Vitamine C	0,2 (mg/ml)	0	0
		5	0,0005
		10	0,001

		20	0,002
		40	0,004
		60	0,006
		80	0,008

### II.1.2.2 Etude théorique des composés phénoliques par la méthode de DFT :

Afin de trouver une relation entre la structure chimique des espèces étudiées et leurs activités antioxydantes, nous avons réalisé une étude quantique. Les composés concernés par cette étude sont le carvacrol, le thymol, le 2-naphtol et le BHT. Ce sont des composés phénoliques doués d'activité antioxydante intéressante par rapport aux autres produits étudiés.

L'évaluation de l'activité antioxydante par la chimie numérique nécessite l'utilisation de logiciels adéquats tels que le logiciel Gaussian 09. Ce dernier permet la détermination des descripteurs chimiques liés à la réaction de piégeage des radicaux libres. Ce travail se fait en deux étapes :

- 1) Réalisation de l'optimisation géométrique de chaque molécule par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) avec l'ensemble de fonction de corrélation B3LYP (la plus utilisée est celle proposée par Lee, Yang et Parr (LYP) et de base 6-311G+. Ceci permet de calculer les énergies des orbitales frontières HOMO (l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée) et LUMO (l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse) de la conformation la plus stable de chaque molécule, à partir de ces données théoriques, les propriétés chimiques seront calculées (moment dipolaire, potentiel d'ionisation, affinité électronique, potentiel chimique, électronégativité...etc.).
- 2) Calcul de l'énergie des conformations les plus stables des molécules étudiées optimisés par la même méthode DFT : B3LYP/6-311G+.
- 3) La fréquence est calculée avec la même méthode DFT : B3LYP/6-311G+ permet de déterminer les enthalpies des molécules étudiées à l'état fondamental et radicalaire et de déterminer les différentes BDE des molécules étudiées.

# Chapitre 2 :

## Résultats et discussions 1

## II.2.1 Introduction :

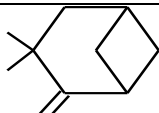

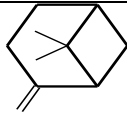
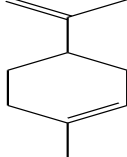
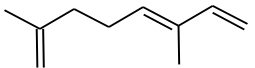
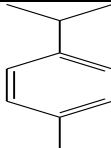
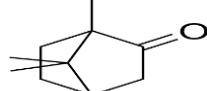
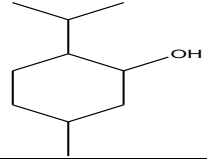
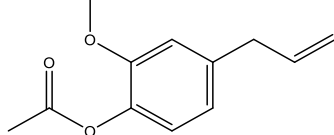
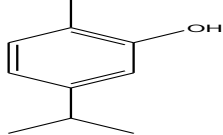
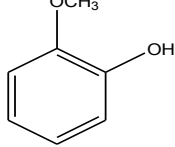
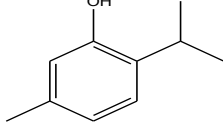
Les huiles essentielles résultent généralement, d'une distillation. Par ce biais, ce sont donc des substances très concentrées renfermant des molécules aromatiques très puissantes et volatiles. Ces molécules aromatiques, du fait de leurs structures, présentent de nombreuses activités biologiques (antimicrobienne, anti-inflammatoire, anticancéreuses, antioxydante).

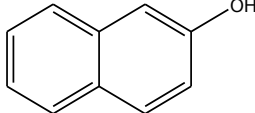
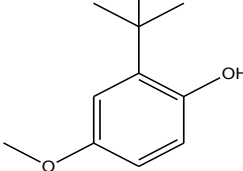
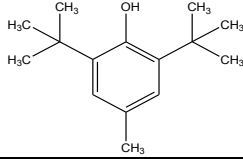
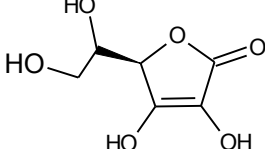
Dans ce travail, on s'intéresse à l'étude expérimentale de l'activité antioxydante, par la méthode du piégeage du radical libre DPPH, de quelques composés volatils purs (issue communément des huiles essentielles). Notre choix est porté sur : le carvacrol, le thymol, l'eugénol acétate, l'ocimène, 2-naphtol,  $\beta$ -pinène, ocimène,  $\alpha$ -pinène, p-cymène, camphor, camphène, limonène, menthol et guaiacol. Le BHT, BHA et la vitamine C seront utilisés comme des antioxydants de références. Le choix de ces composés est basé sur :

- La diversité de leurs classes chimiques (hydrocarbures, hydrocarbures oxygénés phénoliques ou non phénoliques).
- La similitude dans leurs structures chimiques, tel est le cas de ( $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, et camphène), (thymol et carvacrole).
- Leur grande disponibilité dans les plantes médicinales.

Le tableau II.2.1 regroupe l'ensemble des molécules étudiées, leurs structures chimiques, formules brutes, et leurs masses molaires.

**Tableau II.2.1** : Classes chimiques, structures, formules brutes et masses molaires des composés volatiles étudiés.

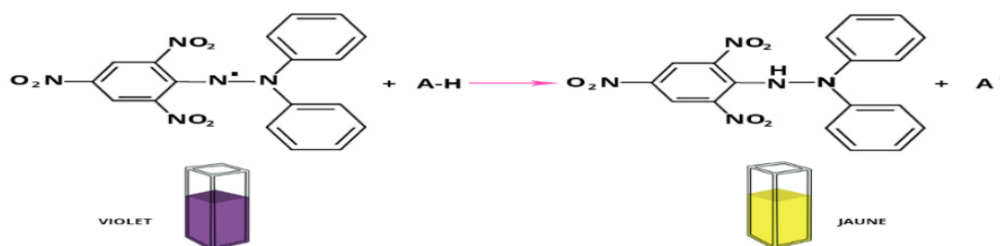
famille	composé	Structure	Formule brute	masse molaire g·mol <sup>-1</sup>
hydrocarbures	α-pinène		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,234
	β-pinène		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,234
	camphène		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,234
	limonène		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,243
	Ocimène		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,243
	p-cymène		C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	134,222
Hydrocarbures oxygénés non phénoliques	camphor		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152,2334
	menthol		C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O	156,2752
	Eugényl acétate		C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	206,24
Hydrocarbures oxygénés phénoliques	Carvacrol		C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	150,2176
	guaiacol		C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	150,22
	Thymol		C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	154,1372

	2-naphtol		$C_{10}H_8O$	144,1699
antioxydants de synthèses	BHA		$C_{11}H_{16}O_2$	180,2435
	BHT		$C_{15}H_{24}O$	220,3505
	VIT C		$C_6H_8O_6$	176,1241

## II.2.2 Principe de la méthode du piégeage du radical libre DPPH :

Le principe de cette méthode, tel qu'il est décrit par LE BOIS et coll, en 1958 [64], est basé sur la mesure de piégeage du radical libre DPPH en solution dans l'éthanol ou le méthanol. Ce radical possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. A cause de la délocalisation de cet électron sur trois cycles aromatiques, les molécules du radical ne forment pas des dimères. Cette délocalisation donne également lieu à la couleur violette foncé, caractérisé par une absorbance en solution d'éthanol centré à environ 517nm.

L'addition d'un antioxydant qui cède un atome d'hydrogène ou un électron libre conduit à la formation de la forme réduite DPPH-H avec une décoloration de la solution. Cette dernière est proportionnelle à la capacité antioxydant du produit étudié. Le suivi de la diminution de l'absorbance à 517 nm par la spectrophotométrie UV-VIS nous permet d'estimer l'activité du produit étudié. La figure II.2.1 donne la réaction de réduction du DPPH.



**Figure II.2.1:** la réduction du radical libre DPPH



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 II.2.2.

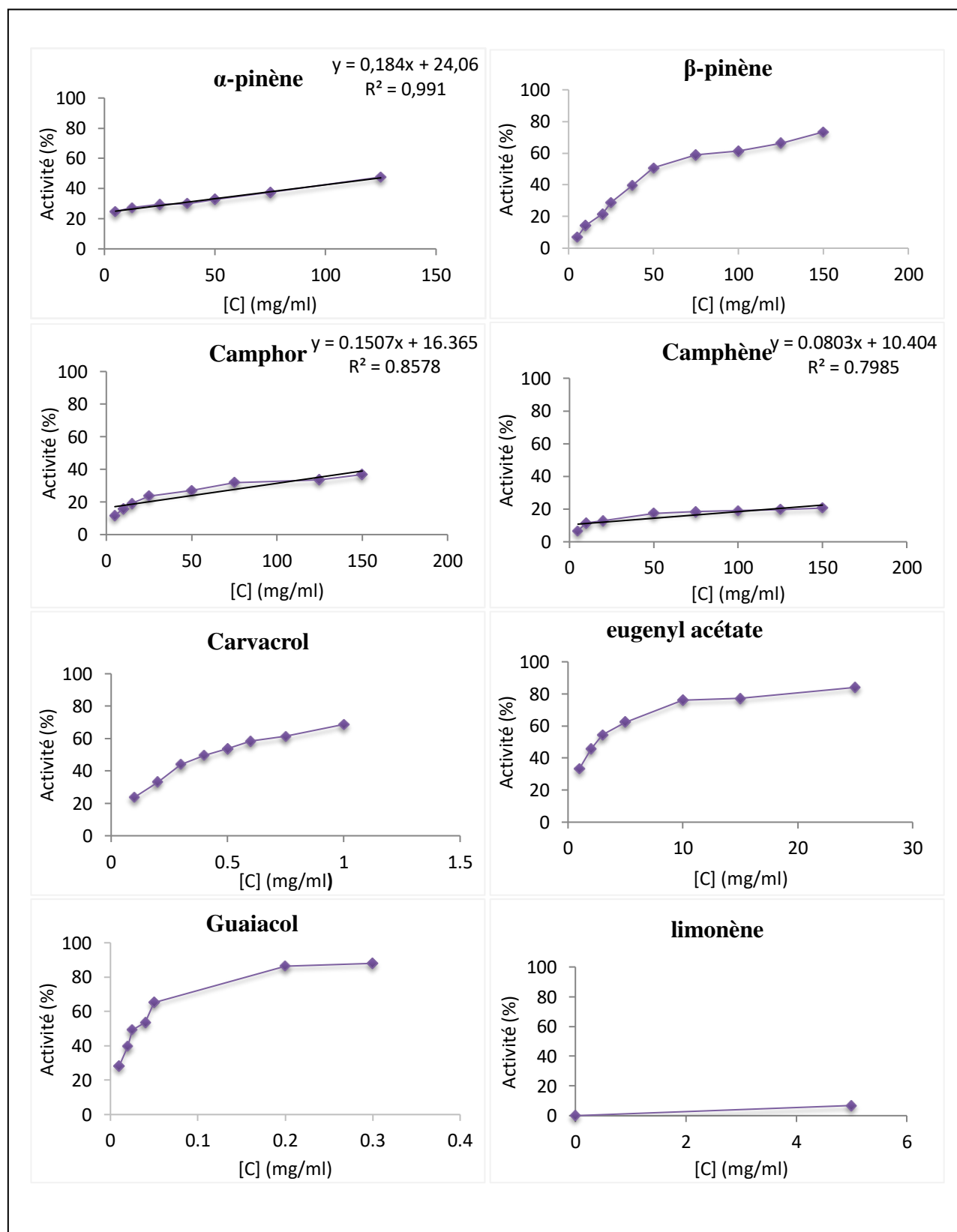
**Tableau II.2.2:** Absorbance à 517nm et l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés en fonction de la concentration [mg/ml].

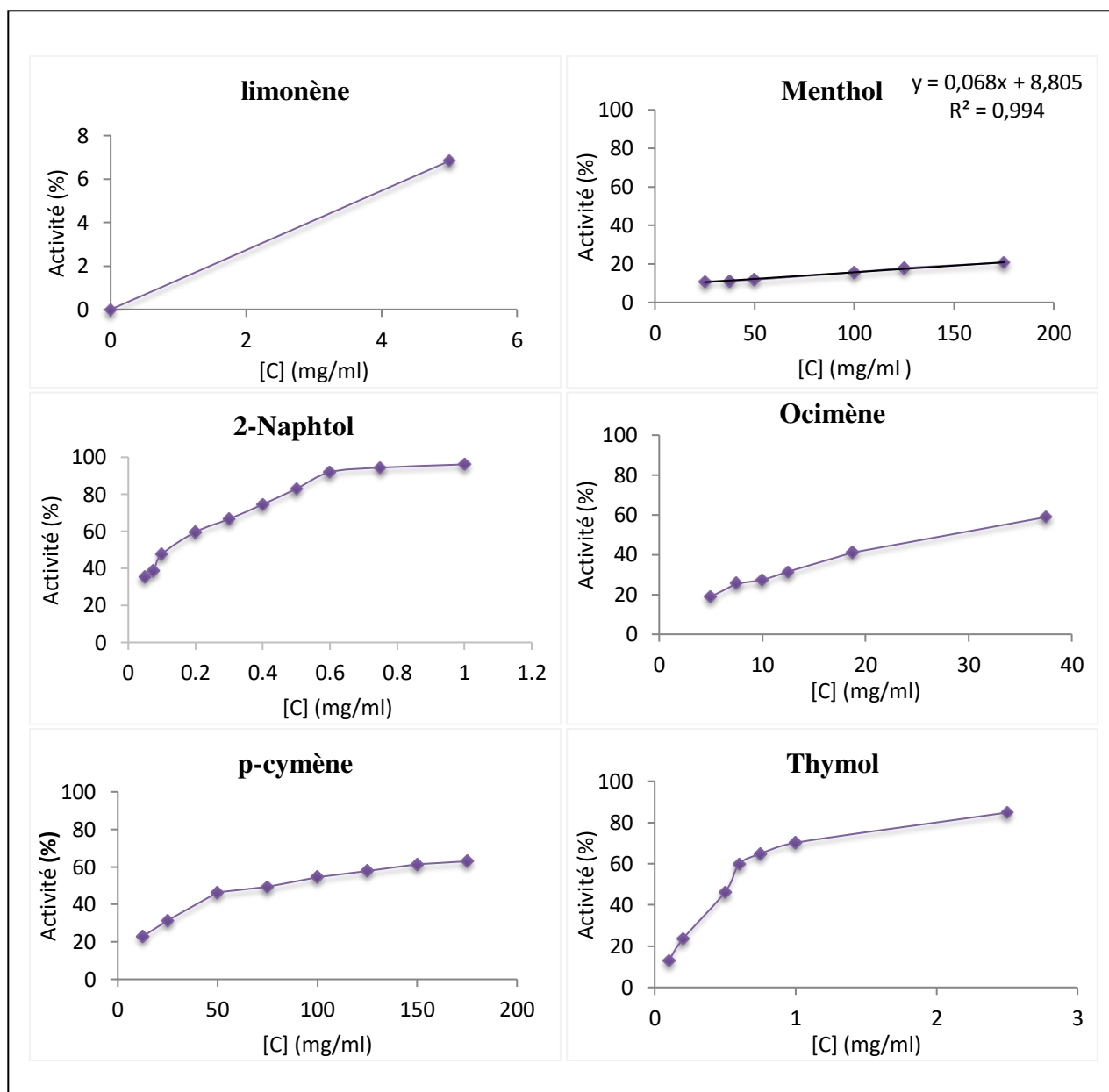
Composés	[C] (mg/ml)	Abs a 517 nm	Activité (%)
$\alpha$ -pinène	0	0,596	0
	5	0,449	24,72
	12,5	0,434	27,24
	25	0,421	29,42
	37,5	0,417	29,98
	50	0,400	32,83
	75	0,373	37,42
	125	0,312	47,60
$\beta$ -pinène	0	0,61	0
	5	0,568	6,89
	10	0,523	14,26
	20	0,479	21,53
	25	0,434	28,85
	37,5	0,369	39,56
	50	0,301	50,66
	75	0,251	58,80
	100	0,236	61,26
	125	0,205	66,34
	150	0,162	73,39
Camphor	0	0,6	0
	5	0,53	11,67
	10	0,505	15,83
	15	0,486	19
	25	0,458	23,67
	50	0,438	27
	75	0,409	31,83
	125	0,398	33,67
	150	0,379	36,83
Camphène	0	0,592	0
	5	0,552	6,76
	10	0,525	11,32
	20	0,516	12,84
	50	0,489	17,4
	75	0,483	18,41

	100	0,479	19,09
	125	0,475	19,76
	150	0,47	20,61
Carvacrol	0	0,598	0
	0,1	0,456	23,75
	0,2	0,4	33,11
	0,3	0,335	43,98
	0,4	0,301	49,67
	0,5	0,277	53,68
	0,6	0,249	58,36
	0,75	0,231	61,37
	1	0,187	68,73
eugenyl acétate	0	0,658	0
	1	0,438	33,43
	2	0,358	45,59
	3	0,3	54,41
	5	0,248	62,31
	10	0,157	76,14
	15	0,15	77,20
	25	0,105	84,04
Guaiacol	0	0,592	0
	0,01	0,425	28,21
	0,02	0,356	39,86
	0,025	0,3	49,32
	0,04	0,275	53,55
	0,05	0,206	65,20
	0,2	0,08	86,49
	0,3	0,071	88,01
Limonène	0	0,6	0
	5	0,562	6,83
Menthol	0	0,661	0
	25	0,589	10,89
	37,5	0,587	11,20
	50	0,582	11,95
	100	0,559	15,54
	125	0,543	17,85
	175	0,524	20,73
2-Naphtol	0	0,57	0
	0,05	0,369	35,26
	0,075	0,349	38,77
	0,1	0,298	47,72
	0,2	0,23	59,65
	0,3	0,19	66,67

	0,4	0,145	74,56
	0,5	0,097	82,98
	0,6	0,046	91,93
	0,75	0,032	94,39
	1	0,022	96,14
Ocimène	0	0,605	0
	5	0,491	18,84
	7,5	0,45	25,62
	10	0,44	27,27
	12,5	0,415	31,41
	18,75	0,356	41,16
	37,5	0,249	58,84
P-Cymène	0	0,594	0
	12,5	0,458	22,9
	25	0,408	31,31
	50	0,319	46,3
	75	0,301	49,33
	100	0,27	54,55
	125	0,25	57,91
	150	0,23	61,28
	175	0,22	62,96
Thymol	0	0,54	0
	0,1	0,47	12,96
	0,2	0,413	23,52
	0,5	0,29	46,30
	0,6	0,217	59,82
	0,75	0,19	64,82
	1	0,161	70,19
	2,5	0,082	84,82

La variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de la variation de la concentration des différentes substances naturelles étudiées sont illustrées dans la figure II.2.2.





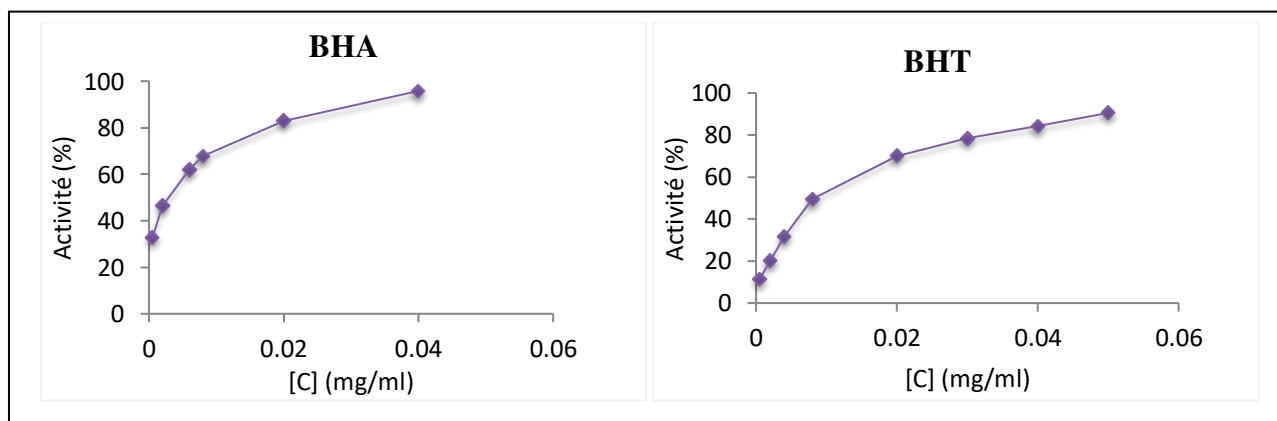
**Figure II.2.2 :** La variation de l'activité de piégeages du radical libre DPPH en fonction de la variation de concentration des différentes substances naturelles étudiées.

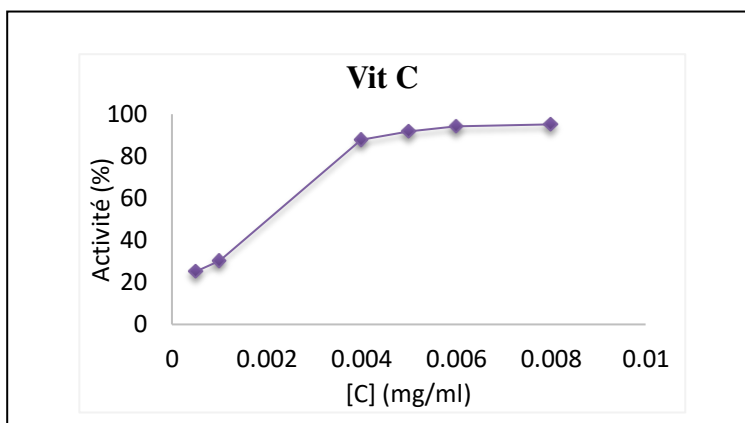
Afin de situer l'activité antioxydante des composés étudiés, nous avons fait une étude comparative entre leur activité et celle des antioxydants de référence. Nous avons alors choisi le BHA, BHT, et la vitamine C. la variance de cette activité en fonction de leur concentration [mg/ml] est donnée dans le tableau II.2.3.

**Tableau II.2.3 :** Absorbance et activité antioxydante des antioxydants de références en fonction de la concentration [mg/ml].

Composés	[C] (mg/ml)	Abs a 517 nm	Activité (%)
BHA	0	0,57	0
	0,0005	0,384	32,63
	0,002	0,306	46,32
	0,006	0,217	61,93
	0,008	0,184	67,72
	0,02	0,097	82,98
	0,04	0,024	95,79
BHT	0	0,6	0
	0,0005	0,532	11,33
	0,002	0,48	20
	0,004	0,41	31,67
	0,008	0,303	49,5
	0,02	0,18	70
	0,03	0,13	78,33
	0,04	0,095	84,17
	0,05	0,057	90,5
Vit C	0	0,577	0
	0,0005	0,432	25,13
	0,001	0,402	30,33
	0,004	0,07	87,87
	0,005	0,047	91,85
	0,006	0,033	94,28
	0,008	0,028	95,15

La variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de la variation de la concentration des différents antioxydants de synthèse étudiées sont illustrées dans la figure II.2.3.



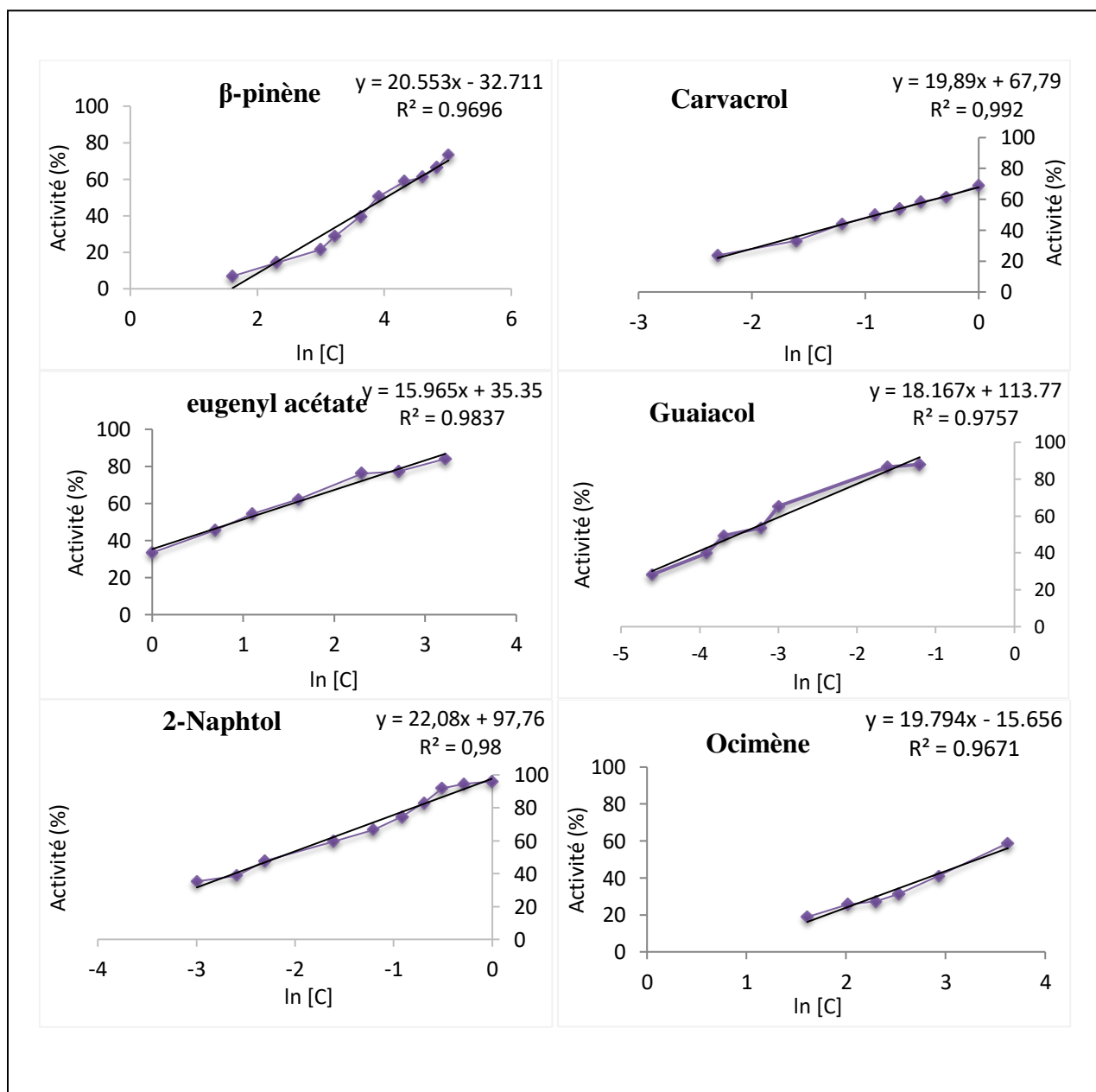


**Figure II.2.3 :** Variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de la variation de la concentration des antioxydants de références

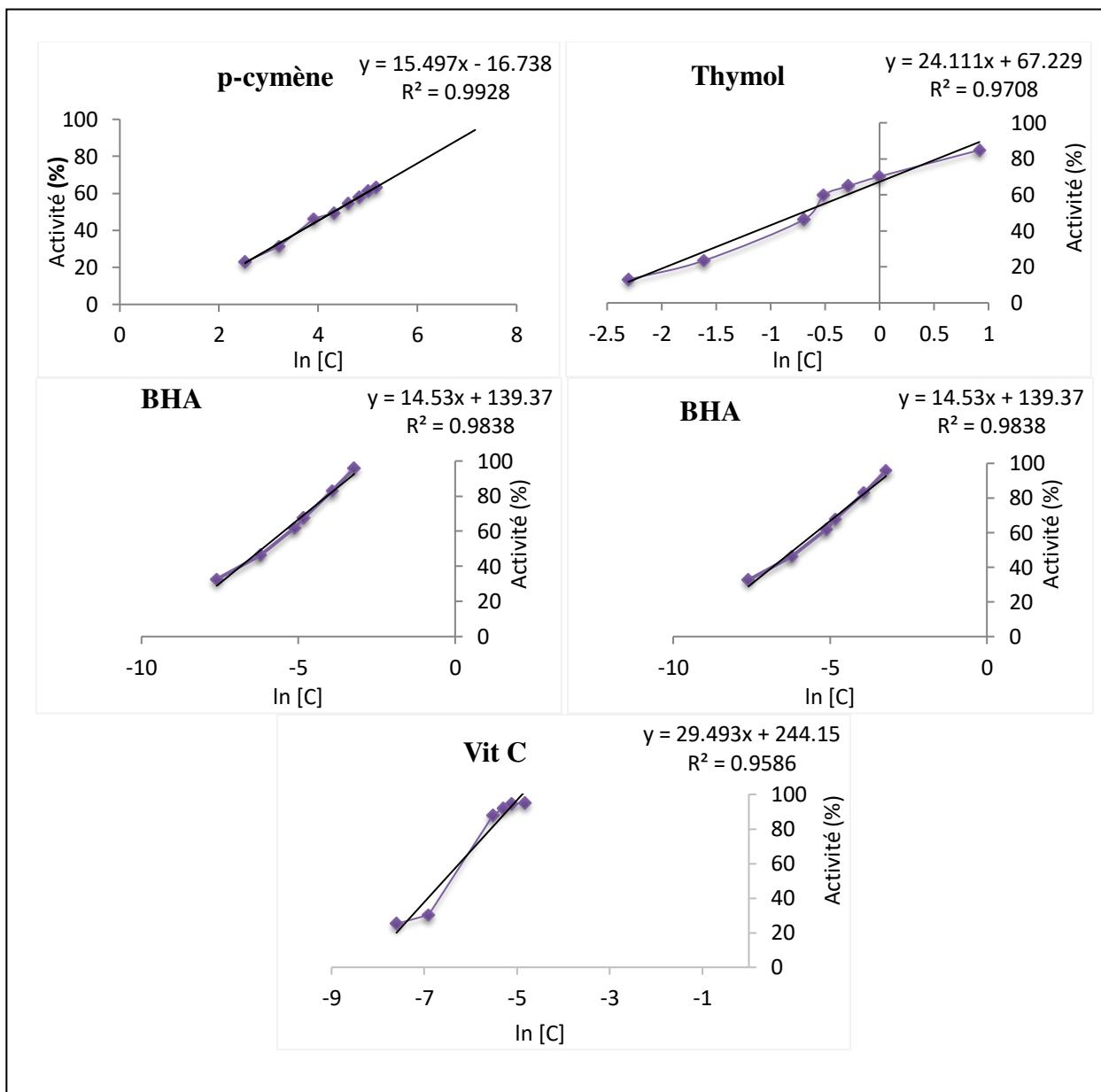
Généralement l'activité de piégeage du radical libre DPPH varie selon une fonction algorithmique avec la variation de la concentration. On aura donc une augmentation linéaire de l'activité jusqu'à la proximité de 50% suivie d'une inflexion. A la fin, on obtient généralement un palier, où l'activité atteint un maximum quelle que soit la quantité de matière ajoutée. Dans le cas des composés testés, les figures II.2.2 et II.2.3 montrent :

- **$\alpha$ -pinène** : la valeur maximum de l'activité est 47%. La variation de l'activité en fonction de la concentration est une droite. Au-delà de cette concentration, le mélange réactionnel donne une émulsion. Cela rend la mesure de l'absorbance impossible.
- **Camphor, Camphène et Menthol** : l'activité maximale obtenue est 35, 20 et 20% respectivement. Cela est dû au fait que ces composés précipitent dans le mélange éthanol-DPPH à une concentration qui dépasse 180mg/ml.
- **Limonène** : l'activité maximale obtenue est 6% qui correspondent à 5 mg/ml. Au-delà de cette concentration, on obtient une émulsion.
- Pour les autres composés, les activités varient entre 60 à 90% avec l'obtention de palier dans le cas du **Guaiucol** et le **2-naphtol**.

Afin de comparer entre l'activité de ces composés, on était amené à mesurer la valeur d'IC<sub>50</sub>. Cette dernière est définie comme étant la concentration du substrat qui donne 50% de l'activité de piégeage du radical libre DPPH. Ou encore la concentration de l'échantillon exigée pour donner une diminution de 50% de la solution contrôle constituée de l'éthanol et de DPPH. L'IC<sub>50</sub> a été calculée par la régression linéaire où l'abscisse est représentée par le logarithme népérien de la concentration des composés testés et l'ordonnée par l'activité antioxydante en %. Les courbes qui représentent cette régression sont données dans la figure II.2.4. Les équations de ces courbes ainsi que leurs coefficients de corrélation sont donnés dans le tableau II.2.4.







**Figure II.2.4 :** Courbes de tendance linéaire de la variation de l'activité de piégeage du radical libre DPPH en fonction de ln [C] des composés étudiés.

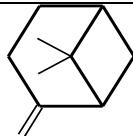
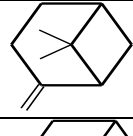
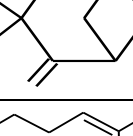
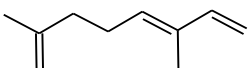
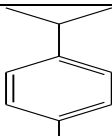
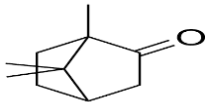
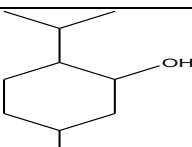
**Tableau II.2.4:** Les coefficients de corrélation, les coefficients de détermination et les équations linéaires des composés étudiés, et leurs familles.

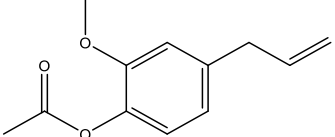
Familles	Composés	Coefficient de corrélation	Coefficient de détermination	Equations
Hydrocarbures	$\alpha$ -pinène	0,995	0,991	Act% = 0,184 C + 24,06
	$\beta$ -pinène	0,984	0,969	Act% = 20,55 Ln [C] - 32,71
	camphène	0,893	0,798	Act% = 0,080 C +10,40
	Ocimène	0,983	0,967	Act% = 19,79 Ln [C] - 15,65
	p-cymène	0,996	0,992	Act% = 15,49 Ln [C] - 16,73

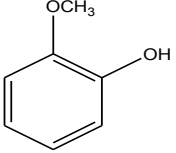
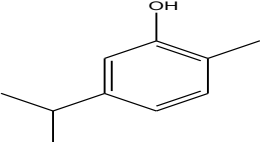
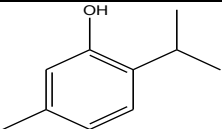
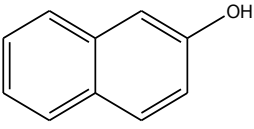
Hydrocarbures oxygénés non phénoliques	menthol	0,997	0,994	Act% = 0,068 C+ 8,805
	comphor	0,926	0,857	Act% = 0,150 C - 16,36
	eugényl acétate	0,991	0,983	Act% = 15,96 Ln [C] + 35,35
Hydrocarbures oxygénés phénoliques	carvacrol	0,996	0,992	Act% = 19,89 Ln [C] +67,79
	thymol	0,985	0,97	Act% = 24,11 Ln C+ 67,22
	guaiacol	0,987	0,975	Act% = 18,16 Ln C + 113,7
	2-naphtol	0,990	0,98	Act% = 22,08 Ln C+ 97,76
antioxydants de synthèses	BHA	0,991	0,983	Act% = 14,53 Ln C+139,3
	BHT	0,981	0,962	Act% = 18,49 Ln C+141,8
	Vit C	0,979	0,958	Act% = 29,49 Ln C+244,1

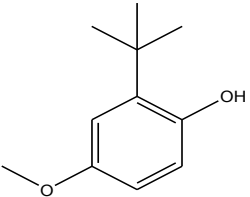
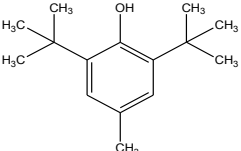
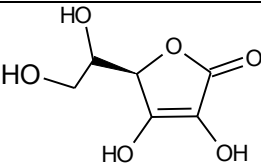
Les valeurs d'IC<sub>50</sub> déduit à partir des équations des courbes de tendance linéaires sont données dans le tableau II.2.5.

**Tableau II.2.5:** valeurs d'IC<sub>50</sub> des composés étudiés et celles données dans la littérature.

Familles	composés	structures chimique	IC <sub>50</sub> (mg/ml)
Hydrocarbures	α-pinène		140,97
	β-pinène		55,97
	camphene		Sup à 180
	Ocimène		27,58
	p-cymène		74,28
Hydrocarbures oxygénés non phénoliques	camphor		Sup à 180
	menthol		Sup à 180

	Eugénylacétate		2.504
--	----------------	--	-------

Hydrocarbures oxygénésphénoliques	guaiacol		0,02
	Carvacrol		0,40
	Thymol		0,48
	2-naphtol		0,11

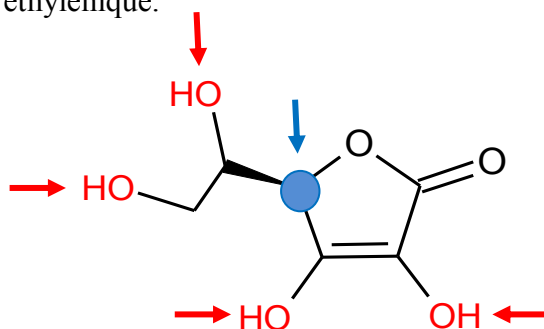
antioxydants de synthèses	BHA		0,0021
	BHT		0,0069
	Vit C		0,0013

Sachant que la capacité anti radicalaire d'un composé est autant plus importante que son IC<sub>50</sub> est petit. Sur cette base, l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés testés sont classés en quatre groupe :

- **Classe1** : les antioxydants de synthèses

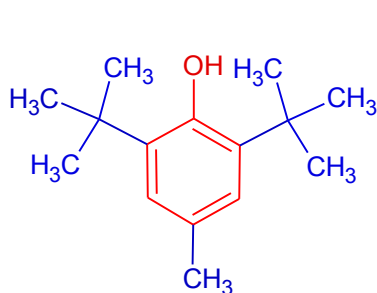
Cette classe regroupe la vitamine C, BHA et BHT et présentent des  $IC_{50}$  de l'ordre de quelques microgrammes.

La vitamine C représente le composé le plus actif. 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.

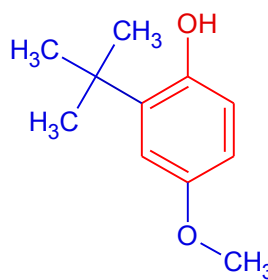


Vitamine C

Le BHA et le BHT sont des composés phénoliques, leur 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. Alors que dans le cas du BHA, cet effet est renforcé par un effet mésomère du groupement méthoxy. Cela explique la différence de l'activité de ces deux composés.



BHT

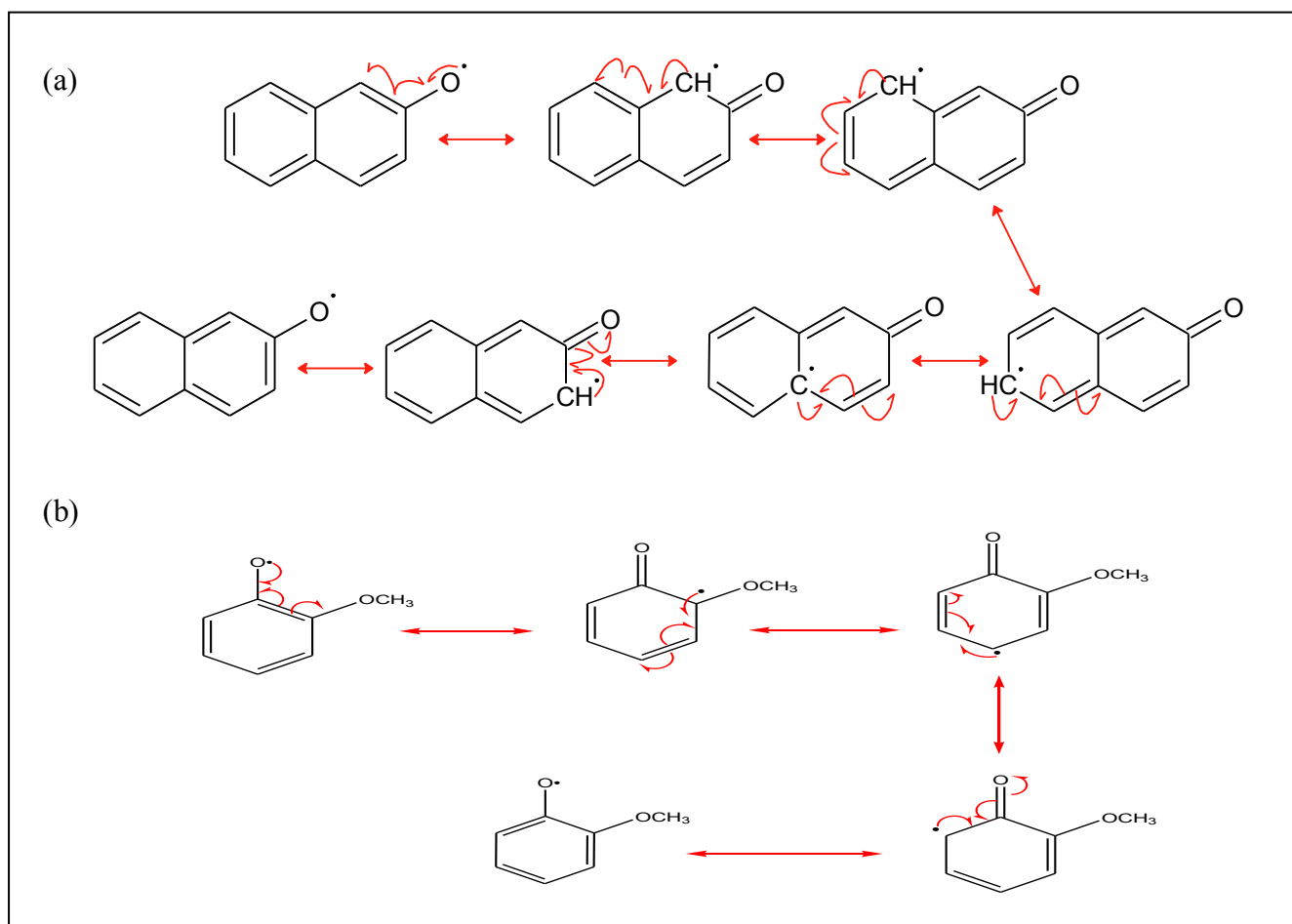


BHA

### **Classe2 : Les composés phénoliques naturels**

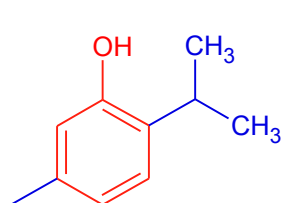
Cette classe regroupe le guaiacol, carvacrol, thymol et le 2-naphtol. Ils présentent des valeurs d' $IC_{50}$  de l'ordre de dizaine à quelques centaines de microgrammes. Comme le BHT et le BHA, et due probablement à la perte d'un proton du groupement hydroxy phénolique.

Le 2-naphtol présente une chaîne de délocalisation plus grande que celle du guaiacol. Il est alors attendu que l'activité de ce dernier soit inférieure à celle du 2-naphtol (schéma II.2.1), les résultats expérimentaux montre le contraire.

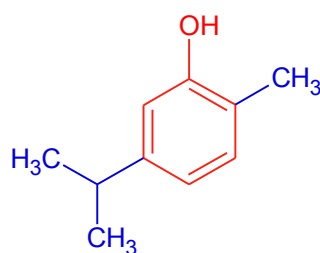


**Figure II.2.5 :** Les formes limites du radical 2-naphtoxy en (a) et du phénoxy en (b).

D'autre part, le thymol et le carvacrol présentent les mêmes substituants avec des positions différentes. Cela devrait donner, en principe, des activités semblables. Les résultats donnés par le tableau II.2.5 montre le contraire. Cela montre l'intérêt de la position des substituant sur la variation de l'activité antioxydante.



Thymol  
IC<sub>50</sub> = 0.489 mg/ml

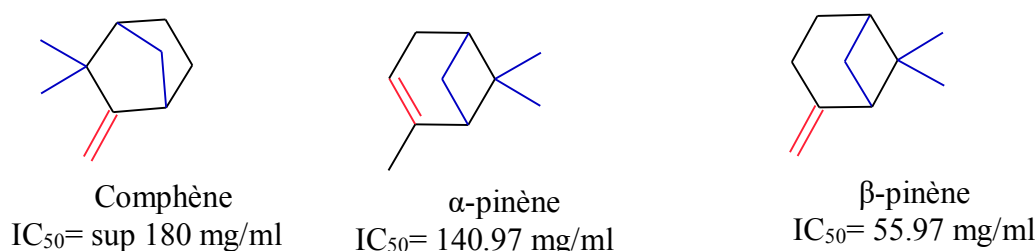


Carvacrol  
IC<sub>50</sub> = 0.408 mg/ml

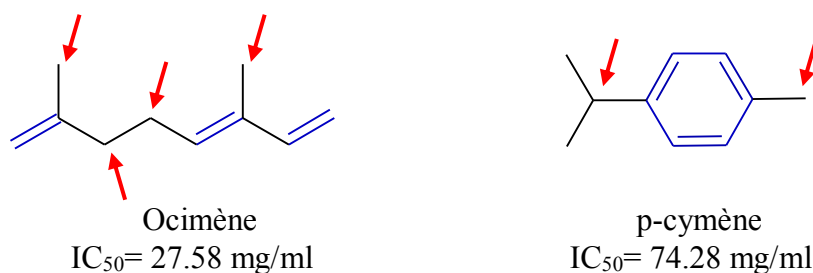
### Classe3 : les hydrocarbures

Cette classe regroupe  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, camphène, Ocimène, et p-cymène. Ils présentent des  $IC_{50}$  de l'ordre de quelques dizaines à quelques centaines de milligrammes. Ces derniers présentent une activité plus faible que celle des composés phénoliques. Elle est due à la rupture de la liaison C-H adjacente à une double liaison C=C.

Cette classe de molécules montre aussi l'effet de la position des substituants et de la double liaison sur la variation de l'activité antioxydante. On peut bien remarquer cela à travers la comparaison des résultats obtenus avec  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène et camphène.



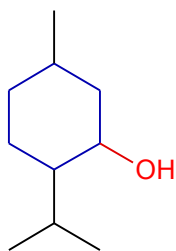
Cette classe montre aussi l'effet de l'aromaticité sur cette activité en comparant les résultats de l'Ocimène, et p-cymène. On remarque bien sur ces deux molécules, la différence du nombre de sites d'action donne un effet plus important que la stabilité induite par l'aromaticité.



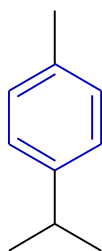
#### **Classe4 : les hydrocarbures oxygénés non phénoliques.**

Cette classe regroupe le camphor, menthol et eugényl acétate. Ces composés présentent des  $IC_{50}$  variables allant de quelques milligrammes à quelques milliers de grammes.

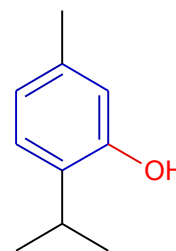
Les résultats obtenus montrent que l'introduction de l'oxygène n'améliore pas l'activité des composés terpénique comme le montrent l'exemple suivant :



Menthol  
 $IC_{50} = 605.80$  mg/ml



p-cymène  
 $IC_{50} = 74.28$  mg/ml



Thymol  
 $IC_{50} = 0.489$  mg/ml

### II.2.3 Conclusion :

Il est attendu que les composés qui présentent des structures chimiques similaires, présentent des activités semblables. Les résultats de test d'activité antioxydante par la méthode du piégeage du radical libre DPPH montre le contraire. Cela peut être attribué au fait que ces composés agissent selon des mécanismes différents.

# Chapitre 3 :

## Résultats et discussions 2



### **II.3.1 Introduction :**

La réactivité des composés chimiques change à mesure que sa structure chimique change. Ce changement entraînera l'altération de ses propriétés biologiques. Les résultats obtenus précédemment (Chapitre II.2) montrent plusieurs exemples du changement de l'activité du piégeage du radical libre DPPH avec une simple permutation des positions des substituants ou de la double liaison. Il est alors intéressant de trouver une relation entre la structure chimique de ces composés et l'activité antioxydante.

Les résultats précédents montrent aussi que les composés étudiés sont classés selon leur activité en quatre classes. Il est alors, plus judicieux, de trouver une relation activité-structure chimique spéciale pour chaque classe de molécules. Dans ce travail, on se limite à l'étude de l'activité antioxydante par DFT des composés phénoliques. On prendra en plus le menthol pour enrichir la discussion.

### **II.3.2 Etudes structurales des composés phénoliques :**

La première étape de notre travail est la détermination de la conformation la plus stable. Pour cela, les géométries d'équilibre ont été optimisées en utilisant le calcul B3LYP/6-311+G en utilisant le programme Gaussian 09 W. A partir de cette optimisation, nous avons obtenu les courbes d'énergies totales en fonction des pas d'optimisation.

. À partir de ces dernières, nous avons déterminé les deux conformations (la plus stable qui correspond à l'énergie la plus basse (a) et la moins stable (b) qui correspond à l'énergie la plus élevée.

### **II.3.3 Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante :**

#### **II.3.3.1 Relation activité antioxydant et les descripteurs globaux :**

A partir de la conformation la plus stable de chaque molécule étudiée, nous avons calculé les valeurs de quelques descripteurs globaux. A savoir : HOMO, LUMO, potentiel d'ionisation, l'indice de Nucléophilie, la mollesse, la dureté, l'affinité électronique, Indice d'électrophilicité, Potentiel chimique et électronégativité. Les valeurs obtenues sont données dans le tableau II.3.1.

**Tableau II.3.1** : les descripteurs globaux chimiques et indices des composés étudiés :

Composés	E HOMO (e.V)	E LUMO (e.V)	$\mu$ (e.V)	$\chi$ (e.V)	$\eta$ (e.V)	S (e.V)	$\omega$ (e.V)	N (e.V)	IP (e.V)	EA (e.V)
BHA	-5,79709	-0,41876	-3,10792	3,107926	5,378328	0,185931	0,897974	-0,57467	5,797090	0,418761
BHT	-6,36441	-0,37114	-3,36778	3,367781	5,993274	0,166853	0,946223	-1,14200	6,36441	0,371144
2-naphtol	-5,88742	-1,24839	-3,56791	3,567911	4,639032	0,215562	1,372052	-0,66501	5,887427	1,248394
Carvacol	-6,19435	-0,25060	-3,2224	3,222480	5,943752	0,168243	0,873554	-0,97194	6,194356	0,250604
Thymol	-6,17884	-0,38175	-3,28030	3,280301	5,797090	0,172500	0,928084	-0,95643	6,178846	0,381756
Menthol	-7,38180	-0,17251	-3,77715	3,777156	7,209289	0,138709	0,989480	-2,15938	7,381800	0,172511

La lecture de ce tableau donne les informations suivantes :

### Les énergies des orbitales moléculaires(HOMO) et (LUMO) :

À partir de ces valeurs le caractère donneur et accepteur d'électron peut être déduit :

- L'HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule[65]. Plus l'énergie de cette OM ( $E_{HOMO}$ ) est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

Ce descripteur est relié au **potentiel d'ionisation (IP)** : plus le potentiel d'ionisation est élevé, plus la molécule est dure, donc stable et moins réactive. La molécule qui nécessite une grande énergie pour être ionisé est le menthol avec une valeur de : 7,381800 (e.V). La molécule plus réactive selon ce paramètre est la BHA avec une valeur de : 5,797090 (e.V), les valeurs sont calculées par l'équation 1 :

$$IP = - E_{HOMO} \text{ Équation 1}[66].$$

Il est aussi relié à **l'indice de Nucléophilie (N)** : plus cette valeur augmente, plus le pouvoir nucléophile augmente. Le calcul de ce descripteur est donné par l'équation suivante :

$$N = (E_{HOMO} - E_{LUMO(TCNE)}) \text{ Équation 2}[66].$$

- La LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM ( $E_{LUMO}$ ) est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. Dans le cas des molécules phénoliques étudiées, le mécanisme suivi HAT repose sur un transfert de proton. Les molécules auront tendance à perdre un électron. Ce descripteur ne donne pas beaucoup d'information.

Ce descripteur est relié à **l'affinité électronique (EA)** qui représente l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. Le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion. Le calcul de ce descripteur est donné par l'équation suivante :

$$EA = - E_{LUMO} \text{ Équation 3}[67].$$

**La dureté ( $\eta$ )** : elle reflète l'écart entre la tendance nucléophile et électrophile du système. Plus l'écart est petit, plus le mécanisme HAT est favorable. Les valeurs sont calculées par l'équation 4 :

$$\eta = (ELUMO - EHOMO) / 2 \text{ Équation 4[68].}$$

**Potentiel chimique ( $\mu$ )** : Le potentiel chimique électronique sert à déterminer le sens du transfert d'électrons lors d'une condensation entre deux molécules. Le potentiel chimique peut être calculé à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières EHOMO et ELUMO comme suit l'équation 8

$$\mu = (EHOMO + ELUMO) / 2 \text{ Équation 5[70].}$$

**Indice d'électrophilicité ( $w$ )** : il est dérivé de la dureté moléculaire, il permet de mesurer la disposition du système à une attaque électrophile. Les valeurs sont calculées par l'équation 5 :

$$w = \mu^2 / 2\eta \text{ Équation 6[68].}$$

**La mollesse (S)** : Plus la mollesse "S" globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable. On observe que les molécules les moins résistantes au transfert d'électrons sont : 2-naphtol, BHA avec des valeurs de 0,2155622 et 0,185931(e.V). Respectivement. Les valeurs sont calculées par l'équation 6 :

$$S = 1/\eta \text{ Équation 7[69].}$$

**L'électronégativité ( $\chi$ )** : L'électronégativité permet de mesurer l'aptitude d'un atome d'une molécule à attirer des électrons. Il est exprimé en (eV) et calculée par l'équation 6 :

$$\chi = - (EHOMO + ELUMO) / 2 \text{ Équation 8[70].}$$

Le tableau II.3.2 montre une faible valeur de corrélation entre ces descripteurs et les valeurs expérimentales de l'IC50. Cela s'explique par le fait que les descripteurs globaux du système ne permettent pas ; à eux seuls ; de décrire la relation de la structure avec la réactivité du système.

### II.3.3.2 Mécanisme de l'activité antioxydante :

L'activité antioxydante est généralement régie par trois principaux mécanismes. Chaque mécanisme est lié à un descripteur spécifique comme suit :

- Céder un atome d'hydrogène (HAT) : lié à un atome de forte électronégativité (liaison fragile). Cette réactivité est liée par l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène BDE de (l'acronyme anglais Bond Dissociation Enthalpy : BDE).
- Laisser partir un électron suivi par le départ d'un proton (SET-PT). Cette réactivité est liée par potentiel d'ionisation (Ionisation Potentiel : IP) et L'enthalpie de dissociation du proton (Proton Dissociation Enthalpy : PDE).
- Céder un proton suivi d'un électron(SPLET). Cette réactivité est liée à l'affinité protonique (Protonic Affinity : PA) et (Electron Transfer Enthalpy :ETE).

Il est décrit dans la littérature que les molécules phénoliques sont régi par le mécanisme de transfert du proton HAT qui est lié à la BDE [[71],[72],[73]].Le calcul de ce descripteur est donné par la relation suivante :

$$\text{BDE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{ArOH}).$$

Avec :

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

$H(\text{ArO}^\bullet)$ : Enthalpie du radical.

$H(\text{H}^\bullet)$  : Enthalpie du radical d'hydrogène.

Dans ces calculs, l'enthalpie du radical d'hydrogène étant prise de travail de Mr EL-HADJ SAID Anes[74]et vaut -313,75 kcal/mol.

Il faut signaler aussi, l'interaction du solvant n'a pas été prise en considération. Les valeurs de la BDE sont calculées en phase gazeuse en utilisant la théorie B3LYP / 6-311 + G. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau II.3.2.

**Tableau II.3.2** : Valeurs des enthalpies de la molécule neutre  $H(\text{ArOH})$ , enthalpie du radical  $H(\text{ArO}^\bullet)$ , l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène des composés étudiés en unités atomiques (u.a) et en kilo calories par mole (kcal/mol):

composés	$\Delta E(\text{ArOH})$ (u.a)	$\Delta E(\text{ArO}^\bullet)$ (u.a)	$(\text{H}^\bullet)$ (u.a)	BDE (u.a)	BDE (kcal/mol)
----------	----------------------------------	---	-------------------------------	--------------	-------------------

BHT	-660,894642	-660,283102	-0,5	0,11154	69,99135
BHA	-578,968903	-578,352177	-0,5	0,116726	73,245565
2-naphtol	-460,948852	-460,330277	-0,5	0,118575	74,4058125
Carvacrol	-464,496419	-463,873383	-0,5	0,123036	77,20509
Thymol	-464,495868	-463,872169	-0,5	0,123699	77,6211225
menthol	-468,025321	-467,378833	-0,5	0,146488	91,92122

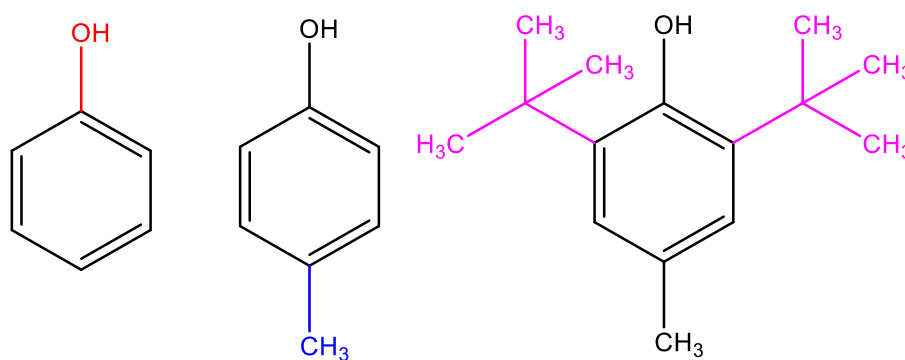
La recherche bibliographique sur les valeurs attendues de la BDE des composés étudiés, a montré qu'elle est dépendante de la méthode utilisée lors des calculs, les paramètres de la méthode et le solvant utilisé, ...etc. Des exemples sont donnés dans le tableau II.3.3.

**Tableau II.3.3 :** Variation des valeurs de la BDE des composés étudiées en fonction des changements de méthodes, de la base de calcul ou du solvant.

Composés	BDE calculé (kcal/mol)	BDE de références		
		(kcal/mol)	Méthodes de calcul	référence
BHA	73,25	72,98	Solvant gaz DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	[75]
		72,19	Solvant éthanol DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	
		72,16	Solvant eau DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	
BHT	69,99	73,65	MOPAC/ méthode PM3	[76]
		70,14	Solvant gaz DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	[75]
		70,60	Solvant éthanol DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	
		70,61	Solvant eau DFT à B3LYP / 6-311G (d, p)	
		75,3	l'UHF/ 6-31g (d, p)	[77]
2-naphtol	74,41	85,0	l'UHF/ 6-31g (d, p)	[77]
Carvacrol	77,21	75,08	MOPAC/ méthode PM3	[76]
		80,6	Hartree-Fock / 6-311 ++ G **	[78]
Thymol	77,62	75,16	MOPAC/ méthode PM3	[76]
		80	Hartree-Fock / 6-311 ++ G **	[78]
Menthol	91,92	89,9	Hartree-Fock / 6-311 ++ G **	[78]

Le tableau II.3.2 montre aussi, que la valeur de la BDE varie d'un composé à un autre. On rappelle que cette dernière est d'autant plus grande, que la dissociation de la liaison O-H est plus difficile. Cette dissociation est contrôlée soit par les effets électroniques de l'atome portant l'hydrogène ou des groupements fonctionnels et des substituants adjacents. Soit par la stabilité du radical obtenu.

La plus petite valeur de la BDE est celle de l'antioxydant synthétique de référence BHT(69,99 kcal/mol). Cela est attribué à la présence de deux groupes tert-butyle et la fonction méthyle (Figure II.3.2). Ameha Seyoum Woldu et Joachim Mai[77], ont mets en valeurs l'effet de ces substituants sur les valeurs théoriques de la BDE calculées en phase gazeuse avec la méthode de Hartree-Fock à l'UHF/ 6-31g (d, p). Cela est réalisé par la comparaison des trois composés suivants : phénol (87.3 kcal/mol), 4-methylphénol (86.9 kcal/mol), BHT (75.3 kcal/mol). (voir figure II.3.1).

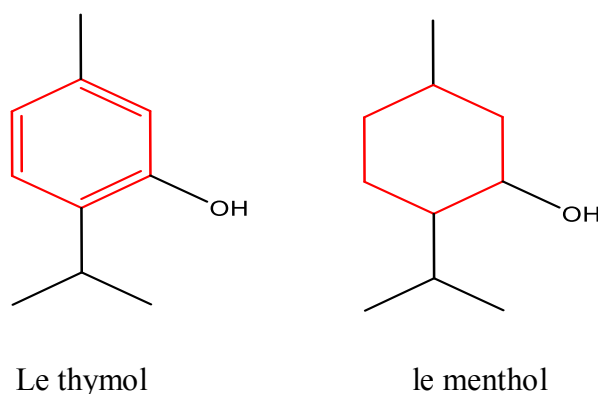


Phénol 4-Methylphenol (p-cresol) BHT

**Figure II.3.1:** structures des composés phénoliques

Si on prend l'exemple du menthol et du thymol, leurs valeurs de la BDE respectives 91.92 et 77.62 kcal/mol sont très distincts. Leurs structures chimiques ne montrent, comme différence, que l'absence de l'aromaticité dans le cas du menthol (voir Figure II.3.2). Cela justifie l'effet du cycle benzénique sur l'abaissement de la valeur de la BDE. En effet grâce au cycle benzénique portant le groupement hydroxyle, le radical sera stabilisé par résonance. Ce qui favorise sa formation et facilite la dissociation de liaison O-H.

Les deux composés thymol et menthol possèdent le groupement OH mais cette dernière sans fonction aromatique, la valeur de BDE de thymol est de 77,62 (kcal/mol) est beaucoup plus inférieure à celle du menthol qui est de 91,92 (kcal/mol), donc malgré l'existence du groupement OH dans les deux composés dans la même position les valeurs ne sont pas égales.

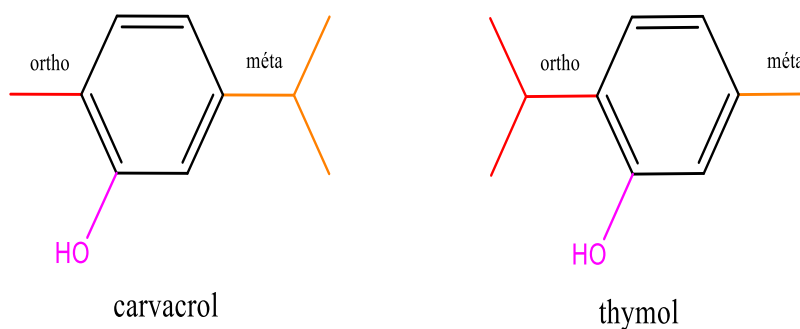


**Figure II.3.2 :** la différence de structure des deux composés thymol et menthol

Le carvacrol et le thymol sont un autre bon exemple de l'effet de la structure chimique sur la valeur de la BDE. Celle du carvacrol (77,21 kcal/mol) est inférieure à la celle du thymol (77,62 kcal/mol) alors que ce sont des isomères de position (voir Figure II.3.3) :

- Le groupement méthyle  $-CH_3$  est placé en position -ortho pour le carvacrol, et est placé en position -méta pour le thymol, par rapport au groupement OH.
- Le groupement isopropyl est placé en position -méta pour carvacrol, et il est placé en position -ortho pour le thymol, par rapport à le groupement OH.

Ce changement de position va induire une différence de stabilité du radical phénoxy. En effet, dans le cas du thymol, l'iso-propyle, qui présente un effet donneur inductif plus important que celui du méthyle, est en contact direct avec le radical.



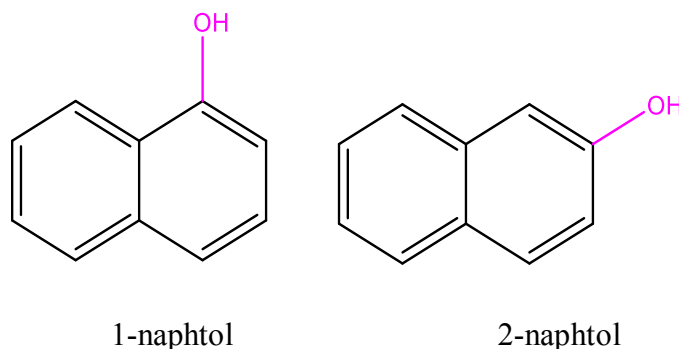
**Figure II.3.3 :** la différence de l'emplacement du groupement  $-OH$  dans le cycle phényle du Carvacrol et thymol

Les effets de la nature et la position (ortho, para, méta) des substituants portés par un phénol sur la valeur de la BDE ont été largement étudiés[79][80]. Ces effets sont rassemblés dans le Tableau II.3.4. On voit bien que l'addition d'un méthyle a la position ortho fait baisser la valeur de la BDE de  $-2.7\text{Kcal/mol}$ . Alors qu'en position méta, elle la fait diminuer d'uniquement  $-0.6\text{Kcal/mol}$ .

**Tableau II.3.4** : Effets du substituant en (ortho, méta ou para) sur la variation de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H (BDE).

Groupe	Position du substituant		
	Ortho	Méta	Para
NH <sub>2</sub>	-11.5	- 0.2	-9.4
OCH <sub>3</sub>	-1.4	-0.6	-6.1
OH	-9.2	-0.4	-5.9
CHCH <sub>2</sub>	-4.0	-0.2	-4.7
CH <sub>3</sub>	<b>-2.7</b>	-0.6	-2.5
<i>tert</i> -butyl	-2.0	-0.4	-2.5
Cl	+1.0	+1.2	-1.4
CN	+3.6	+2.7	+2.2
CHO	+8.0	+2.2	+2.4
COOH	+8.1	+2.5	+2.6
CF <sub>3</sub>	+4.0	+2.1	+3.2
NO <sub>2</sub>	+10.0	+3.4	+4.6

On citera aussi les travaux d'ameha Seyoum Woldu et Joachim Mai[13]. Ces derniers ont montré l'effet de la position OH porté par le 1-naphtol et 2-naphtol (voir Figure II.3.4) sur les valeurs théoriques de la BDE en phase gazeuse. Cette dernière est calculée pour les deux isomères par la méthode de Hartree-Fock (méthode UHF) à l'UHF/ 6-31g (d, p). Les résultats montrent que la valeur de BDE de 1-naphtol 80,5(kcal/mol) est inférieure à celle de 2-naphtol 85,0(kcal/mol).

**Figure II.3.4** : Différence de la position du groupement -OH dans le cycle naphthalénique de 1-naphtol et 2-naphtol

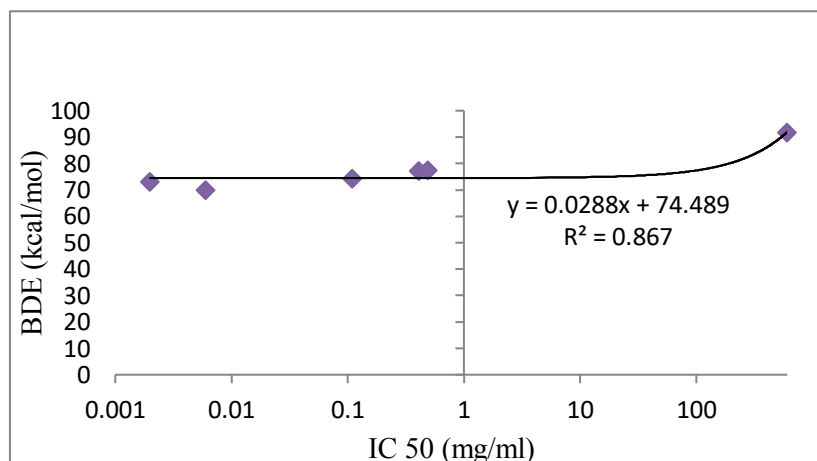
### II.3.3.3 Relation activité antioxydant et les valeurs de la BDE.

Afin de trouver la relation mathématique entre l'activité de piégeage du radical libre DPPH et la BDE des molécules étudiées, nous avons tracé la courbe de la variation de la BDE et les valeurs de l'IC<sub>50</sub>. Ces valeurs sont données dans le tableau II.3.5 et les courbes sont représentées dans la figure II.3.5.



**Tableau II.3.5** : Valeurs de la BDE des composés étudiés et leurs IC<sub>50</sub> correspondantes :

Composés	BDE (kcal/mol)	IC 50(mg/ml)
BHA	73,25	0,002
BHT	69,99	0,006
2-naphtol	74,41	0,11
Carvacrol	77,21	0,41
Thymol	77,62	0,49
Menthol	91,92	605,8

**Figure II.3.5** : courbe de corrélation entre BDE et IC<sub>50</sub> des composés étudiés

Les résultats obtenus dans le tableau II.3.5 montrent que les valeurs de la BDE sont en parfaite conformité avec les valeurs expérimentales de IC<sub>50</sub>. Cela confirme que le mécanisme suivi lors du test chimique de piégeage du radical libre DPPH par les composés phénoliques est le HAT. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Hussain Muhammad Ali et col[76], et Housseem Boulebd[75].

La variation de la BDE en fonction de l'IC<sub>50</sub> suit une régression linéaire dont l'équation mathématique est  $y = 0,028(IC_{50}) + 74,48$ , avec un coefficient de corrélation égale à 0,931, et un coefficient de détermination 0,86. Cette équation nous permet de prédire la valeur de IC<sub>50</sub> d'un composé phénolique par le calcul théorique de sa BDE.

# Conclusion général

## Conclusion général

---

Le but de notre travail est de trouver une corrélation entre l'étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante de treize composés volatils purs. Ces derniers sont :  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène, Camphène, Limonène, Ocimène, p-cymène de la famille des hydrocarbures non oxygénés ; camphor, menthol, eugényl acétate de la famille des hydrocarbures oxygénés non phénoliques et quatre des hydrocarbures phénoliques (carvacrol, guaiacol, 2-naphtol, thymol). Des antioxydants de synthèse (BHA, BHT, Vit C) sont utilisés comme des références.

Dans la première partie du travail, nous avons mesuré expérimentalement l'activité du piégeage du radical libre (Diphényl picryl hydrazyl) DPPH de ces composés. Les résultats ont montré que la variation de la position du substituant ou de la double liaison, le passage de la forme aliphatique à la forme aromatique, ou encore la disparition de la fonction phénolique, altère énormément la valeur d'IC<sub>50</sub>. Cela peut être attribué au fait que ces composés agissent selon des mécanismes différents.

On a constaté aussi, que les composés phénoliques sont les plus actifs, et la présence d'un tert-butyle ou d'un iso-propyle sur la fonction phénolique améliore cette activité.

Dans la deuxième partie, Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antioxydante par DFT. Nous nous sommes limités à la série des composés phénoliques. Le menthol est ajouté dans le but de montrer l'avantage de la fonction phénol. Les résultats obtenus montrent que les valeurs de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H (BDE-OH), calculées au niveau de la théorie DFT (fonctionnel hybride B3LYP) et la base standard 6-311+G en phase gazeuse, sont en bon accord avec l'ordre du pouvoir antioxydant. Cela confirme que le mécanisme HAT est favorable pour ces composés.

Notre travail ouvre les portes à plusieurs perspectives, Nous proposons :

- Etudier l'activité antioxydante de ces composés par d'autres méthodes tel que la méthode de pouvoir réducteur FRAP (ferric reducing antioxidant power), et la méthode de blanchiment de la  $\beta$ -carotène.

- Etudier par DFT, l'activité antioxydante des composés terpéniques oxygénés ou non, afin d'élucider le mécanisme suivi.

- Etudier l'effet synergique de ces composés expérimentalement et théoriquement.

# Références

## Références

---

- [1] K. Saffidine “Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus* L. et de *Plantago major* L.,” 2015.
- [2] J. Hadj Salem, “Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *Nitraria retusa* et synthèse de dérivés acyles de ces molécules par voie enzymatique,” 2009.
- [3] S. Bourezgue and A. Lebcir, “Evaluation de l’activité antioxydante des huiles des graines de *Nigella sativa*,” Université des Frères Mentouri Constantine, 2016.
- [4] A. Rezaire, “Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa),” Université des Antilles et de la Guyane, 2012.
- [5] I. Chalghem, S. Athamena, “Activite Anti-Oxydante Et Antimicrobienne D’Extraits De *Cuminum Cyminum* L.,” *Leban. Sci. J.*, vol. 11, no. 1, pp. 69–81, 2010.
- [6] V. Le Guilloux, “Développement de méthodes et d’outils chémoinformatiques pour l’analyse et la comparaison de chimiothèques,” Université d’Orléans, 2016.
- [7] S. Nimse and D. Pal, “Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms,” *RSC Adv.*, vol. 5, no. 35, pp. 27986–28006, 2015.
- [8] C. Zoé, “Intérêt des antioxydants alimentaires dans la lutte radicalaire chez le sportif,” pp. 1–17, 2018.
- [9] F. Kacemi Ben Soultane and F. Bahri, “Activité antioxydante des huiles essentielles du gingembre (*Zingiber officinale*) et du clou de girofle (*Syzygium aromaticum*).,” Université de Djilali Bounaama Khemis Miliana, 2017.
- [10] C. Gutteridge and B. Professor Halliwell, “Invited review free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence,” 1993.
- [11] D. Han, E. Williams, and E. Cadenas, “Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space,” *Biochem. J.*, vol. 353, no. 2, pp. 411–416, 2001.
- [12] P. Yu, “Cellular defenses against damage from reactive oxygen species,” *Physiol. Rev.*, vol. 74, no. 1, pp. 139–162, 1994.
- [13] C. Migdal and M. Serres, “Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant,” *Medecine/Sciences*, vol. 27, no. 4, pp. 405–412, 2011.
- [14] O. Sorg, “Oxidative stress: A theoretical model or a biological reality?,” *Comptes Rendus - Biol.*, vol. 327, no. 7, pp. 649–662, 2004.

## Références

---

- [15] D. Serteyn, S. Grulke, T. Franck, A. Mouithys-Mickalad, and G. Deby-Dupont, “La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes,” *Ann. Med. Vet.*, vol. 147, no. 2, pp. 79–93, 2003.
- [16] P. Lefran, “Développement d ’ un microréacteur biomimétique pour l ’ analyse in situ d ’ activités enzymatiques par couplage de l ’ électrochimie et de la microscopie de fluorescence,” no. January, 2018.
- [17] A. Moncada, S. & Higgs, “L-Arginine-NO pathway,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, pp. 2002–2012, 1993.
- [18] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 39, no. 1, pp. 44–84, 2007.
- [19] B. Halliwell, “Antioxidants and Human Disease: A General Introduction,” *Nutr. Rev.*, vol. 55, no. 1, pp. S44–S49, 2009.
- [20] C. J, “comme exigence partielle de la maîtrise en biophysique et biologie cellulaires par,” 2013.
- [21] “source : ANGAP <https://www.royalqueenseeds.com/blog-the-antioxidant-properties-of-cbd-n1061>.” .
- [22] C. Lu, “Analyse micro ´ electrochimique du stress oxydant ` a l ’ ´ echelle de la cellule unique : application aux cellules canc ´ ereuses du sein,” 2013.
- [23] B. G, “Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin,” 2006.
- [24] D. Mercan, “Le stress oxydatif,” *Arch. des Mal. du Coeur des Vaiss. - Prat.*, no. 141, pp. 28–30, 2005.
- [25] “antioxydant <https://fr.dreamstime.com/diagramme-chimique-montrant-l-électron-antioxydant-dinates-radical-libre-image133623233>.” .
- [26] E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, and O. Kalayci, “Oxidative stress and antioxidant defense,” *world allergy organ. j.*, vol. 5, no. 1, pp. 9–19, 2012.
- [27] N. Chekroun, “Détermination de la capacité antioxydante des huiles végétales : Huile Afia Présenter,” 2013.
- [28] J. Pincemail, F. Degruene, S. Voussure, C. Malherbe, N. Paquot, and J. O. Defraigne, “Effet d’une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs,” *Nutr. Clin. Metab.*, vol. 21, no. 2, pp. 66–75, 2007.
- [29] T. DESMIER, “Les Antioxydants De Nos Jours : Definition Et Applications,”

## Références

---

- 2016.
- [30] H. Afif, T. Urban, X. Quantin, and M. Abraham, "L'association tabac-cannabis est-elle susceptible de modifier l'histoire naturelle de la dépendance ?," *Rev. des Mal. Respir. Actual.*, vol. 2, no. 4, pp. 376–379, Oct. 2010.
- [31] J. W. Hilton, "Les antioxydants: rôles, types et nécessités dans les aliments pour animaux de compagnie.," *Can. Vet. J. = La Rev. Vet. Can.*, vol. 30, no. 10, pp. 834–837, 1989.
- [32] R. Scherer and H. T. Godoy, "Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method," *Food Chem.*, vol. 112, no. 3, pp. 654–658, 2009.
- [33] J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, and J. O. Defraigne, "Physiological action of antioxidant defences," *Nutrition Clinique et Metabolisme*, vol. 16, no. 4. Elsevier Masson, pp. 233–239, 01-Dec-2002.
- [34] "Histoire de la modélisation : un état des lieux," pp. 699–820.
- [35] F. Wieber and A. Hocqu, "Méthodes de modélisation en chimie computationnelle : pluralisme et pragmatisme , software et benchmarking," 2020.
- [36] D. F. Zohra, "Un modèle chimio-informatique pour une synthèse virtuelle," 2010.
- [37] D. Antonio, "Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : Adsorption du méthanol sur une surface de -alumine ; Échange de molécules d'eau dans des complexes hexaaquo de rhodium(III) et iridium(III)," *Fac. des Sci.*, vol. Doctorat d, no. 3450, p. 196 p., 2003.
- [38] M. A, "Etudes théoriques de la structure et de la réactivité des dérivés halogénés de l'ester benzoylé du glutacondialdéhyde," 2014.
- [39] R. Pollet, "Méthodes de la chimie quantique Épigraphie," pp. 1–44.
- [40] H. Toulhoat, "Modélisation Moléculaire," 2007.
- [41] F. Pate, "Structure d' agrégats mixtes impliquant des amidures chiraux : Etude par RMN multinoyaux  $^1\text{H}$  /  $^6\text{Li}$  /  $^{13}\text{C}$  /  $^{15}\text{N}$  et calculs DFT," 2007.
- [42] Z. Rahmani, "Etude de la relation structure-activité antioxydante et antihémolyse des érythrocytes humaines par quelques dithiolethiones et composés phénoliques," 2015.
- [43] P. Method, "Chapitre I : Méthodes de calculs et logiciels utilisés."
- [44] G. Features, "Introduction to GaussViewW," no. 1, pp. 1–8.

## Références

---

- [45] B. J. Lynch, "Introduction to GaussView and Gaussian."
- [46] B. N, "Effet de la substitution sur le moment dipolaire d'un composé à propriétés optiques non linéaires : Modélisation Moléculaire," pp. 2011–2012, 2012.
- [47] A. Soldera, "Modélisation Premier cours Ce que nous allons voir."
- [48] "Introduction to Gaussian program 1," *Convergence*, no. 1993, pp. 1–17, 1999.
- [49] G. A, "Contribution a L'Étude De La Réactivité Chimique a L'Aide De La Dft Conceptuelle. Applications a La Chimie Hétérocyclique," p. 178, 2012.
- [50] K. Marakchi, O. K. Kabbaj, and N. Komaha, "Etude DFT du mecanisme des reactions de cycloaddition dipolaire-1,3 de la C,N-diphenylnitronne avec des dipolarophiles fluorés de type ethylenique et acetylenique," vol. 109, pp. 163–171, 2001.
- [51] S. L and M. B. T. M. S, "Étude théorique par la méthode DFT de la réactivité anticorrosive d ' une série d ' acides aminés et aminophosphoniques."
- [52] C. Morell, "Un nouveau descripteur de la réactivité chimique : étude théorique et applications à la selectivité de quelques réactions chimiques," no. May, 2006.
- [53] Z. A, E. I. M, B. A, and E. H. A, "Étude théorique de la regiosélectivité et la stéréosélectivité de la condensation du  $\beta$ -himachalène avec le dichlorocarbène par la théorie de la fonctionnelle de la densité ( DFT ) [ Theoretical study of regioselectivity and stereoselectivity of condensati," vol. 5, no. 2, pp. 120–130, 2014.
- [54] "Modèle théorique basé sur la Théorie de la fonctionnelle de la densité," pp. 6–8, 1980.
- [55] R. J. Ouellette and J. D. Rawn, "Introduction to Organic Reaction Mechanisms," *Org. Chem. Study Guid.*, pp. 31–46, 2015.
- [56] A. Štefanič-Petek, A. Krbavčič, and T. Šolmajer, "QSAR of flavonoids: 4. Differential inhibition of aldose reductase and p56lck protein tyrosine kinase," *Croat. Chem. Acta*, vol. 75, no. 2, pp. 517–529, 2002.
- [57] E. H. A, "Thèse Docteur de l ' U niversité de Limoges optical and electronic properties of polyphenols," 2011.
- [58] Y. C, H. X, J. Z, and G. L, "Structure-thermodynamics-antioxidant activity relationships of selected natural phenolic acids and derivatives: An experimental and theoretical evaluation," *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. 1–20, 2015.



## Références

---

- [59] S. K, “Etude théorique et expérimentale des activités biologiques de quelques composés de la famille des flavonoïdes,” 2016.
- [60] C. Petrocchi, “Synthèse de nouvelles nitrones  $\beta$ -phosphorylées (PPNs) dérivées de la PBN et leurs analogues vectorisés pour le ciblage mitochondrial. Evaluation par RPE et mesure de l’activité antioxydante et vasorelaxante dans un modèle d’endothélium aortique,” 2015.
- [61] A. T, “Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d’Intérêt Thérapeutique,” 2017.
- [62] E. H. S. A, “Etude Théorique Thermochimique et Cinétique des Antioxydants Phénoliques et Polyphénoliques,” 2018.
- [63] B. A, “Analyse quantitative par Chromatographie Liquide à Haute Performance de molécules à intérêt thérapeutique dans les aliments et étude de leur relation structure/activité antioxydante M.,” no. Paris VI, 2006.
- [64] K. T. Mounanga, “Tensioactifs antioxydants originaux pour la formulation de produits de préservation du bois,” Ph.D thesis, Univ. Henri Poincaré, Nancy I, p. 223p, 2008.
- [65] K. T. Mounanga, “Tensioactifs antioxydants originaux pour la formulation de produits de préservation du bois,” Ph.D thesis, Univ. Henri Poincaré, Nancy I, p. 223p, 2008.
- [66] F. Bensalah, “Etude théorique du mécanisme réactionnel Des réactions SN aromatique Soutenu,” université mohamed boudiaf - m’sila, 2017.
- [67] N. Hadjou, “calcul des descripteurs de reactivite des aminopolycarboxylates : etude dft,” université larbi ben m’hidi oum el bouaghi, 2018.
- [68] C. Morell, “Un nouveau descripteur de la réactivité chimique : étude théorique et applications à la selectivité de quelques réactions chimiques,” no. May, 2006.
- [69] M. DEMS, “Etude théorique des réarrangements haptotropiques  $\pi$ - $\sigma$  des fragments  $M(CO)_3$ .” Université mohamed boudiaf - m’sila, 2015
- [70] 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,” *RSC Adv.*, vol. 6, no. 37, pp. 30824–30834, 2016.
- [71] Z. Rahmani, “Etude de la relation structure-activité antioxydante et antihémolyse des érythrocytes humaines par quelques dithiolethiones et composés phénoliques,” 2015.
- [72] P. Alov, I. Tsakovska, and I. Pajeva, “Computational Studies of Free Radical-Scavenging Properties of Phenolic Compounds,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 15, no. 2, pp. 85–104, 2014.

## Références

---

- [73] R. Amorati, M. C. Foti, and L. Valgimigli, "Antioxidant Activity of Essential Oils," 2013.
- [74] A. El-hadj said, "étude chimie physique de l'activité anti-oxydante d'une serie de coumarines," université abou bekr belkaïd de tlemcen 2015.
- [75] H. Boulebd, "Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study," *J. Mol. Struct.*, vol. 1201, p. 127210, 2020.
- [76] H. M. Ali and I. H. Ali, "QSAR and mechanisms of radical scavenging activity of phenolic and anilinic compounds using structural, electronic, kinetic, and thermodynamic parameters," *Med. Chem. Res.*, vol. 24, no. 3, pp. 987–998, 2015.
- [77] A. S. Woldu and J. Mai, "Computation of the bond dissociation enthalpies and free energies of hydroxylic antioxidants using the ab initio Hartree-Fock method," *Redox Rep.*, vol. 17, no. 6, pp. 252–274, 2012.
- [78] F. S. Sharopov, M. Wink, and W. N. Setzer, "Radical scavenging and antioxidant activities of essential oil components? An experimental and computational investigation," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 10, no. 1, pp. 153–156, 2015.
- [79] B. Naissa bouguern, "Concept ion et synth èse de dérivés phéno liques hautement fon ctionnalisés et étude de leurs propriétés bio ologiques vi is-à-vis de maladies cardiovasc laires (athéroscléros s u se)."
- [80] H. Boudali, "Synthèse d'un dérivé du fragment glutamique de glutathion," pp. 1–41, 2015.

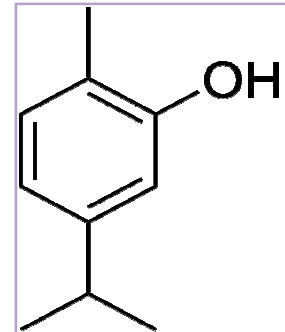
# Annexes

# Annexes

## Le carvacrol

Le Carvacrol se présente sous la forme d'une huile épaisse dégageant une odeur chaude et épicée caractéristique de l'origan. Sa faible toxicité ainsi que son goût et son arôme agréables ont conduit à son utilisation en tant qu'additif alimentaire en prévention de contamination bactérienne. En effet, le Carvacrol est un puissant bactéricide et anti-infectieux. Il aide aussi à soulager les douleurs musculaires et à lutter contre la fatigue générale ainsi que les insomnies.

Structure



### Fiche technique

**Nom uicpa :** 2-méthyl-5-(propan-2-yl) phénol

**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

**Masse molaire :** 150.2176

**T°fusion :** 2.5°C

**T° ébullition :** 236.85°C

**Masse volumique :** (20° C) 0.9772-0.98g·cm<sup>-3</sup>

Flacon du produit

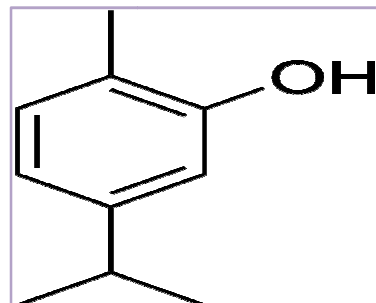


## Annexes

### Le Thymol

Le Thymol est un composé aromatique particulièrement présent dans le thym. Il se présente sous la forme de cristaux incolores dégageant une odeur très marquée de thym. Dès l'Égypte Ancienne, le Thymol était utilisé pour la conservation des momies. Aujourd'hui, ça a bien changé heureusement et le Thymol entre dans la composition de différents médicaments grâce à ses propriétés antibactérienne, antiseptique, antifongique et anti-oxydante. On le retrouve par exemple en traitement contre les aphtes, les irritations de la gorge et les piqûres d'insecte.

Structure



#### Fiche technique

**Nom uicpa :** 5-méthyl-2-(propan-2-yl) phénol

**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

**Masse molaire :** 150.2176

**T° fusion :** 49 à 51°C

**T° ébullition :** (1013 mbar) 233°C

**Masse volumique :** (24° C) 0.97-0.93 g·cm<sup>-3</sup>

Flacon du produit



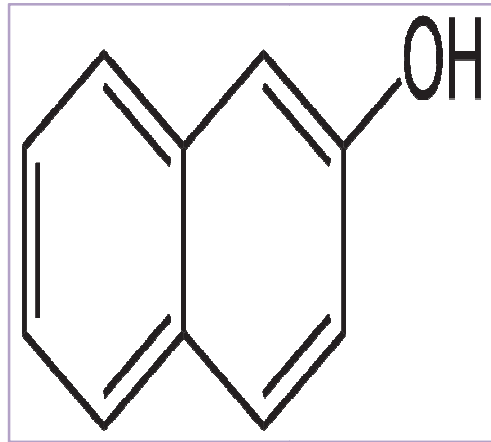
## Annexes

### 2-naphtol

Le 2-naphtol est un composé aromatique bi cyclique dérivé de naphthalène c'est un isomère du naphthalène-1-ol. Il est reconnu pour ces propriétés anti-oxydante

Il est utilisé dans l'industrie des colorants et en pharmacie comme antiseptique et comme antiparasitaire

Structure



Flacon du produit

#### Fiche technique

**Nom uicpa :** naphthalén-2-ol

**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O

**Masse molaire :** 144.1699

**T° fusion :** 120.85°C

**T° ébullition :** 285.55°C

**Masse volumique :** 1,22 g cm<sup>-3</sup>

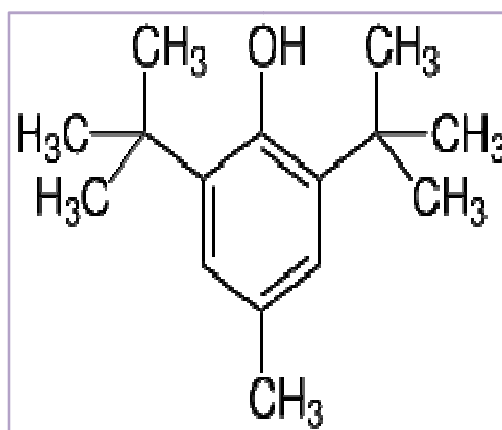


## Annexes

### BHT

Le **BHT**, acronyme pour **ButylHydroxyToluène** est un ingrédient utilisé dans de très nombreux domaines. Il permet aussi bien de préserver la qualité des aliments, que d'assurer l'amélioration de la conservation des échantillons de sperme de différentes espèces animales et humain. Dans ce cas des propriétés antivirales sont exploitées, en plus de l'effetantioxydant reconnu. On le retrouvera également aussi bien dans un plat préparé que dans une crème hydratante

Structure



Flacon du produit

#### Fiche technique

**Nom uicpa** : 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol

**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

**Masse molaire** : 220.3505

**T° fusion** : 70°C

**T° ébullition** : 265°C

**Masse volumique** : 1,03–1,05 g·cm<sup>-3</sup>

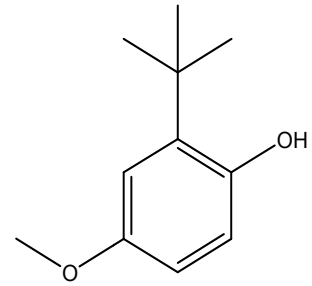


# Annexes

## BHA

Le **BHA** acronyme pour l'hydroxyanisolebutylé est un actif puissant qui s'intègre à plusieurs préparations cosmétiques, on le trouve dans des sérums, des crèmes, des lotions etc. Il agit sur la surface de la peau et en profondeur dans les pores.

Structure



Flacon du produit



### Fiche technique

**Nom uicpa :** acide hydroxy-2 benzoïque

**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 180.2435g/mol

**T° fusion :** 51°C

**T° ébullition :** 268°C

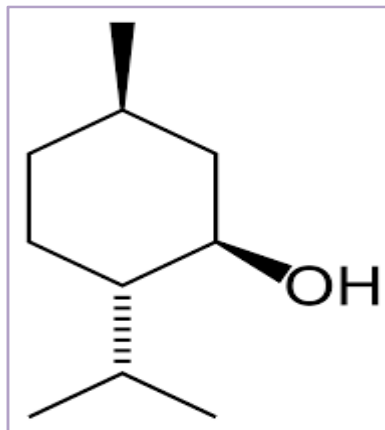




## Le menthol

Structure

Le menthol est un composé organique covalent obtenu soit par la synthèse, soit depuis l'extraction à partir de l'huile principale de menthe poivrée ou d'autre huile principale de menthe. Le menthol a des propriétés anti-inflammatoires et antivirales. Il est d'ailleurs utilisé pour soulager les irritations mineures de la gorge. Il est aussi anesthésique local.



### Fiche technique

**Nom uicpa :** (1*R*,2*S*,5*R*)-5-méthyl-2-(propan-2-yl)cyclohexanol

**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

**Masse molaire :** 156.2652

**T° fusion :** 36 à 38 °C, racémique  
42 à 45 °C, (-)-forme ( $\alpha$ )

**T° ébullition :** 212°C

**Masse volumique :**  
0,903 g cm<sup>-3</sup> (L, 15 °C)<sup>2</sup>

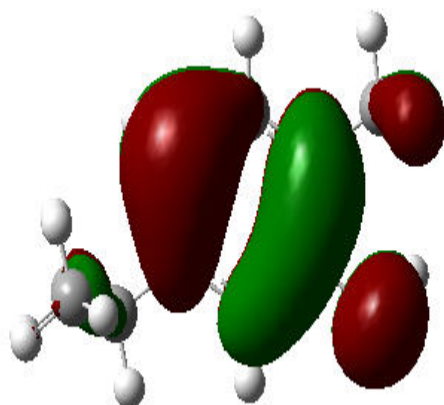
Flacon du produit



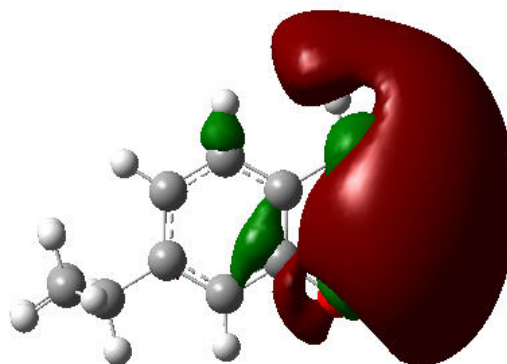
HOMO

LUMO

Carvacrol :

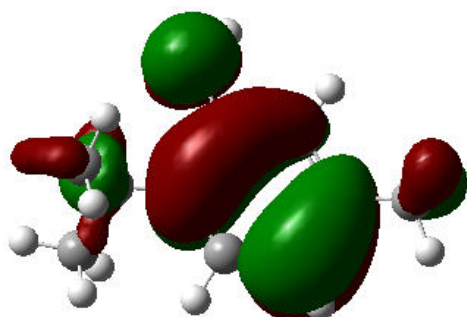


-0,22765

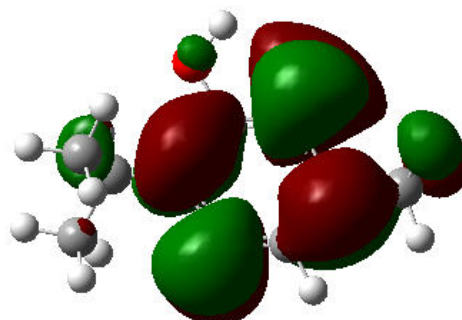


-0,00921

Thymol :

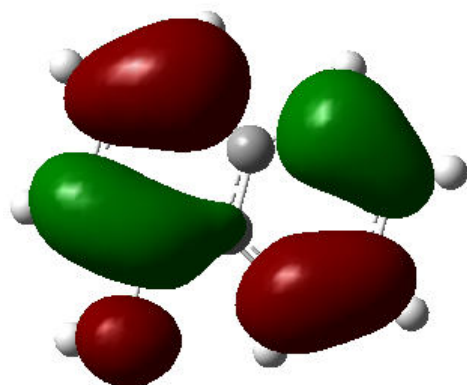


-0,22708

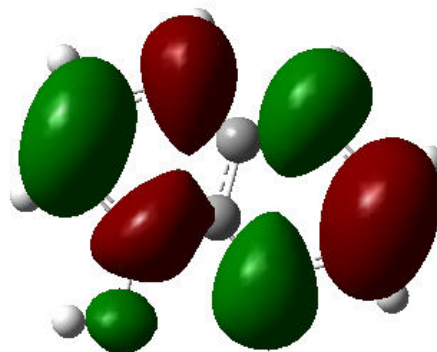


-0,01403

2-naphtol :

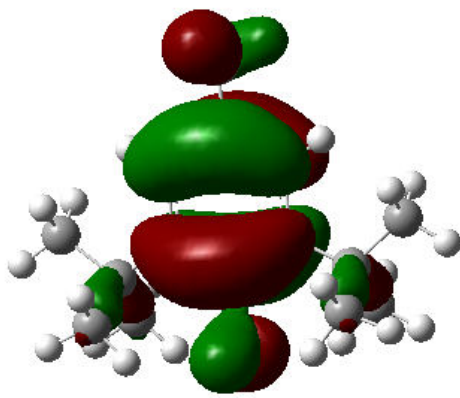


-0,21637

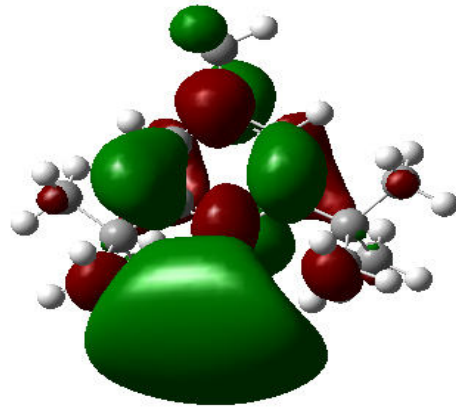


-0,04588

BHT :

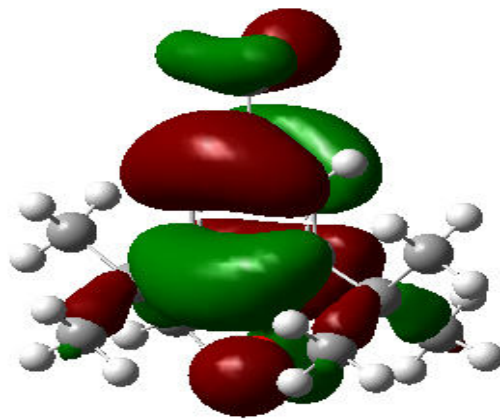


-0,2339

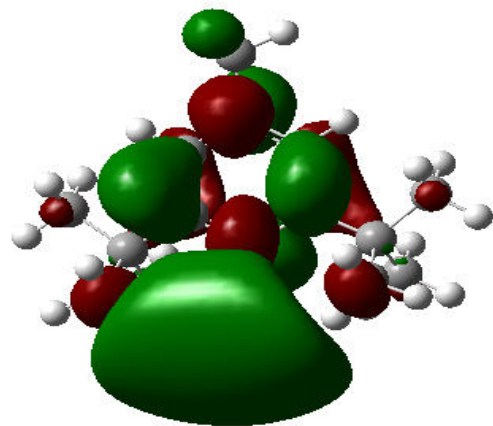


-0,01364

BHA :

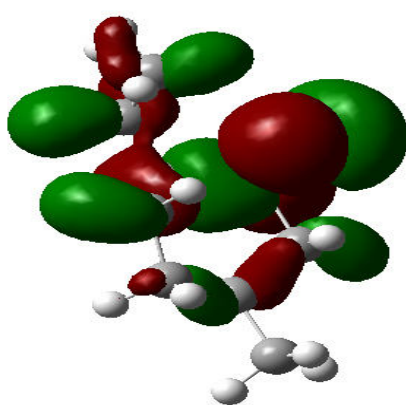


-0,23390

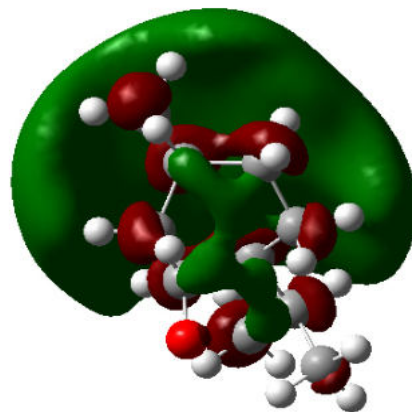


-0,01364

Menthol :



-0,27129



-0,00634