

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Université Saad
Dahlab -Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme Master II en Chimie appliquée

Étude expérimentale et théorique par DFT de l'activité antioxydant de 1-naphtol de 2-naphtol et Thymol

Présenté par:

ABADI Wahiba
RACHEM Ikram

Devant le jury :

Président :	Mme. HAMZA KAHINA	Maître de conférences «B»	USDB 1
Examineur :	Mme. ATI Fella	Maître de conférences «B»	USDB 1
Promoteur :	Mr. AIT YAHIA Ahmed	Maître assistant «A»	USDB 1

Blida le 13 juillet 2023

Remerciements

D'abord, nous remercions Dieu le tout puissant, de nous avoir
Donné la santé et la volonté de terminer ce travail.

Nous adressons tous nos remerciements aux personnes qui ont contribué à la
réalisation de ce mémoire, et particulièrement :

Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude au promoteur, **Mr. AIT YAHIA**,
pour son aide précieuse, sa réactivité, ces conseils qui ont grandement
contribué à la réalisation de cette production, et son extraordinaire gentillesse.

Nous voudrions ensuite remercier les membres de jurys qui vont juger ce
modeste travail et nous faire profiter de leurs connaissances et remarques
constructives :

Je tiens à remercier **Mme HAMZA KAHINA** pour son aide, sa gentillesse, ses
précieux conseils et ses encouragements toujours positifs, qui nous ont fait
l'honneur de présider le jury.

Nous remercions également **Mme ATI FELLA**, pour sa présence continue à
notre côté lors de la réalisation de notre mémoire et d'avoir accepté
d'examiner ce modeste travail.

Nos enseignants du département de chimie de l'université Blida 1.
Enfin, nos remerciements vont aussi à tous ceux qui nous ont soutenus d'une
manière ou d'une autre, de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ce qui, quelque soient le terme s'embrasses
en arriverais jamais

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, quoi que je fasse ou
que je dise, je ne saurai point de te remercier comme il se doit, ton
affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes
côtés a toujours été ma source de force que dieu l'accueil dans son vaste
paradis « **ma chère mère** ».

Je dédie ma graduation à la source de l'amour et de la vie à Votre bonne
âme, au sens de la vraie virilité, à celui sur la main du quel j'ai été élevé,
« **Mon père** » bien-aimé, qui ne viendra jamais Comme lui.

A ma chère sœur «**SOUHILA**», qui m'a appris le sens de la tendresse et du
don, le sens de la patience et de la force, qui m'ont soutenu en toutes
circonstances je t'aime.

A mes frères «**YACINE et SAMIR**» ils sont mon soutien et les piliers De ma
réussite

A mes amis proches «**LYTICIA, HAMID, MARIEM** », symbole de tendresse et de
fidélité.

Sans oublier la meilleure «**IKRAM** » (mon binôme) qui m'a aidée supportée dans
les moments difficiles.



WAHIBA



Dédicace

Je dédie ce travail :

A **ma chère mère**, pour ses encouragements, prières et son soutien dans les différentes étapes de ma vie.

A L'amour de ma vie, **Mon père** pour vos conseils, force, et patience, père merci D'être dans ma vie et merci pour votre amour.

Mes parents merci pour votre confiance et votre présence je vous aime papa, Mama.

A mes belles sœurs « **CHAHED et HALIMA** » pour leur encouragements, et Amour inconditionnel, je vous adore.

A **ma tante**, ma deuxième maman merci pour tous les moments et le soutien, je prie dieu de vous bénir avec des enfants.

A mon cher frère « **IBRAHIM** » Le petite boule de bonheur que tu es A ma cousine « **AZZA** ».

A mes meilleure amies « **KADI CHAHINEZ et GUEZAU ANIS** » puisse dieu conserver notre amitié.

A ma chère partenaire « **YASMINE** » qui partager avec moi les joies et les faiblesses.



Résumé :

L'objectif de notre travail est l'étude expérimentale et théorique de l'activité antioxydant des composés phénoliques ,1-naphtol, 2-naphtol, Thymol .des antioxydants de synthèse BHT et Vitamine C sont utilisés comme des références. Dans l'étude expérimentale en utilisé la méthode de piégeage du radical libre DPPH dans l'éthanol, Les résultats montre que la vitamine C présente une meilleure activité antioxydant que le BHT. La comparaison de 1-naphtol et 2-naphtol montre que le 2-naphtol présente une meilleure activité que le 1-naphtol, cela est probablement un effet stérique qu'il emporte. Le thymol présente une activité inférieure à celle de 1-naphtol ce la peut être expliqué que la diminution de la longueur de la chaîne des doubles liaisons conjuguer. Pour la corrélation théorique les résultats obtenus montrent que les valeurs de BDE calculées ou niveau de la théorie DFT (fonctionnelle hybride B3LYP) et la base 6-31G 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 composé étudiés Et Le calcul de BDE de l'adduit (2-naphtol, p-cymene) a donné la valeur de 79.07 Kcal/mol en comparant cette valeur avec celle de 2-naphtol (76.56 Kcal/mol), on peut conclure qu'il n'existe pas un effet de synergie entre 2-naphtol et p-cymene .

المخلص:

الهدف من عملنا هو الدراسة التجريبية والنظرية للنشاط المضاد للأكسدة للمركبات الفينولية ، 1-نافتول ، 2-نافتول ، ثيمول ، في الدراسة التجريبية باستخدام طريقة إزالة الجذور الحرة .وفيتامين ج كمراجع BHT وتستخدم مضادات الأكسدة الاصطناعية -تظهر المقارنة بين 1. BHT يُظهر نشاطاً مضاداً للأكسدة أفضل من C في الإيثانول ، أظهرت النتائج أن فيتامين DPPH ، ومن المحتمل أن يكون هذا تأثيراً naphthol-له نشاط أفضل من 1-naphthol-أن naphthol2-و naphthol2 بالنسبة . يُظهر الثيمول نشاطاً أقل من 1-نافتول والذي يمكن تفسيره على أنه انخفاض في طول سلسلة الرابطة المزدوجة .فلكياً يزيله الوظيفية DFT (B3LYP المحسوبة أو مستوى نظرية BDE للارتباط النظري ، تُظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن قيم هي الأكثر HAT في الطور الغازي تتفق جيداً مع ترتيب قوة مضادات الأكسدة وهذا يؤكد ذلك آلية Gالهجينية) والقاعدة 6-31 ملائمة للمركبات المدروس

Abstract:

The objective of our work is the experimental and theoretical study of the antioxidant activity of phenolic compounds, 1-naphthol, 2-naphthol, Thymol. BHT and Vitamin C synthetic antioxidants are used as references.

In the experimental study using the method of trapping the free radical DPPH in ethanol, the results show that vitamin C has better antioxidant activity than BHT. The comparison of 1-naphthol and 2-naphthol shows that 2-naphthol has better activity than 1-naphthol, it is probably a steric effect that it carries.

Thymol has a lower activity than 1-naphthol it can be explained that the diminution of the length of the double liaison chain conjugate. For the theoretical correlation, the results obtained show that the calculated BDE values or level of the DFT theory (hybrid functional B3LYP) and the 6-31G base in the gas phase are in good harmony with the order of antioxidant power this confirms that the HAT mechanism is the most favorable for the compounds studied ,And the BDE calculation of the adduct (2-naphthol, p-cymene) gave the value of 79.07 Kcal/mol by comparing this value with that of 2-naphthol (76.56 Kcal/mol), we can conclude that there is no synergy effect between 2-naphthol and p-cymene.



SOMMAIRE

SOMMAIRE:

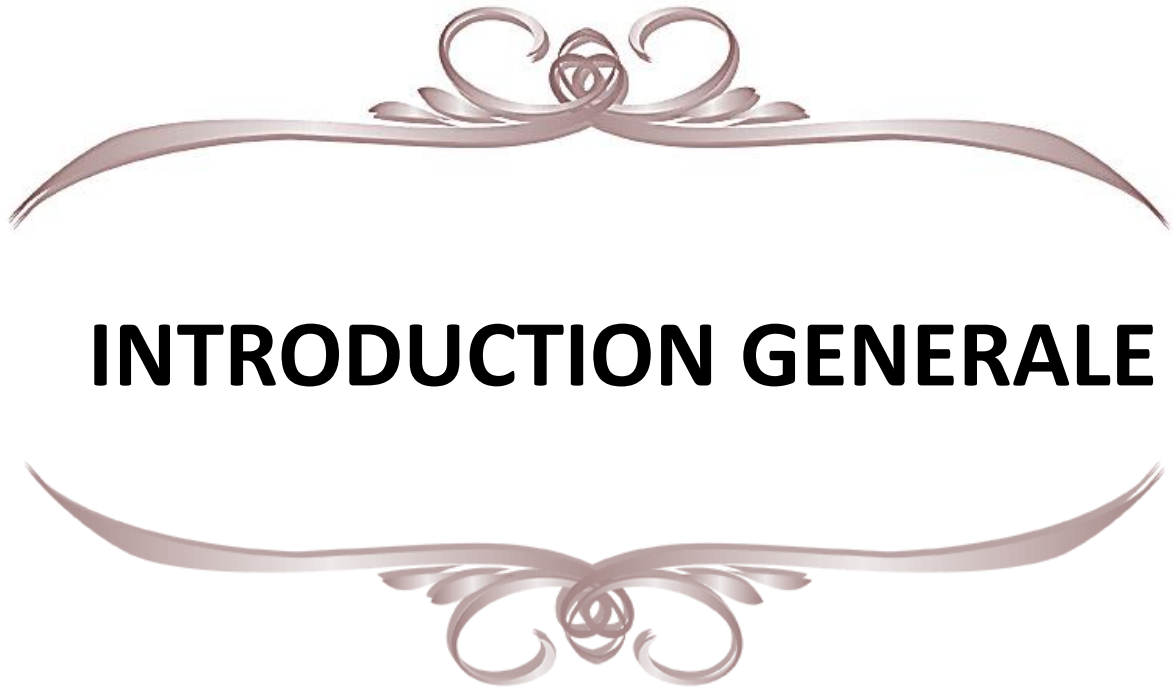
<i>Remerciements</i>	I
<i>Dédicace</i>	II
<i>Dédicace</i>	III
Résumé :	IV
:الملخص.....	V
Abstract:	VI
SOMMAIRE:	VII
Liste des abréviations :	XII
Introduction.....	2
1.1. Introduction.....	5
1.2. Définition.....	5
1.3. Type des radicaux libre.....	5
1.3.1. Espèces réactives de l’oxygène les ERO.....	6
1.3.2. Espèces réactive de l’azote ERA.....	7
1.4. Sources de production des radicaux libres.....	7
1.5. Stress oxydatif :	8
1.6. Antioxydants :.....	8
1.6.1. Définition :.....	8
1.6.2. Classification des antioxydants :	9
1.6.2.1. Antioxydants endogènes :	9

1.6.2.2. Les antioxydants Exogènes :.....	9
1.6.2.2.1. Les antioxydants naturels :.....	9
1.6.2.2.2. Les antioxydants synthétiques :	9
1.7. Méthode d'évaluation des propriétés antioxydants :.....	10
1.7.1. Méthode du piégeage du radical libre DPPH :.....	10
2.1. Introduction :.....	13
2.2. La chimie quantique :	13
2.4. La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) :.....	14
2.5. Étude de l'activité antioxydant par DFT :	14
2.5.1. Transfert d'atome d'hydrogène (HAT) :	14
2.5.2. Transfert d'électron unique et transfert de proton (SET-PT) :	15
2.5.3. Transfert séquentiel d'électrons avec perte de protons (SPLET) :.....	15
Synthèse bibliographique sur la synergie.....	18
1.1. Introduction :.....	23
1.2. Appareillage et produit :.....	23
1.2.1. Appareils :.....	23
1.2.2. Produits chimiques :	24
1.3. Méthodes :.....	25
1.3.1. Préparation de la solution de DPPH :	25
1.3.2. Préparation des solutions mères et filles :	25
1.4.2. Matériel :	30
CHAPITRE II:.....	31

RESULTATS ET DISCUSSIONS	31
2.1. Introduction :.....	32
2.2. Principe de DPPH :	32
Conclusion Générale :.....	47
Références Bibliographiques :.....	49

Liste des abréviations :

μmol : micromole.
ABS : Absorbance.
ABTS : (2, 2-azinobis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate).
ADN : acide désoxyribonucléique.
BHA : butylated hydroxyanisole.
BHT : butylated hydroxytoluene.
C : concentration.
DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.
ERA : Espèces réactives de l'azote.
ERO :Espèce réactives de l'oxygène.
FRAP : capacités réductrices ferriques d'antioxydants.
Mg : Milligramme.
MI : Millilitre.
Moye : moyenne.
NO : l'oxyde nitrique radicalaire.
ONOO : l'anion peroxydite.
ORAC : capacités d'absorbance du radicale de l'oxygène.
OS : stress oxydatif.
S : somme.
VP : Volume prélevé, Volume prélevé
DFT :Théorie de la fonctionnelle de la densité.
ERN : Les espèces réactives de l'azote.
ERO : Les espèces réactives d'oxygène.
ETE : L'enthalpie de transfert d'électrons.
FRAP : Pouvoir antioxydant réducteur ferrique.
HAT : Transfert d'atome d'hydrogène.
I : potentiel d'ionisation.
IP : Potentiel d'ionisation.
NOS : oxyde nitrique synthase.
PA : L'affinité du Proton.
PDE : Energie de dissociation du proton.
SET-PT : Transfert d'électron unique et transfert de proton.
SPLET : Transferts séquentiel d'électrons avec perte de protons.
TRAP : Pouvoir antioxydant total de piégeage des radicaux.



INTRODUCTION GENERALE



INTRODUCTION

Introduction

Les radicaux libres sont des molécules instables, qui possèdent un électron non apparié sur sa couche externe, Ceci les rend très réactifs.

Les antioxydants sont des composés qui agissent rapidement avec les radicaux libres pour les neutraliser (retrouver leur stabilité).

Quand les radicaux libres sont produits en grandes quantités par rapport à des antioxydants, ils engendrent des problèmes de santé notamment le cancer le vieillissement et les maladies cardiaques.

Pour cette raison que la communauté scientifique est la recherche des nouvelles molécules dotées d'une activité antioxydante intéressante.

Actuellement les antioxydants sont largement utilisés dans différents domaines : additifs alimentaires, cosmétique, médicamenteux...etc.

Les antioxydants synthétiques sont les plus utilisés tel que le BHT et BHA.

Dans ce contexte, notre travail consistera en l'étude de l'activité antioxydante des composés phénoliques : 1-Naphtol, 2-Naphtol, Thymol.

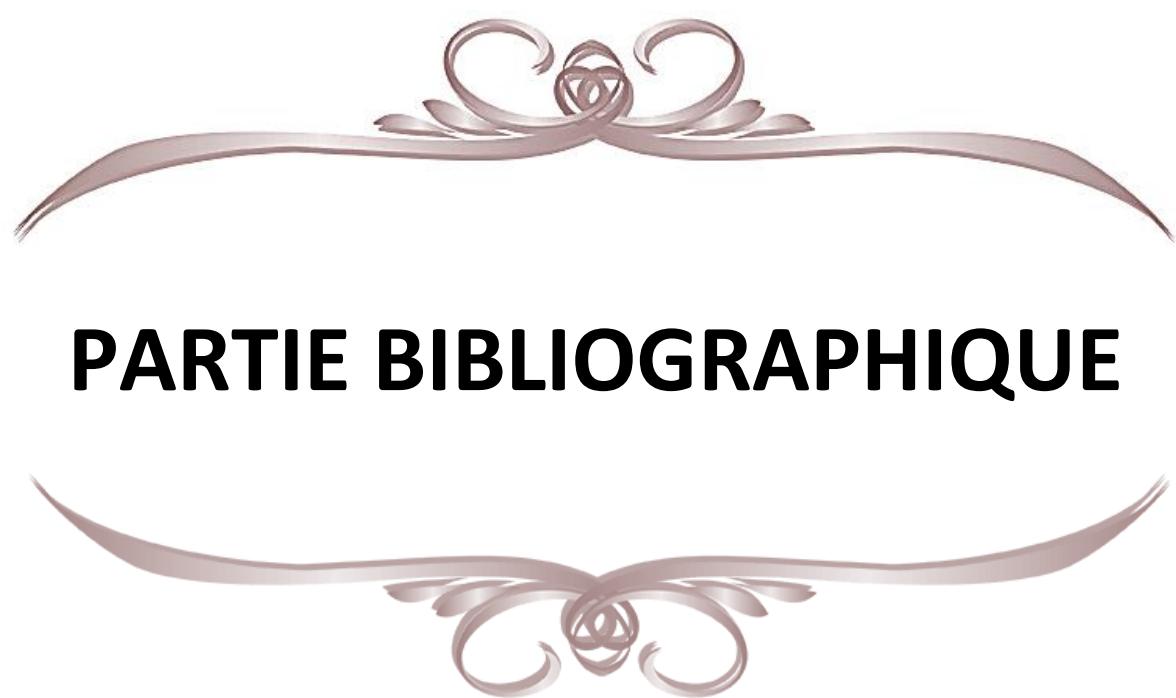
L'étude de l'activité antioxydante de ces composés sera réalisée expérimentalement par la méthode du piégeage du radical libre 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH) et théoriquement par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Ce travail est partagé sur deux parties :

Partie bibliographique qui comporte d'une introduction générale et trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à des généralités sur les radicaux libres, leurs sources, type, le stress oxydatif, ainsi que les antioxydants et leur mécanisme d'action.
- Le deuxième Chapitre sur la DFT et Ses différents indices et mécanismes.
- Le troisième chapitre comporte préambule sur la synergie.

La deuxième partie est dédiée aux résultats obtenus suivie de leur discussion, et nous terminons par une conclusion générale.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE





CHAPITRE I :
ACTIVITE ANTIOXYDANT RADICAUX
LIBRES



CHAPITRE I: ACTIVITE ANTIOXYDANT RADICAUX LIBRES

1.1. Introduction

Les radicaux libres sont des molécules instables, ils sont à l'origine d'un stress oxydatif qui joue un rôle dans différents troubles ou maladies (l'asthme, le cancer, le diabète, les maladies cardiaques ...). Pour se protéger, contre les dommages causés par les radicaux libres, on utilise les antioxydants qui sont capables d'éliminer ces radicaux libres [1][2].

1.2. Définition

Des radicaux libres ou forme de l'oxygène (FRO) ce sont des espèces chimiques (atome ou molécule), qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés, sur sa couche externe.

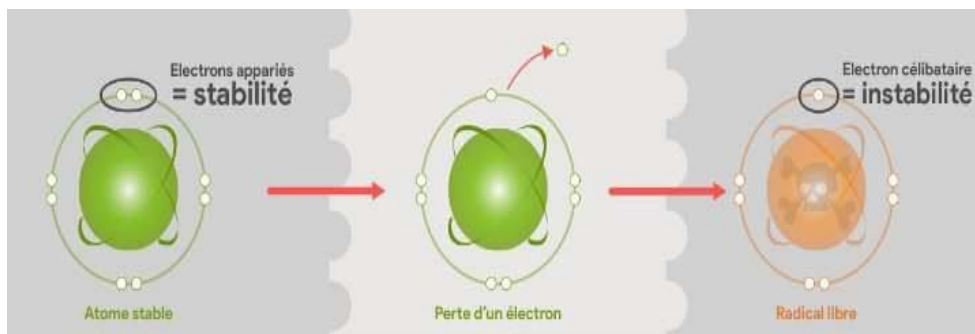


Figure 1 : Illustration de la différence entre une molécule stable et un radical libre.

Ces radicaux ont toujours tendance à capturer des électrons pour remplir son orbital de valence, et provoquant des réactions en chaîne [3].

Généralement un radical libre se forme comme suit :

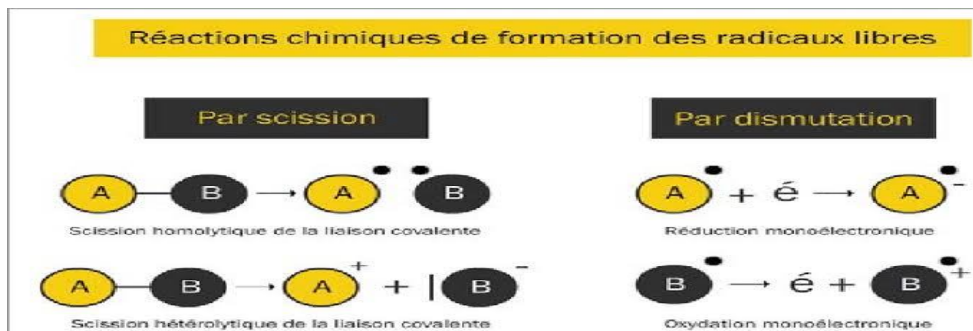


Figure 2: Réactions chimiques de formation des radicaux libres.

1.3. Type des radicaux libres

Il existe deux types de radicaux libres dans l'organisme:

CHAPITRE I: ACTIVITE ANTIOXYDANT RADICAUX LIBRES

1.3.1. Espèces réactives de l'oxygène les ERO

Les ERO (Espèces Réactives de l'oxygène) sont formées au cours du processus de respiration cellulaire. Le Radical Anion Superoxyde $O_2^{\bullet-}$ est formé à partir du dioxyde d'oxygène O_2 en présence de l'enzyme Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) [4], il est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le superoxydedismutase (SOD).

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

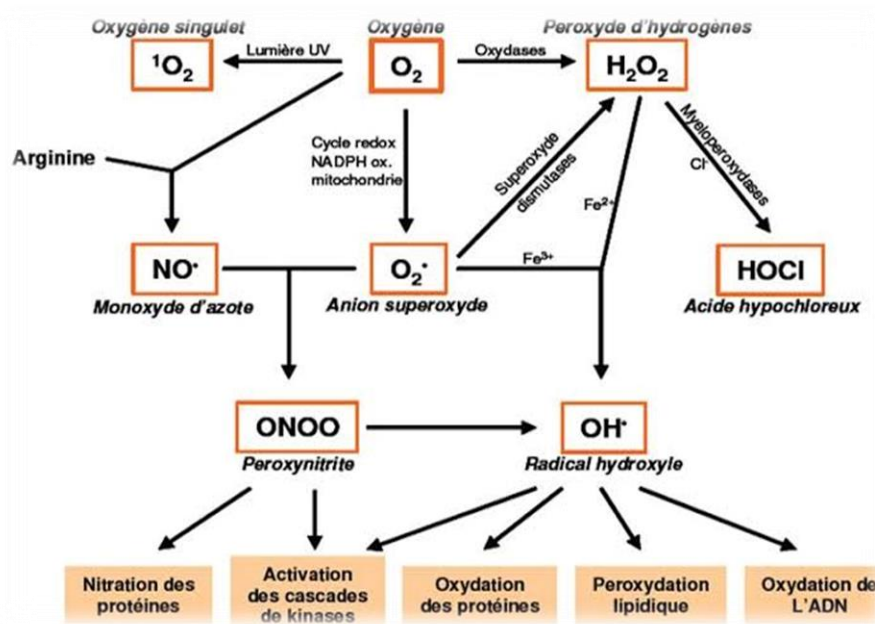


Figure 3 : Les principales espèces réactives de l'oxygène

CHAPITRE I: ACTIVITE ANTIOXYDANT RADICAUX LIBRES

1.3.2. Espèces réactive de l'azote ERA

Les ERA (Espèces Réactives d'Azote) : comportent le monoxyde d'azote NO[•] est synthétisé à partir de l'acide aminé L-arginine et d'une molécule d'oxygène en présence de l'oxyde nitrique synthase (NOS). Le NO[•] interagit avec le radical anion superoxyde pour conduire à l'anion peroxydinitrite ONOO⁻, un oxydant puissant des tissus biologiques [5][6].

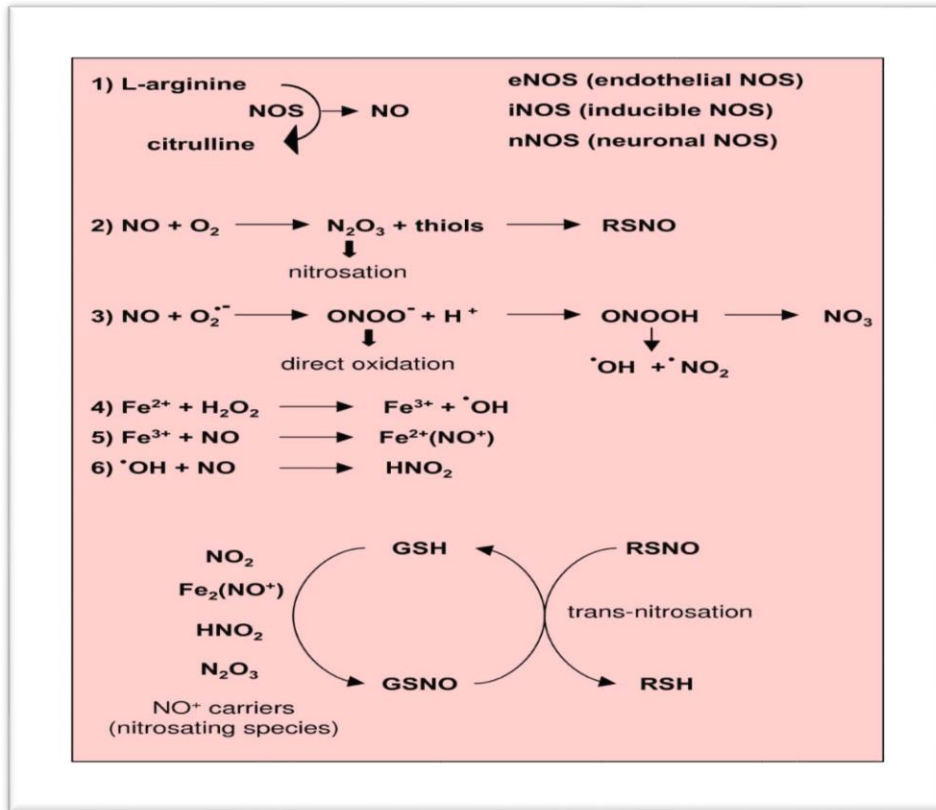


Figure 4 : Espèces réactive de l'azote ERN

1.4. Sources de production des radicaux libres

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

Tableau 1 : présente les endogène et exogène

Endogène	Exogène
<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondries • Phagocytoses • Xanthine • Métaux de transition • Peroxysomes • Exercice • Inflammation • Choc ischémique 	<ul style="list-style-type: none"> • Cigarette • Radiation ionisante • Pollutions diverses • Rayonnement UV • Produits chimique & Médicaments

1.5. Stress oxydatif :

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydants [7]. Les ROS sont présents de manière intracellulaire à des doses appropriées.

Leur concentration est régulée par l'équilibre entre les taux de production et d'élimination par le système antioxydant [8]. Ainsi, au repos, la balance entre antioxydants et pro-oxydants (balance redox) doit être équilibrée. Cependant, cette homéostasie redox peut être perturbée par une production excessive de ROS (e.g. vieillissement et athérosclérose) ou une capacité antioxydant réduite (e.g. obésité et tabagisme). C'est ce qu'on appelle le stress oxydatif. Un tel déséquilibre pourrait être déclenché de manière régulée par l'activation du système de production de ROS. La réponse antioxydant est efficace pour compenser cette production et le déséquilibre est temporaire. Réaction d'oxydation insuffisante. Les déséquilibres sont permanents. Il existe plusieurs causes possibles à cette perturbation de l'homéostasie redox.

Stress exogène (pro-oxydant dû aux influences environnementales), empoisonnement aux métaux lourds, rayonnement, carence alimentaire en antioxydants ou anomalies génétiques.

1.6. Antioxydants :

1.6.1. Définition :

Les antioxydants sont des molécules qui inhibent ou empêchent l'oxydation d'autres produits chimiques. C'est une molécule qui peut neutraliser les formes actives de l'oxygène, nous permettant de maintenir des niveaux non cytotoxiques de radicaux libres au niveau cellulaire et biologique [9]. L'oxydation fait partie d'une réaction redox dans laquelle des électrons sont transférés d'une substance à un oxydant. Cette réaction peut générer des radicaux libres qui déclenchent des réactions en chaîne destructrices [10].

Les antioxydants peuvent arrêter ou ralentir ces réactions en chaîne en réduisant avec les radicaux libres pour annuler leurs effets. Ces propriétés se retrouvent couramment dans les familles des thiols et des phénols.

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou des molécules simples, certains sont produits par l'organisme, ce sont des antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation et sont exogènes [11].

1.6.2. Classification des antioxydants :

1.6.2.1. Antioxydants endogènes :

Les antioxydants endogènes sont des enzymes ou protéines antioxydants (Superoxydedismutase, Catalase, et Glutathion peroxydase) élaborés par notre organisme avec l'aide de certains minéraux. Elles sont présentes en permanence dans l'organisme mais leur quantité diminue avec l'âge [12].

1.6.2.2. Les antioxydants Exogènes :

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

1.6.2.2.1. Les antioxydants naturels :

Les antioxydants naturels sont présents dans toutes les parties des plantes supérieures. Elles incluent le bêta carotène, l'albumine, la vitamine C et les composés phénoliques [13].

1.6.2.2.2. Les antioxydants synthétiques :

L'extraction des antioxydants naturels est coûteuse et ils sont de moins en moins disponibles dû à leur caractère saisonnier [14]. C'est pour cette raison que d'autres antioxydants ont été synthétisés [15] sans grande difficulté et avec des bons rendements. Les plus utilisés pour la conservation des produits alimentaires et pharmaceutiques sont :

- Le BHT (c) ou 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol. C'est un Antioxydant utilisé comme conservateur dans l'industrie alimentaire.

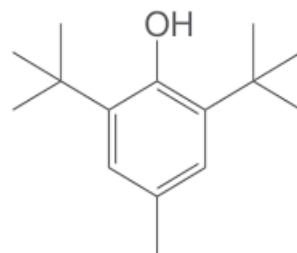


Figure 5 : Structure chimique de BHT.

- Le BHA (butylatedhydroxyanisole) également utilisé dans domaine alimentaire comme conservateur. Il possède deux isomères : le 3-tert-butyl-4-méthoxyphénol (I) et le 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol (II). L'isomère II a une activité antioxydante plus élevée que l'isomère I [16].

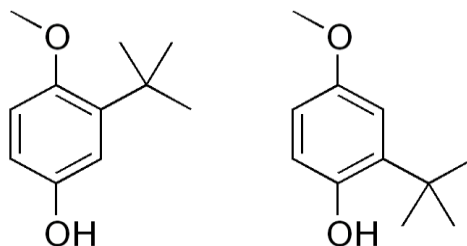


Figure 6 : structure chimique des isomère I et II.

1.7. Méthode d'évaluation des propriétés antioxydants :

Il existe plusieurs méthodes de mesure de l'activité antioxydante, nommées d'après la substance utilisée comme source de radicaux libres, par exemple [17,18,19]:

- La méthode du piégeage du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) (Brand-Williams et al 1995).
- La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène) (Cao et al., 1993).
- La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants) (Benzie et Strain, 1996)
- La méthode d'ABTS (2,2-azinobis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate) ou TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox) (Miller et al., 1993).
- La méthode de blanchissement de la β -carotène (Sun et Ho, 2005).

1.7.1. Méthode du piégeage du radical libre DPPH :

Le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est généralement le plus couramment utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydant en raison de la stabilité de sa forme radicalaire et de la simplicité de sa méthode d'analyse.

Il y a un maximum d'absorption vers 515-520 nm (violet). En présence d'antioxydants, la réduction du DPPH (transfert d'hydrogène du phénol ou C-H vers les radicaux libres) peut être facilement surveillée par spectroscopie UV-Vis [20].

En général, peu de résultats cinétiques ont été rapportés, mais la principale réponse discutée dans cette étude est le paramètre EC₅₀. Cela correspond à la quantité d'antioxydant nécessaire et efficace pour neutraliser 50% de la quantité initiale de radicaux libres.

La popularité de ce test est due à sa facilité d'utilisation, son analyse rapide, son excellente sensibilité et sa forte absorption des radicaux libres DPPH. Cependant, les données générées par cette méthode doivent être traitées avec une grande prudence, car ce test dépend fortement de l'encombrement stérique du solvant et du composé [21].

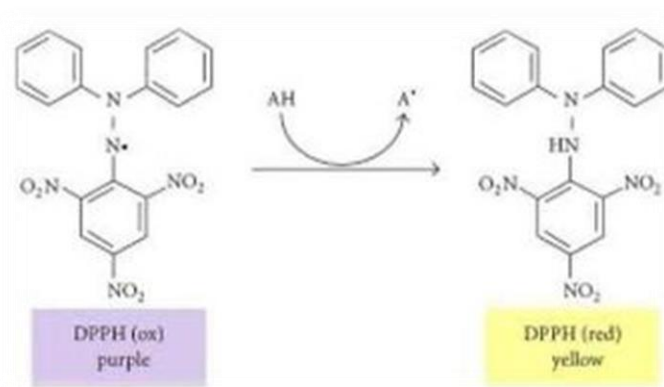


Figure 7 : Réaction du DPPH' Avec un antioxydant



**CHAPITRE II:
LA THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE
LA DENSITE DFT**



2.1. Introduction :

Le développement des outils informatiques au cours des deux dernières décennies a considérablement augmenté le nombre d'études théoriques [22][23]. En effet, dans de nombreux domaines de la chimie, la quantité de données et d'informations générées par la recherche ne peut pas être traitée et analysée par les techniques de calcul développées dans le calcul. Chimie appelée chemoinformatics ou (en anglais, computational chemistry). Leurs applications peuvent être de diverses natures, telles que l'élucidation et l'analyse de la structure chimique, le traitement de l'information chimique et même la chimie théorique [24].

L'utilisation de méthodes théoriques pour créer des modèles capables de prédire et de comprendre la structure, les propriétés et les interactions des molécules est appelée « modélisation moléculaire ». Cela permet de fournir des informations qui ne peuvent pas être obtenues expérimentalement et joue un rôle de complément d'information en chimie expérimentale [25]. La prédiction de la réactivité et de la sélectivité des processus chimiques est très importante. Il est essentiellement basé sur deux modèles qualitatifs, le premier est la théorie orbitale frontière et le second est la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de densité DFT.

2.2. La chimie quantique :

La chimie quantique est l'application de la mécanique quantique ; qui applique la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et les propriétés structurales (forme, fréquences vibratoires, etc.), énergétiques (énergies de liaison, énergies d'excitation, etc.) et réactions (barrières d'activation, produits chimiques). C'est le domaine de la physique, chimie. En appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, on comprend les liaisons moléculaires, etc. [26].

2.3. Les Méthode quantique :

Les méthodes quantiques sont basées sur des calculs d'orbitales moléculaires (MO). Sa complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons. Voici les principales variantes

- Méthode semi-empiriques.
- Méthode de champ auto-cohérent (SCF).
- La méthode est basée sur les fonctionnelles de densité (Densityfunctional Theory, DFT) [27].

2.4. La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) :

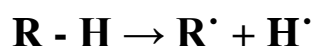
La théorie fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory) est un outil mathématique pour résoudre des problèmes à plusieurs corps et étudier la structure électronique de manière exacte. La DFT a été réellement établie avec l'apparition des théorèmes exacts d'Hohenberg et Kohn en 1964, qui relient l'énergie de l'état fondamental et sa densité de façon unique. Les calculs sont basés sur le calcul de la densité électronique $\rho(r)$ pour déterminer l'énergie du système. La densité est calculée à l'aide du déterminant de Slater, qui nécessite une base pour les orbitales atomiques. Une approximation est nécessaire pour calculer l'énergie [28]. L'objectif principal de DFT est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs [29].

2.5. Étude de l'activité antioxydant par DFT :

Grâce à cette méthode, il est possible d'étudier l'activité anti radicalaire des molécules, ou du moins de prédire les sites radicalaires, à travers trois mécanismes majeurs : HAT (transfert d'atome d'hydrogène), SET-PT (transfert d'électron unique et transfert de proton). Transfert et SPLET (transfert successif d'électrons avec perte de protons). Chacun est caractérisé par des paramètres thermodynamiques et thermochimiques. Les propriétés thermochimiques de la première étape de chaque mécanisme déterminent la probabilité de la voie de réaction [30].

2.5.1. 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 [31].



Ce mécanisme est caractérisé par la valeur BDE (Bond Dissociation Energy). Plus la liaison entre un atome porteur d'hydrogène et son hydrogène est faible, plus il est susceptible de donner facilement de l'hydrogène, ce qui entraîne la génération de sites antiradicaux prédictifs. Potentiellement antioxydant [32].

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

$$\mathbf{BDE = H(R\cdot) + H(H\cdot) - H(R-H)}$$

Avec :

H (R \cdot) L'enthalpie du radical.

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

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

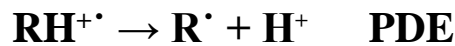
2.5.2. Transfert d'électron unique et transfert de proton (SET-PT) :

C'est le mécanisme étape par étape par lequel les antioxydants éliminent les radicaux libres, 2 étapes consécutives gratuites:

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



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



L'IP et la PDE sont des facteurs importants dans ce mécanisme, mais l'IP reste le facteur le plus important pour évaluer l'activité anti-radicalaire [33].

Plus les valeurs IP et PDE sont faibles, plus le processus est facile à réaliser et plus l'activité antioxydante est élevée.

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

Avec :

H(R^{•+}) : l'enthalpie du radical cation. H(e⁻) l'enthalpie de l'électron.

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

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

Avec :

H(R[•]) : l'enthalpie du radical.

H(H⁺) : l'enthalpie du proton.

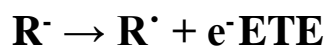
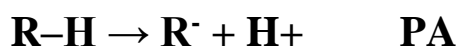
H (RH^{•+}) : l'enthalpie du radical cation.

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

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

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

La deuxième étape, caractérisée par l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), est le transfert du proton vers le radical libre [34].



Le SPLET est impliqué lorsque la valeur de l'énergie de l'affinité du Proton (PA) est inférieure à celle de la BDE. C'est un mécanisme qui est fortement favorisé dans un milieu alcalin, car ce dernier facilite la déprotonation [35].

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

Avec :

H(R[·]) l'enthalpie du radical.

H(e⁻) l'enthalpie de l'électron.

H(R⁻) l'enthalpie de l'anion.

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

Avec :

H(R⁻) l'enthalpie de l'anion.

H(H[·]) l'enthalpie du proton.

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

Sachant que les enthalpies de H[·], H⁺ et H(e⁻) sont données par les valeurs suivantes selon [34][35]


H (H[·]) = -0.4997 Hartree

H (H⁺) = 0.0024 Hartree

H (e⁻) = 0.0012 Hartree


Avec:

1 Hartree = 627.5 Kcal/mol



CHAPITRE III:

PREAMBULE SUR LA SYNERGIE



CHAPITRE III: PREAMBULE SUR LA SYNERGIE

Synthèse bibliographique sur la synergie

La synergie se réfère à l'effet produit par deux substances qui, lorsqu'elles sont combinées deux substances qui, lorsqu'elles sont combinées, produisent un effet plus grand que la somme de effets qu'elles produisent individuellement. Plusieurs chercheurs à réaliser différentes études, pour une approche des effets en synergie

- Mladen Milos et col ont réalisé une étude des synergies et des antagonismes antioxydants entre le thymol, le carvacrol, thymoquinone et p-cymène dans un système modèle utilisant le Briggs-Rauscher.

Selon cette étude ; l'application d'antioxydants est l'un des moyens techniquement les plus simples de réduire le processus d'auto-oxydation des lipides qui est reconnu comme un processus de détérioration majeur affectant à la fois et qualité nutritionnelle des aliments. Le thymol, le carvacrol, le thym quinone et le p-cymène comme constituants de différentes huiles essentielles possèdent une importante activité antioxydant, cette activité a été évaluée utilisant la méthode de réaction oscillante de Briggs-Rauscher.

Les résultats indiquent que la majorité des mélanges d'antioxydants ont un certain niveau de divergence dans la capacité antioxydant par rapport aux valeurs individuelles de leurs constituants. Le fort effet antagoniste n'a été trouvé que lorsque la thymo-quinone était associée au p-cymène. Toutes les autres combinaisons de deux antioxydants ont clairement montré un certain degré d'effet synergique. Les résultats obtenus pour des mélanges plus complexes de quatre antioxydants ont montré une diminution de la capacité antioxydant, indiquant et confirmant que l'effet antagoniste entre la thymo-quinone et le p-cymène l'emporte sur l'effet synergique des autres paires [36].

- Kanika Sharma et col ont fait une étude des activités antioxydants et antimicrobiennes synergiques des huiles essentielles de certaines plantes médicinales sélectionnées en combinaison avec des composés synthétiques.

L'exigence des fortes doses des huiles essentielles est le principal obstacle à leur utilisation comme conservateurs alimentaires. Une synergie possible interactions sur la capacité antioxydant et antibactérienne des huiles essentielles de six plantes médicinales sélectionnées à savoir *Callistemon lanceolatus* (Sm.) Sweet, *Ocimum gratissimum* L., *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor. Effet synergique antibactérien été déterminé contre trois Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* et *Bacillus subtilis*) et deux bactéries Gram négatives (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) en utilisant la méthode de dilution en bouillon. Les types d'interactions dans différentes combinaisons binaires ont été déterminés en calculant la fraction inhibitrice indices de concentration (FICI). Il a été observé que les huiles essentielles non seulement amélioreraient l'efficacité antioxydant et antibactérienne des composés synthétiques mais a également entraîné une réduction significative de leurs doses actives en raison de la synergie [37].

CHAPITRE III: PREAMBULE SUR LA SYNERGIE

- María Llana-Ruiz-Cabello et col ont réalisé une étude du Rôle pro-oxydant/antioxydant in vitro du carvacrol, du thymol et de leur mélange dans la lignée cellulaire Caco-2 intestinale.

La nourriture et l'emballage jouent un rôle important. Ainsi, certaines huiles essentielles sont incorporées dans des polymères plastiques pour leur conférer de meilleures propriétés de conservation. L'huile essentielle d'origan contient du carvacrol et du thymol, deux polyphénols importants. Compte tenu de leur utilisation croissante dans les emballages alimentaires actifs, l'évaluation de leur adéquation et de leur innocuité est d'un grand intérêt. Une augmentation dépendante de la concentration dans les effets antioxydants du carvacrol, du thymol et de leur mélange (10:1) a été déterminée à l'aide de DPPH et Essais ABTS. De plus, la sécurité de ces composés a été testée in vitro.

Les résultats ont montré que le stress oxydatif joue un rôle dans les dommages induits par le carvacrol et le mélange à fortes concentrations. Cependant, à des concentrations plus faibles, les deux composés et leur mélange ont été montrés, pour la première fois, pour protéger les cellules contre les dommages induits par le H₂O₂ [38].

- Hyrla Grazielle et col ont fait une étude sur les huiles essentielles de chémotypes de basilic : principaux composés, mélanges binaires et activité antioxydant.

Le potentiel antioxydant des huiles essentielles (HE) de 24 chémotypes de basilic a été évalué par 4 tests in vitro distincts. Différentes combinaisons des principaux composés trouvés dans l'HE ont également été testées pour identifier ces combinaisons responsables de l'activité antioxydant des huiles volatiles et vérifier l'apparition de synergie ou antagonisme entre eux.

Les résultats indiquent que 9 HE présentaient un potentiel antioxydant prometteur, avec au moins 52,68% d'inhibition de la peroxydation de l'acide linoléique à 10 µL/mL et 76,34% d'inhibition de la DPPH % radical à 1 µL/ml. Le composé majeur, l'eugénol, avait l'activité antioxydant la plus élevée. L'activité antioxydant de ces HE ne peut s'expliquer uniquement par la présence des composés majoritaires. Malgré l'influence de l'eugénol, l'activité antioxydant est également liée à la synergie entre d'autres composés mineurs présents dans l'EO. Ce fait confère une puissante activité antioxydant à certaines HE de basilic [39].

- Camellia sinensis ont réalisé un travail afin d'étudier l'effet de la digestion gastro-intestinale in vitro sur les composés phénoliques et l'activité antioxydant du thé vert, pour cette étude de l'activité antioxydant ils ont utilisé 03 méthodes DPPH ; ABTS ; CUPRAC. L'étude de l'effet de la digestion in vitro sur l'activité antioxydante indique une diminution de l'activité antioxydante durant les deux phases de digestion (salivaire et intestinale) et marque une augmentation durant la phase gastrique par rapport à l'extrait de la plante non digérée [40].

- Satureja Calamintha une plante médicinale de la famille des Lamiaceae ; utilisée en Algérie comme condiment alimentaire. Pour l'expérience de nabilabou gandoura et

CHAPITRE III: PREAMBULE SUR LA SYNERGIE

nassimabendimerad deux extraits ont été préparés à partir des feuilles de cette plante : l'un organique méthanolique et l'autre aqueux . Le pouvoir antioxydant a indiqué que les extraits aqueux ont montré une bonne activité antioxydante supérieure à 90 à une concentration 4.62mg/ml; par contre le test FRAP a indiqué que l'extrait méthanolique a un pouvoir réducteur plus élevé que celui de l'extrait aqueux mais faible que l'acide ascorbique[41] .

- Les herbes médicinales et leurs dérivés sont utilisés pour traiter ou prévenir diverses maladies malgré que leur efficacité thérapeutique est liée à la saison de cueillette.

Pour étudier l'une de ces herbes ; le *R. khorasanicum* a été choisi et récolté en : décembre ; février et avril.

Les activités antioxydantes DPPH et FRAP ont été déterminées :

Les extraits ont été évalués pour leur potentiel antibactérien contre les bactéries G+ et G- et la concentration minimale inhibitrice CMI a été déterminée par micro dilution.

Comme résultats les 3 extraits contenaient des composés phénoliques ; et en flavonoïdes et présentaient une activité antioxydante souhaitable.

L'échantillon d'avril présentait la plus grande teneur en phénols et en flavonoïdes et un potentiel d'activité antioxydante significatif dans le test FRAP. De plus, l'échantillon d'avril avait l'activité antibactérienne et l'effet cytotoxique les plus élevés sur les lignées cellulaires cancéreuses [42].



**Partie
Expérimentale**





CHAPITRE I:
MATERIEL ET METHODE

1.1. Introduction :

Le but de notre étude est l'évaluation quantitative des propriétés antiradicalaires des composés phénoliques par deux approches différentes.

La première est une étude expérimentale utilisant une méthode de piégeage du radical libre 2,2-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH). Cette étude portera sur les composés phénoliques et deux produits de référence, à savoir le BHT et la vitamine C.

La deuxième partie présente une étude théorique de cette activité à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'accent est mis sur l'étude des composés phénoliques.

Effets synergiques de deux produits le 2-naphtol et le p-cymène.

➤ **Etude expérimental de l'activité antioxydant :**

L'étude expérimentale de l'activité antioxydante des composés phénoliques sont réalisées à l'aide de la méthode de piégeage des radicaux libres DPPH. Cette méthode est basée sur la réduction des radicaux DPPH• par des antioxydants (espèce à l'étude), entraînant un changement de couleur de la solution. du violet au jaune. Ce changement de couleur peut être suivi par spectrophotométrie UV-visible à 517 nm. Ainsi on peut déterminer la concentration effective d'inhibition «EC50 » d'une substance chimique.

➤ **Lieux d'expérimentation :**

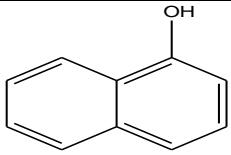
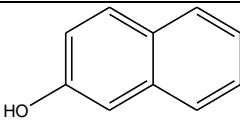
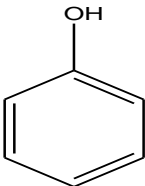
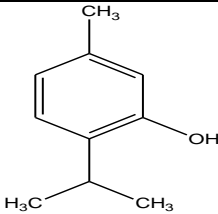
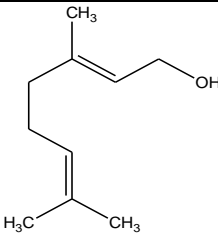
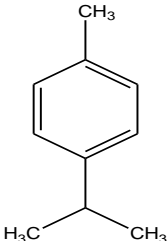
Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire pédagogique du département de chimie, faculté des sciences, université Saad Dahleb Blida.

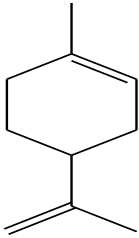
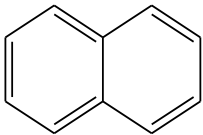
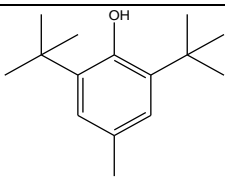
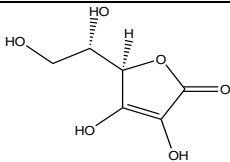
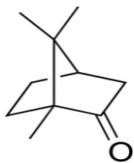
1.2. Appareillage et produit :**1.2.1. Appareils :**

- Analyse des espèces de recherche sont réalisées à l'aide d'une spectroscopie d'absorption UV-visible de Mark mono-pheson.
- Balance analytique Est d'instruments hautement sensibles conçus pour la mesure extrêmement précise de petits échantillons, leur lecteur a une plage de 0,1mg - 0,01mg.

1.2.2. Produits chimiques :

Tableau 2 : familles et nom UICPA, structure, formule brute, masse molaire des composé chimique utilisés au cours de notre expérimentation

Composé	Nom IUPAC	Structure	Formule brute	Masse Molaire g. mol ⁻¹
1-naphtol	Nphthalène-1-ol		C ₁₀ H ₈ O	144.17
2-naphtol	Nphthalène-2-ol		C ₁₀ H ₈ O	144.17
phénol	phenol		C ₆ H ₆ O	94.11
Thymol	5-methyl -2-(propan-2-yl) phénol		C ₁₀ H ₁₄ O	150.22
géraniol	(2E)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-ol		C ₁₀ H ₁₈ O	154,25
P-cymène	1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène		C ₁₀ H ₁₄	134.21

<p>Limonène</p>	<p>1-méthyl-4-prop-1-én-2-yl-cyclohexène</p>		<p>$C_{10}H_{16}$</p>	<p>136,24</p>
<p>Naphtalène</p>	<p>naphtalène</p>		<p>$C_{10}H_8$</p>	<p>128.1705</p>
<p>BHT</p>	<p>2,6-bis(1,1-diméthylethyl)-4-méthylphenol</p>		<p>$C_{15}H_{24}O$</p>	<p>220,35</p>
<p>VC</p>	<p>(5R)-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one</p>		<p>$C_6H_8O_6$</p>	<p>176,12</p>
<p>comphore</p>	<p>1,7,7-Triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one</p>		<p>$C_{10}H_{16}O$</p>	<p>152,23</p>

1.3. Méthodes :

1.3.1. Préparation de la solution de DPPH :

- On pèse 4 mg de DPPH qu'on dissout dans 100 ml de l'éthanol dans un bécher puis on fait une agitation pendant 30 min.
- Après 30 min on prend 1 ml de cette solution et on ajoute 1 ml d'éthanol, en mesure son ABS à 517 nm pour s'assurer que son ABS est de (0.56-0.59).

1.3.2. Préparation des solutions mères et filles :

- Nous avons préparé en premier des solutions mère de concentration connue pour chaque composé étudié.
- Différents volumes à partir de solution mère sont prélevés et complétés à 1 ml avec l'éthanol après on ajoute 1 ml de solution DPPH.

- On mesuré l'absorbance de chaque solution fille à l'aide d'un spectromètre UV-Visible à 517 nm (deux essais ont été effectués pour chaque solution testé).
- Préparation des échantillons à analyser est résumée par les différentes étapes de la figure ci-dessus.

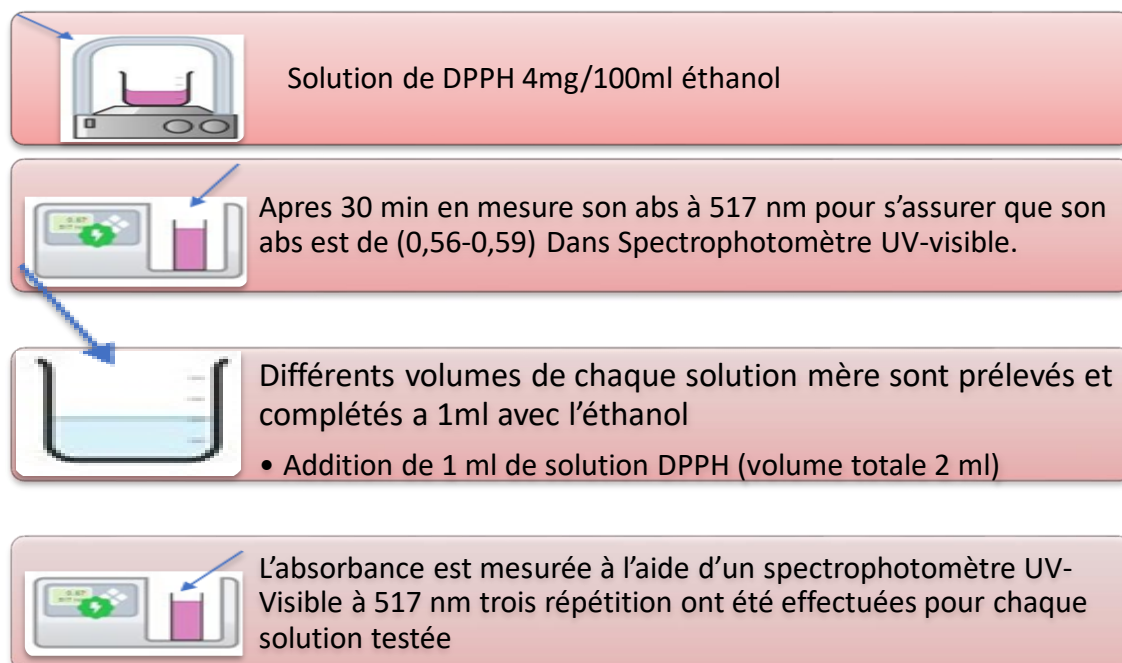


Figure 7 : Schématisation du protocole expérimental de la méthode DPPH.

Tableau 3 : concentration de la solution mère, volumes prélevé et concentrations des échantillons testées pour chaque composé.

Composé	[Solution mère] mg/ml	Volume prélevé (μ l)	[C] (mg/ml)
1-naphthol	0.0002	2	2
		5	5
		8	8
		10	10
		15	15
		20	20
		30	30
		50	50

		70	70
		100	100
		150	150
		200	200
		250	250
		300	300
		400	400
		500	500
		600	600
		700	700
		2	2
		5	5
		8	8
		10	10
		15	15
		20	20
		30	30
		50	50
2-naphtol	0.0002	70	70
		100	100
		150	150
		200	200
		250	250
		300	300
		400	400
		500	500
		600	600

		700	700
		800	800
BHT	0.0001	0	0
		2	1
		5	2.5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25
		60	30
		70	35
		85	42.5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300
		800	400
		900	450
1000	500		
Vitamine C	0.0001	0	0
		2	1
		5	2,5
		10	5
		20	10
		30	15
		40	20
		50	25

		60	30
		70	35
		85	42,5
		100	50
		200	100
		300	150
		600	300

1.4. Etude théorique de l'Activité antioxydante :

Le but de cette partie de travail est l'étude théorique de pouvoir antioxydant des composé phénolique, cette étude a été effectuée à l'aide de logiciel gaussien 09 en utilisant la méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), avec la base standard de calcul 6-311G et la fonctionnelle B3LYP

1.4.1. Lieu de travail :

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

1.4.2. Matériel :

Afin d'analyser la structure chimique des molécules, nous Avon sourceur sa avec des logiciels de la schématisation et modélisation moléculaire.

❖ Logiciel Chem Office ultra :

Ce logiciel est un éditeur de structures développées des molécules. Il comporte plusieurs programmes : ChemSketch, Chem3Det ChemFinder.

Développé en 1985 par David A. Evans et Stewart Rubenstein[44]; il concède à l'optimisation de la dynamique moléculaire et de la géométrie des états de transition. Il évalue également certaines propriétés physiques (dipôles, charges, densités...) et permet d'effectuer les calculs semi empiriques avec interfaces à d'autres programmes, notamment GAMESS®, Gaussian®, Tagmar® et MOPAC®.

❖ Logiciel Gaussian :

Ce logiciel utilise des fonctions Gaussienne sa fin de représenter les orbitales atomiques. Il a été créé en 1970 par John Pople [45] dans l'intention de faciliter les calculs par rapport aux logiciels utilisant les orbitales de Slater. Il a facilité le développement de la chimie numérique notamment les méthodes abinitio pour calculer les orbitales moléculaires à partir des orbitales atomiques.



CHAPITRE II:

RESULTATS ET DISCUSSIONS



2.1. Introduction :

Le but de notre travail est d'effectuer une étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante des composés phénoliques, l'étude expérimentale est réalisée par la méthode de piégeage du radical libre DPPH et l'étude quantique est réalisée par DFT.

Les composés phénolique l'on se propose d'étudier sont:

1-naphtol ; 2-naphtol ; Naphtalène; P-cymène ; comphor ; géraniol ; Limonène ; thymol.

Le phénol, Le BHT et la vitamine C sont utilisés comme des antioxydants de référence.

Le choix de ces composés est basé sur :

- Tous ces produits sont des produits volatils, qu'on trouve généralement dans les huiles essentielles.
- De plus tout ce composé comporte le même nombre de carbone mais ne présente pas le même indice de saturation.

2.2. Principe de DPPH :

Cette méthode est décrite par le bois et coll. en 1958 [46] est basé sur la mesure de piégeage du radical libre DPPH en solution d'éthanol.

Le DPPH est un radical libre stable qui détient un électron non apparié sur un atome de pont d'azote, la délocalisation de cet électron sur les trois cycles aromatiques de la molécule est l'origine de sa stabilité et de sa couleur violet foncé

L'ajoute 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.

La réduction du DPPH^o est facilement mesurée par spectrophotomètre à 517 nm

La réaction sera plus ou moins rapide selon la nature de l'antioxydant et la quantité de DPPH-H formé dépendra de la concentration en antioxydant

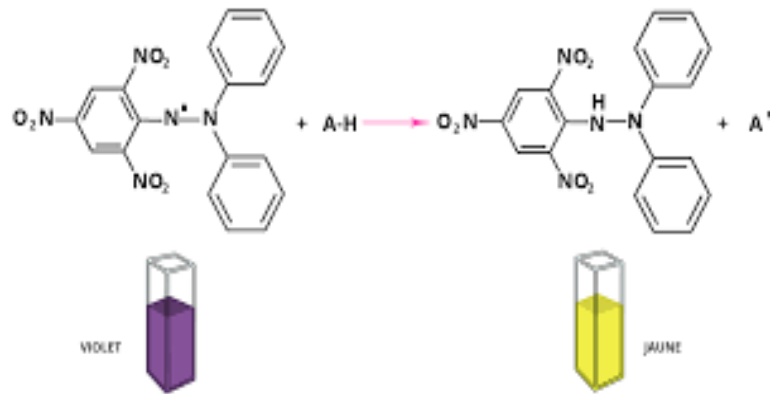


Figure 8 : la réduction du radical libre DPPH en DPPH-H

L'activité antioxydant AA % sera calculée par l'équation suivante :

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

Soit :

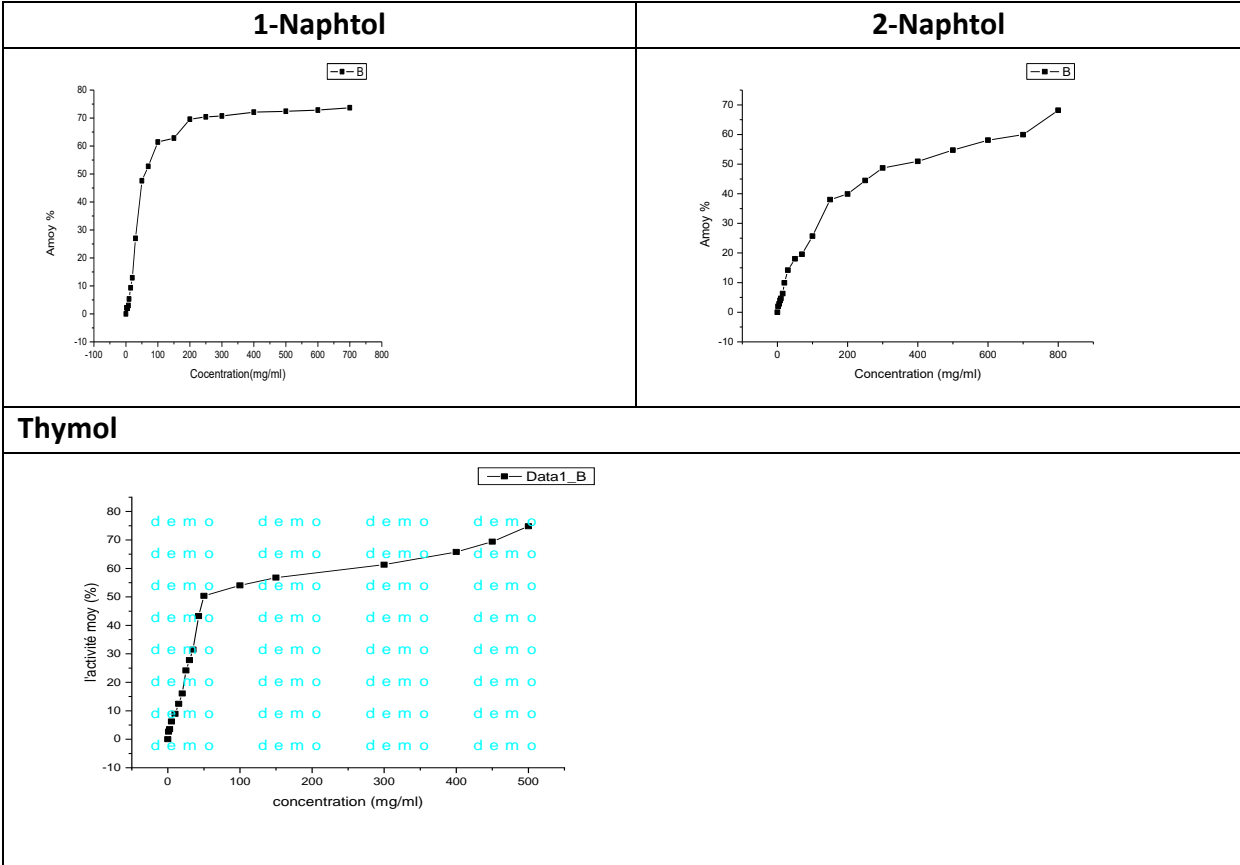
- ❖ **ABS control** : absorbance à la longueur d'onde 517nm de la solution de DPPH dans l'éthanol.
- ❖ **ABS échantillon** : absorbance à $\lambda=517$ nm de chaque échantillon.

Tableau 4 : Activité antioxydant, EC50 et la concentration des composé étudié

Composés	[C] (mg/ml)	EC 50 (mg/ml)	Activité (%)
1-Naphtol	0	47,12	0
	2		1,17
	5		1,83
	8		3,50
	10		5,17
	15		8,67
	20		13,33
	30		33,50
	50		47,17
	70		51,33
	100		61,67
	150		62,67
	200		68,83
	250		69,17
	300		69,50
	400		70,83
500	71,33		
600	71,67		
700	72,33		
2-naphtol	0	18.00	0
	2		0,862
	5		1,207
	8		2 ,414
	10		3,448
	15		5,345
	20		9,655
	30		13,620
	50		17,414
	70		18,965
	100		27,241
	150		38,103
	200		38,793

	250		42,759
	300		49,138
	400		51,034
	500		54,310
	600		56,897
	700		57,759
	800		63,793
Thymol	0	50.28	0
	1		3,51
	2.5		5,26
	5		8,77
	10		12 ,28
	15		17,54
	20		24,56
	25		29,82
	30		33,33
	35		33,33
	42.5		43,86
	50		52,63
	100		54,39
	150		56,14
	300		59,65
	400		64 ,91
	450		68.42
500	73.68		

Activité (%)=f(Concentrations)

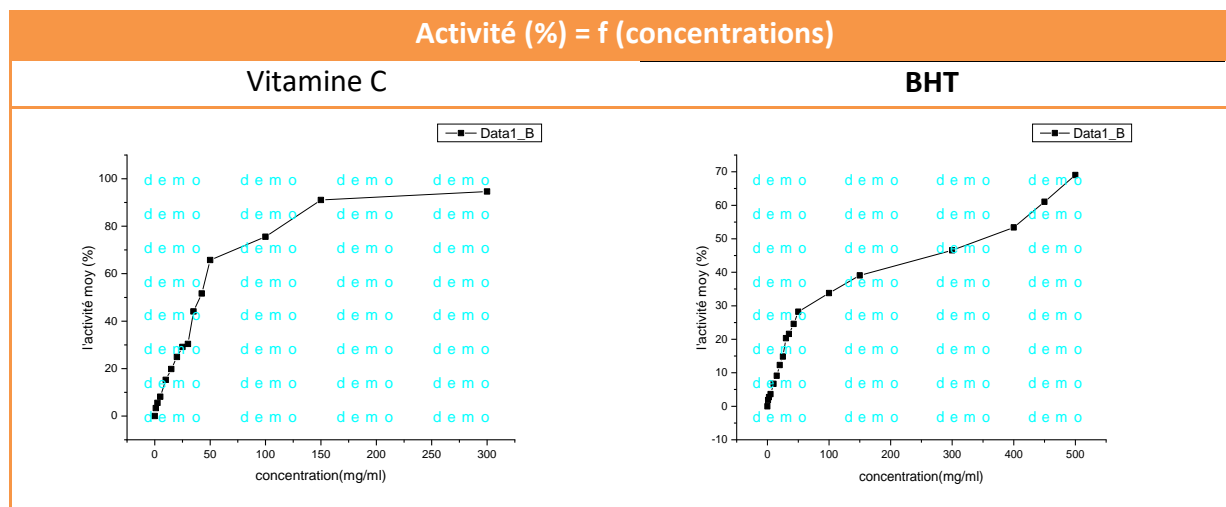


Afin de situer l'activité antioxydant des composés étudiés, nous avons fait une étude comparative entre activité et celle des antioxydants de référence nous avons Alors choisi le BHT et le Vitamine C, sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableu 5 : Activité antioxydant, EC50 et la concentration des produit de référence

Composés	[C] (mg/ml)	EC50 (mg/ml)	Activité (%)
BHT	0	351,56	0
	1		1,79
	2,5		2,14
	5		3,57
	10		5,36
	15		7,68
	20		9,11
	25		12,50
	30		19,11
	35		19,64
	42,5		22,14
	50		23,57
	100		31,96
	150		38,75
	300		48,21
	400		54,82
	450		64,64
500	71,43		
Vitamine C	0	40.97	0
	1		3,60
	2,5		5,04
	5		7,37
	10		19,06
	15		22,12
	20		22,66
	25		23,02
	30		23,20
	35		46,04
	42.5		53,60
	50		77,52
	100		86,33
	150		92,63

	300		95,68
--	-----	--	-------



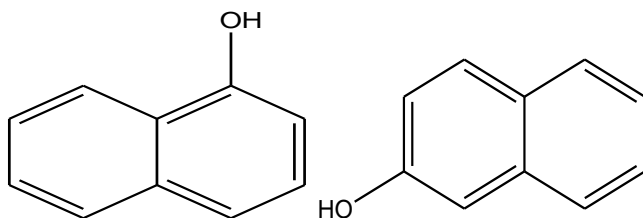
Concentration efficace médiane EC 50 :

C'est la concentration d'antioxydant nécessaire pour diminuer la concentration du radical DPPH de 50%, il est inversement lié à la capacité antioxydant d'un composé. Donc plus Ec50 est faible, plus l'activité antioxydants du composé est important.

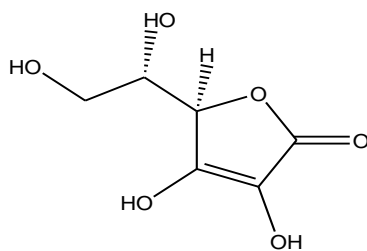
Classification des EC 50 :

$$EC_{50(BHT)}=351,56 > EC_{50(Thymol)}=50,28 > EC_{50(1-Naphtol)}=47,12 > EC_{50(VitamineC)}=40,97 > EC_{50(2-Naphtol)}=18:00$$

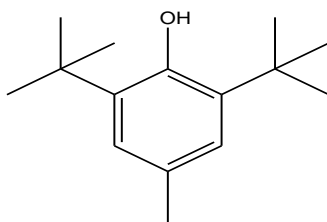
D'après la classification on peut dit que le 2-naphtol (Ec50 faible), il yaune activité antioxydant important que les autre composé.



Le 1-naphtol et 2-naphtol présentent les mêmes substituant avec de position différente. Les résultats de Ec50 montrent que le 2-naphtol présente une meilleure activité que le 1-naphtol ce la montre l'intérêt de la position des substituant sur la variation de l'activité antioxydant.

**Vitamine C**

La vitamine C est le composé le plus actif que le BHT. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il existe quatre groupements hydroxyles en plus des hydrogènes portés par les carbones adjacents au dispositif éthylénique.

**BHT**

Le BHT est un phénol dégradé et son effet antioxydant est principalement dû à la présence de groupes hydroxyles phénoliques. La perte d'hydrogène produit un radical phénoxy, qui est stabilisé par l'effet mésomère du noyau benzénique. Pour le BHT, cet effet est renforcé par l'effet donneur inductible des deux groupements tert-butyle et méthyle.

A

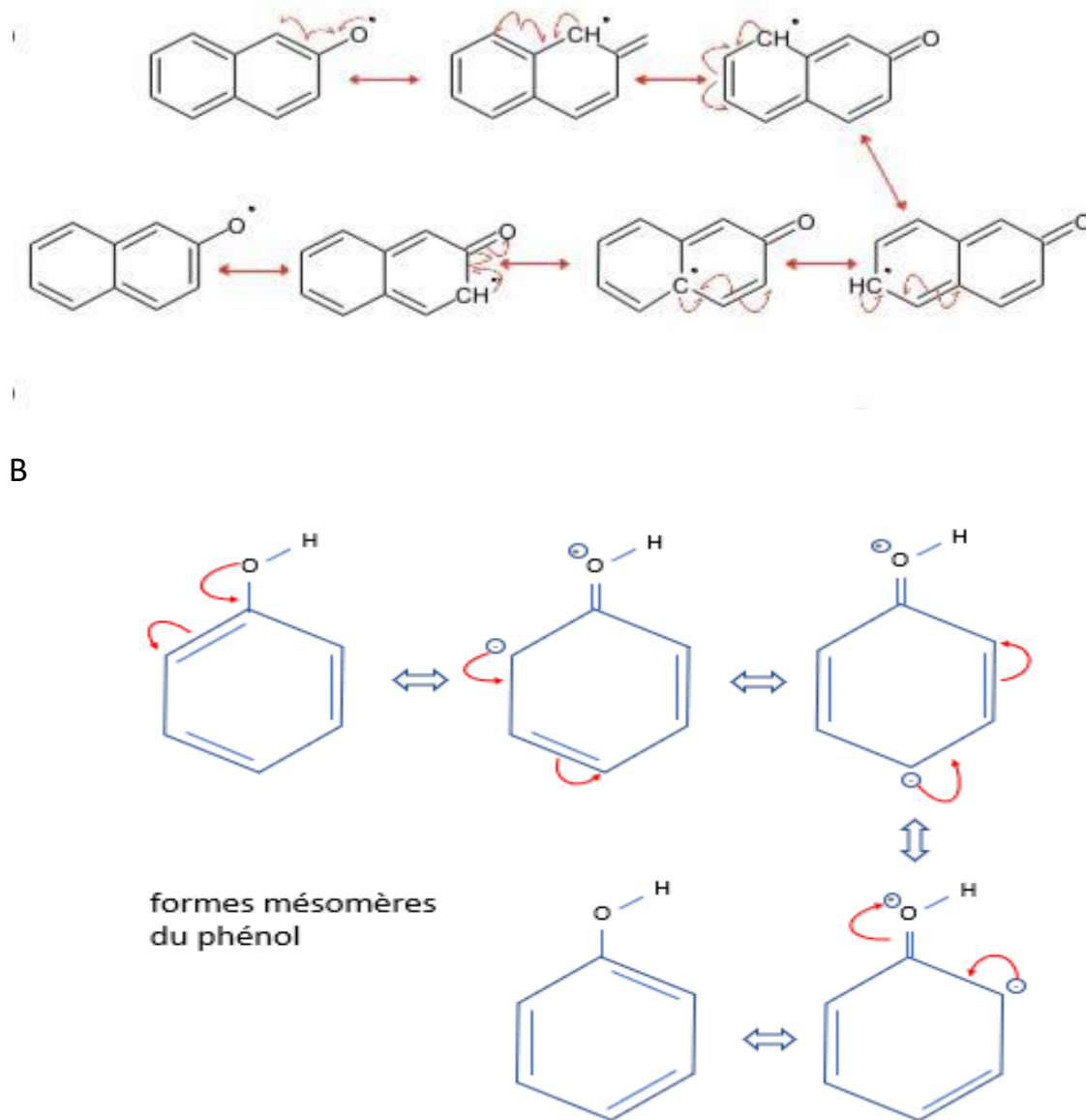
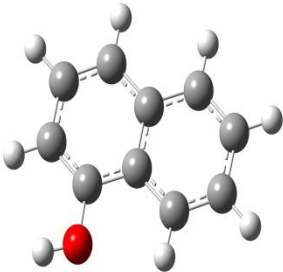
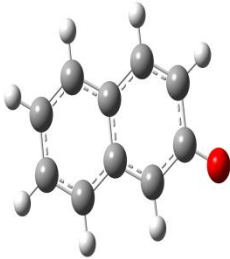


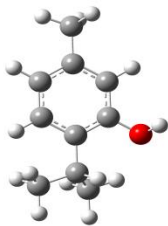
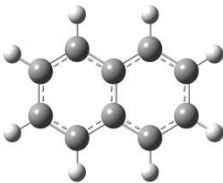
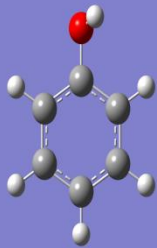



Figure7 :Lesformeslimitentdu radical 2-Naphtol en (A)etphénolen(B).

Le 2-naphtol présente une chaîne de délocalisation plus grande que celle de phénol, ce qui est expliqué par l'existence de deux noyaux aromatiques ce qui augmente le nombre de formes attendues que l'activité de phénol soit inférieure à celle du 2-naphtol.

Analyse des résultats de calcul théorique

<p style="text-align: center;">1-Naphtol</p> 	<p style="text-align: center;">2-Naphtol</p> 
<p style="text-align: center;">Limonène</p> 	<p style="text-align: center;">Géraniol</p> 
<p style="text-align: center;">Thymol</p> 	<p style="text-align: center;">Naphtalène</p> 
<p style="text-align: center;">phénol</p> 	<p style="text-align: center;">BHT</p> 
<p style="text-align: center;">Comphore</p>	<p style="text-align: center;">p-cyméné</p>

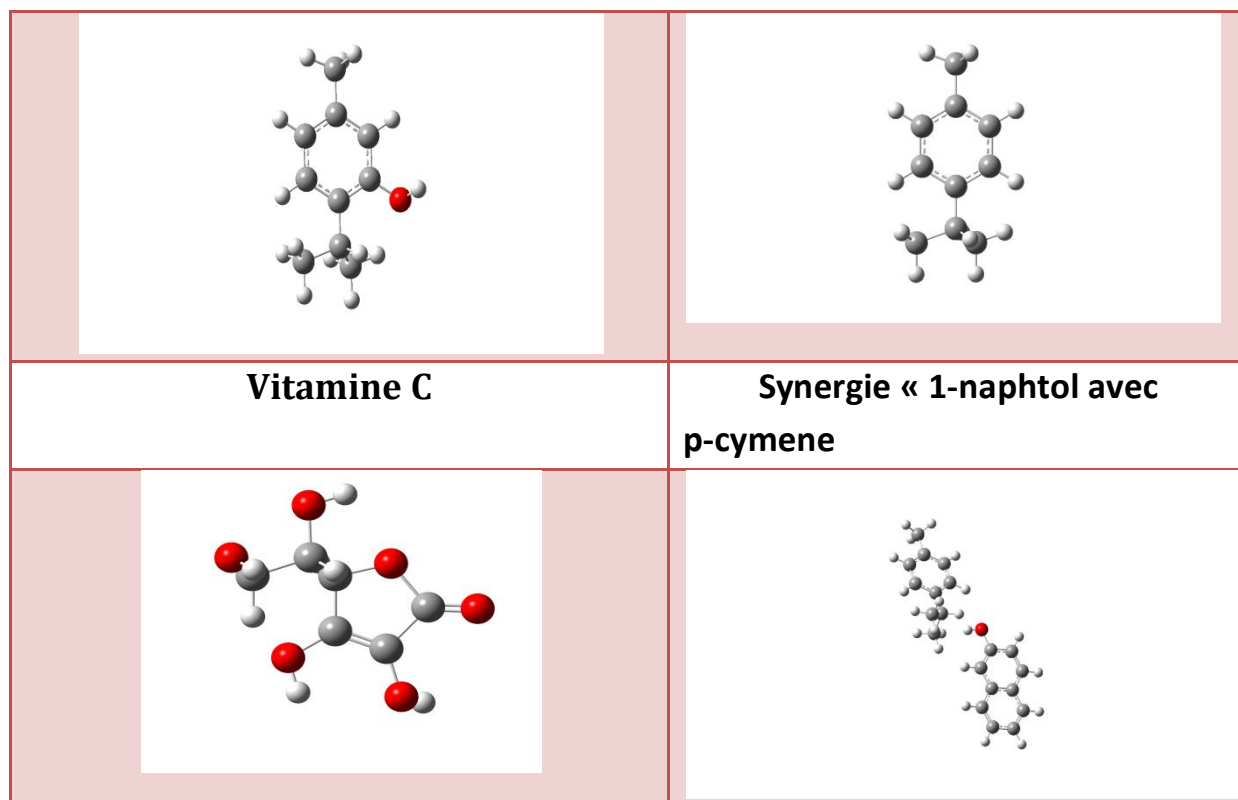


Figure 9 :Géométrie des molécules « gausse view 5 »

Résultats et discussion des calculs théoriques

Dans le but d'étudier les propriétés antioxydantes des molécules volatiles composantes des huiles essentielles decrutes dans le tableau 6, nous avons calculé les descripteurs BDE , IP , ETE , PA ,PDE en utilisant la méthode B3LYP/6-31G.

Nous avons réalisés nos calculs au niveau du laboratoire de la recherche et des programmes avancés en utilisant le Gaussian 09.

Les molécules neutres, ont été optimisées par les deux méthodes PM6 et DFT [43]et les structures ont été visualisés avec GaussView5.0.

Le formalisme UHF a été utilisé pour les radicaux et les radicaux cations, de plus chaque état stationnaire a été caractérisé comme un vrai minimum sur la surface d'énergie potentielle par un calcul de fréquence.

L'enthalpie du proton H^+ , du radical $H\cdot$ et celle de l'électron étant prises des références [44] et valent respectivement: 0.0024 Ha , -0.499 Ha et 0.0012 Ha [45].

De plus, un calcul de BDE a été effectué dans le but de chercher un effet de synergie entre le 2-naphtol et P-cymène

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 7: variation des valeurs de la BDE des composés étudiés.

Composés étudiés	BDE
1-Naphtol	79,065
2-naphtol	76,55
Phénol	111,69
naphtlene	80.95
Thymol	78,50
BHT	90,36
Vit C	76,30
P-cymène	79,50
Comphor	95.32
Limonène	74,6725
Géraniol	71,4095

L'énergie de dissociation de liaison (BDE) de la liaison O-H est un paramètre important pour évaluer l'activité antioxydante[46]. En effet, plus cette liaison est faible, plus la réaction avec le radical libre sera facilitée.

Les résultats présentés dans le tableau 2 montrent que:

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

BDE Naphtlene > **BDE** comphore > **BDE** P-cymene > **BDE** Limonene

Les valeurs de BDEs sont caractéristiques des liaisons C-H \approx (100Kcal/mol) donc ces molécules ne possèdent pas des propriétés antioxydantes.

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

BDE_{Géraniol} > BDE_{1-naphtol} > BDE_{phénol} > BDE_{2-naphtol}

Ce résultat est en bon accord avec le test DPPH.

Pour les antioxydants de référence, l'ordre de BDEs est :

BDE_{BHT} > BDE_{Thymol} > BDE_{vitamine C}

Dans cette série de molécules, le 2-naphtol possède le meilleur effet antioxydant (76.55 Kcal/mol), et présentant un effet comparable avec les antioxydants de référence.

Tableau 8 : Les valeurs de BDE, IP, PA, ETE et PDE en K /Mol

Composés	HATF	SET-PT			SPLET		
	BDE	IP	PDE	IP+PDE	PA	ETE	ETE+PA
1-Naphtol	79,07	560,23	-167,30	392,94	387,42	7,03	394,44
2-Naphtol	76,55	1692,87	-1302,44	390,43	384,51	43,42	427,08
Naphtalène	111,69	176,20	249,37	425,57	413,77	13,30	427,08
P-Cymène	80,95	184,36	1093,36	1277,72	428,83	850,39	1279,22
Phénol	78,50	187,12	205,25	392,38	355,86	38,03	393,88
Géraniol	90,36	169,17	235,06	404,24	385,54	20,21	405,75
Thymol	76,30	174,32	216,11	390,43	353,53	38,40	391,94
Limonène	79,50	180,03	213,35	393,38	48,63	346,25	394,89
Comphore	95,32	192,71	217,99	410,70	419,67	-9,29	410,48
BHT	74,67	161,77	226,78	388,55	351,651	38,40	390,05
VC	71,41	194,96	190,32	385,29	313,88	72,92	386,8

Le graphe 1 présentant les différentes variations des descripteurs dans cette série de molécules montre que les trois mécanismes sont proportionnels.

Les BDEs sont plus faibles que les IP et PDE, cela montre qu'on phase gazeuse, le mécanisme HAT est le mécanisme le plus favorable.

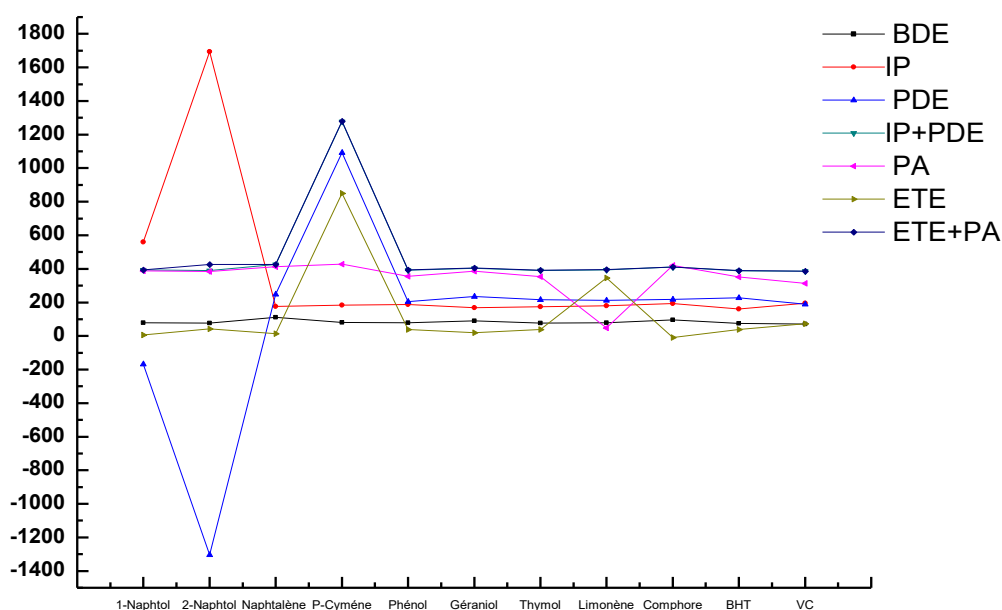


Figure 10 :Le graphe présentant les différentes variations des descripteurs.

Le graphe présentant les différentes variations des descripteurs dans cette série de molécules montre que les trois mécanismes sont proportionnels.

Les BDEs sont plus faibles que les IP et PDE, cela montre qu'on phase gazeuse, le mécanisme HAT est le mécanisme le plus favorable.

Le calcul de BDE de l'adduit (2-naphtol, p-cymene) a donné la valeur de 79.07 Kcal/mol en comparant cette valeur avec celle de 2-naphtol (76.56 Kcal/mol), on peut conclure qu'il n'existe pas un effet de synergie entre 2-naphtol et p-cymene.



Conclusion Générale



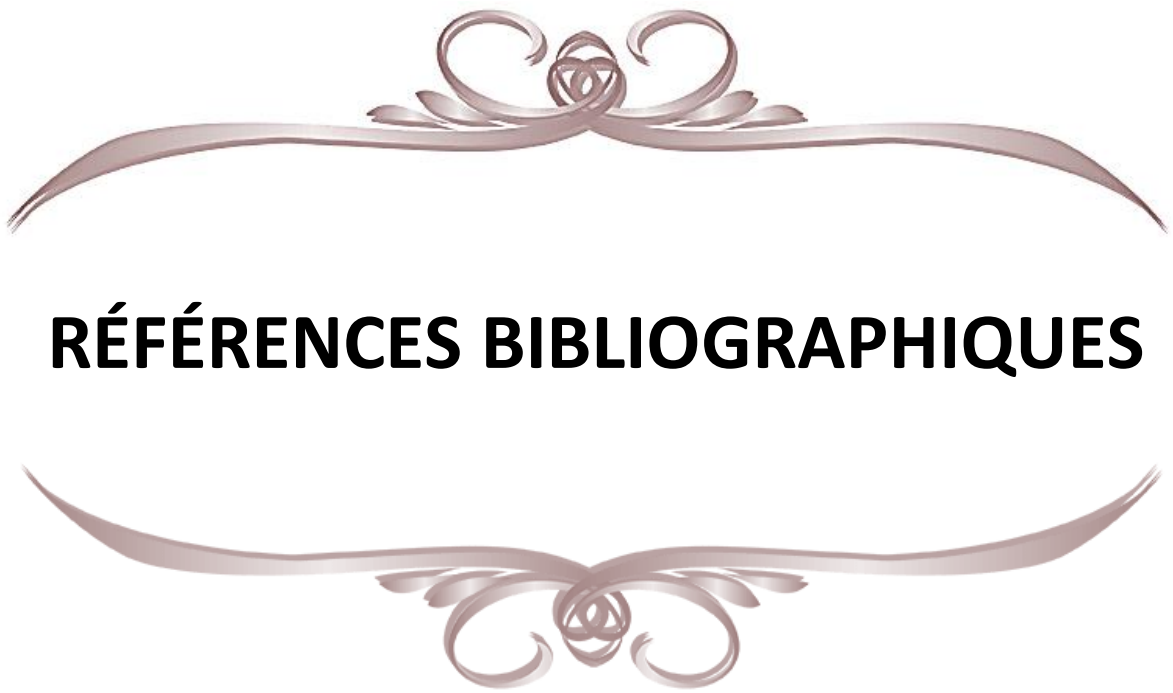
CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion Générale :

Le but de notre travail est de trouver une corrélation entre l'étude théorique et expérimental de l'activité antioxydant des composés volatils existant dans les huiles essentielles à savoir le 1-naphtol, 2-naphtol, Thymol et les composés de références BHT et vitamine C. Dans la première partie du travail. Nous avons mesuré expérimentalement l'activité de piégeage du radical libre DPPH des composés étudiés. Les résultats montrent que la variation de la position du substituant ou de double liaison, ou encore la délocalisation des composés altère énormément la valeur d'EC50. Dans la deuxième partie, nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antioxydant par DFT. Les résultats obtenus montrent que les valeurs de BDE sont en bon accord avec l'ordre du pouvoir antioxydant cela confirme que le mécanisme HAT est le plus favorable pour les composés étudiés. Et le calcul de BDE de l'adduit (2-naphtol, p-cymène) a donné la valeur de 79.07 Kcal/mol en comparant cette valeur avec celle de 2-naphtol (76.56 kcal/mol), on peut conclure qu'il n'existe pas un effet de synergie entre 2-naphtol et p-cymène.

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

- Etudier l'activité antioxydant de ces composés par d'autres méthodes telles que la méthode de pouvoir réducteur FRAP, Et la méthode de blanchiment de la B-carotène .
- Etudier l'activité antioxydante par DFT des composés de références dans différents solvants et l'activité antioxydante.
- Etudier l'effet synergique de 2-naphtol et p-cymène expérimentalement.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques :

- [1].S. I. M. Dieng et al. « Evaluation de l'activité antioxydante des extraits hydro-éthanoïques des feuilles et écorces de *Piliostigmathonningii*Schumach. », International Journal of Biological and Chemical Sciences, vol. 11, no 2, p. 768 776, 2017.
- [2].R.Ammour et M. Brahmi, « Etude théorique par la DFT de l'activité anti-oxydante des composés terpéniques non oxygénés », Thesis, Université Blida 1, 2020.
- [3].H. Brahimi et F. Hamdi, « Contribution a l'étude des variations des dérivés carbonyles sériques chez le diabetique de type1 », Thesis, 2016. Consulté le: 24 décembre 2021.
- [4].Choteau-Mary, F. (2011). Développement de nouveaux agents anti-radicalaires de type nitroxyde et nitrone utilisables comme sondes et agents thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- [5].Bielski, B. H., Cabelli, D. E., Arudi, R. L., & Ross, A. B. (1985). Reactivity of HO₂/O⁻ 2 radicals in aqueous solution . Journal of physical and chemical reference data, 14(4), 1041-1100 .
- [6].Radi, R., Beckman, J. S., Bush, K. M., & Freeman, B. A. (1991). Peroxynitrite- induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Archives of biochemistry and biophysics, 288(2), 481-487.
- [7].B.Hadger et B. Chaimae, « Stress Oxydant et Compléments Alimentaires », Thesis, 2021.
- [8].C.Migdal et M. Serres, « Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant », Med Sci (Paris), vol. 27, no 4, Art. no 4, avr. 2011, doi: 10.1051/medsci/2011274017.
- [15]. Paule latino-Martel, Julie Ginhac, Juliette Bigey et Mathilde Touvier, « Que reste-t-il des antioxydants et de leurs effets ? », La revue du praticien, vol. 67, no 8, 2017, p. 831-834.
- [16]K. Oueslati, « Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande », phdthesis, Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2017.
- [17] T. C. Eversley, « Le potentiel antioxydant de l'alimentation tel qu'estimé par le score ORAC: une comparaison des apports des personnes âgées avec démence du type Alzheimer avec ceux des témoins sans problèmes cognitifs », 2012.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [18] Y. Soltani, M. Ali-Bouzidi, F. Toumi, et A. Benyamina, « Activités antioxydantes des extraits de trois organes de *Juniperus phoenicea* L. de l'Ouest algérien », *Phytothérapie*, sept. 2017, doi: 10.1007/s10298-017-1160-x.
- [19] B. Sabrina, T. Ouehnia, et S. Laidaoui, « Complexes des métaux de transition avec une base de Schiff : synthèse, caractérisation et pouvoir antioxydant. », Thesis, Université Abderahmene Mira .Bejaia, 2021.
- [20].Mika A., Minibayeva F., Beckett R., Lüthje S.(2004). Possible functions of extracellular peroxidases in stress-induced generation and detoxification of active oxygen species. *PhytochemistryReviews*. 3 :173-193.
- [21].Jacobs, M. Où se cachent les antioxydants.
- [22].Malki, F., Touati, A., Rahal, S., & Moulay, S. (2011). Total synthesis of monocyclic pyrimidinium betaines with fatty alkyl chains .*Asian Journal of Chemistry*, 23(3), 961 .
- [23].F.Boufenghour et A. Kamah, « Les ouvriers des canaux potassiques et activité antioxydante », PhD Thesis, University of Jijel, 2020.
- [24].F. N. Muanda, « Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques », Thèse de doctorat en Chimie organique. Ecole doctorale SESAMES Université Paul Verlaine-Metz, vol. 294, 2010.
- [25]. T. C. Eversley, « Le potentiel antioxydant de l'alimentation tel qu'estimé par le score ORAC: une comparaison des apports des personnes âgées avec démence du type Alzheimer avec ceux des témoins sans problèmes cognitifs », 2012.
- [26]Y. Soltani, M. Ali-Bouzidi, F. Toumi, et A. Benyamina, « Activités antioxydantes des extraits de trois organes de *Juniperus phoenicea* L. de l'Ouest algérien », *Phytothérapie*, sept. 2017, doi: 10.1007/s10298-017-1160-x.
- [27] B. Sabrina, T. Ouehnia, et S. Laidaoui, « Complexes des métaux de transition avec une base de Schiff : synthèse, caractérisation et pouvoir antioxydant. », Thesis, Université AbderahmeneMira .Bejaia,2021
- [28]. M. A. Massoune et A. Zeboudj, « Contribution a l'étude de l' activitéantioxydante des composés phénolique et non phénolique et leurs synergie », Thesis, Université Blida 1, 2021.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [29] C. Marteau, « Activité antioxydante des phénols: mécanismes, cinétiques, effets de solvants et synergies », Thèse de doctorat, Université Lille 1 - Sciences et technologies, Villeneuve-d'Ascq ; 1970- 2017, France, 2013
- [30] Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, and J. O. Defraigne, "Physiological action of antioxidant defences," *Nutrition Clinique et Metabolisme*, vol. 16, no. [31] Elsevier Masson, pp. 233–239, 01-Dec-2002.
- [32] "Histoire de la modélisation : un état des lieux," pp. 699–820.
- [33] F. Wieber and A. Hocqu, "Méthodes de modélisation en chimie computationnelle : pluralisme et pragmatisme , software et benchmarking," 2020.
- [34] D. F. Zohra, "Un modèle chimio-informatique pour une synthèse virtuelle," 2010.
- [35] M. A, "Etudes théoriques de la structure et de la réactivité des dérivés halogénés de l'ester benzoylé du glutacondialdéhyde," 2014. R. Pollet, "Méthodes de la chimie quantique Épigraphe," pp. 1–44.
- [36] Mladen Milos a,† , Dika Makota b aDepartment of Biochemistry, Faculty of Chemistry and Technology, University of Split, Teslina 10, 21000 Split, Croatia bDepartment of Physical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Sarajevo, Zmaja od Bosne 33-35, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
- [37] Kanika Sharma a , Sanjay Guleria a, * , Vijay K. Razdan b , Vikash Babu c a Natural Product-cum-Nano Lab, Division of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Sher-e-Kashmir University of Agricultural Sciences and Technology, Main Campus Chatha, Jammu, Jammu and Kashmir, 180 009, India b Division of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Sher-e-Kashmir University of Agricultural Sciences and Technology, Main Campus Chatha, Jammu, Jammu and Kashmir, 180 009, India c Fermentation Technology Division, CSIR-Indian Institute of Integrative Medicine, Canal Road, Jammu, Jammu and Kashmir, 180001, India
- [38] María Llana-Ruiz-Cabello, Daniel Gutiérrez-Praena† , María Puerto, Silvia Pichardo, Ángeles Jos, Ana María Cameán Area of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Sevilla, Profesor García González 2, 41012 Sevilla, Spain
- [39] Hyrla Grazielle Silva de Araújo Couto a,‡ , Arie Fitzgerald Blanka , Ana Mara de Oliveira e Silva b , Paulo Cesar de Lima Nogueira c , Maria de Fátima Arrigoni-Blanka , Daniela Aparecida de Castro Nizio a , Jessika Andreza de Oliveira Pinto a a Laboratory of Plant Genetic Resources and Essential Oils, Department of Agronomic Engineering, Federal University of Sergipe,

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Avenida Marechal Rondon s/n, Rosa Elze, CEP 49100-000 São Cristóvão, State of Sergipe, Brazil
b Laboratory of Bromatology, Department of Nutrition, Federal University of Sergipe, Avenida Marechal Rondon s/n, Rosa Elze, CEP 49100-000 São Cristóvão, State of Sergipe, Brazil
c Research Laboratory in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Federal University of Sergipe, Avenida Marechal Rondon s/n, Rosa Elze, CEP 49100-000 São Cristóvão, State of Sergipe, Brazil.

[43] M. J. Frisch *et al.*, "Gaussian 09 Revision A.2." 2009.

[44] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, and M. Ilčin, "Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 952, no. 1, pp. 25–30, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>.

[45] J. E. Bartmess, "Thermodynamics of the electron and the proton," *J. Phys. Chem.*, vol. 98, no. 25, pp. 6420–6424, 1994, doi: 10.1021/j100076a029.

[46] XUE Y., ZHENG Y., ZHANG L., WU W., YU D. et LIU Y. ; *J Mol Model*, 19(9), pp 3851–3862 (2013).

[47] Foti, M. C., Daquino, C., Mackie, I. D., DiLabio, G. A., & Ingold, K. U. (2008). Reaction of phenols with the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical. Kinetics and DFT calculations applied to determine ArO–H bond dissociation enthalpies and reaction mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(23), 9270–9282.