



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

M^{elle} KALAI Fatima Nesrine

Sur le thème :

Calcul des enthalpies de dissociation des liaisons O-H dans les antioxydants phénoliques avec la méthode ONIOM à deux couches

Soutenu publiquement le 16 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

M ^{me} BENCHOUK Wafaa	MC-A	Université de Tlemcen	Présidente
M ^r MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrant
M ^{me} KARA ZAITRI Lamia	MC-B	Université de Tlemcen	Examinatrice
M ^{me} MANSOURI Hadjer	Docteur	Université de Tlemcen	Co-Encadrante

Année Universitaire : 2021 - 2022

«A new scientific truth does not triumph by convincing its opponents and making them see the light, but rather because its opponents eventually die, and a new generation grows up that is familiar with it ».

Max Planck

Dédicaces

A la mémoire de mon défunt père, qu'Allah ait son âme.

*À la source de tendresse, de patience et de générosité, ma chère mère qu'**Allah** vous bénisse et vous donne une longue vie.*

*À ma chère sœur (K.S), qu'**Allah** vous aide à assumer vos responsabilités.*

*À mon beau-frère (M.S), qu'**Allah** vous garde et vous bénisse.*

*À ma tante (F.K) et mon oncle (M.K), la source de joie, qu'**Allah** vous garde cette humeur et la joie de vivre.*

À tous les membres de ma famille.

À toutes mes voisines de Nedroma.

*À tous mes amis(es), qu'**Allah** préserve cette précieuse relation.*

À tous qui me souhaitent le bonheur ainsi ceux qui me sont chers.

Remerciements

On remercie tout d'abord **ALLAH** l'Omniscient, le Sage, de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche «Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen.

Ce travail a été dirigé par Monsieur **Sidi Mohamed MEKELLECHE**, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen. Je tiens prioritairement à le remercier très sincèrement pour l'encadrement de ce mémoire, le partage de ces précieuses connaissances en chimie théorique ainsi que pour ces précieux conseils, ses orientations et son aide à la réalisation de ce modeste travail.

Je tiens à remercier également Madame **Hadjer MANSOURI**, docteur à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen pour son co-encadrement, sa disponibilité, son soutien moral et ses encouragements.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame **Wafaa BENCHOUK**, Maître de conférences classe A à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.

Mes vifs remerciements vont également à Madame **Lamia KARA ZAITRI**, Maître de Conférences classe B à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner ce travail.

Je remercie énormément la promotion de la Chimie Théorique et Computationnelle 2022, pour votre collaboration et votre aide moral.

Ma chère maman, je suis fière d'être ta fille. Merci beaucoup pour ta patience, ton soutien financier et moral durant mes années d'étude.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

ABTS	Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AM1	Austin Model 1
APX	Ascorbate Peroxydase
Arg	Arginine
ArOH	Aryl-OH
ArO[•]	Radical phénoxy
B3LYP	Becke 3-Parameters Lee-Yang-Parr
BDE	Bond Dissociation Enthalpy
BMK	Boese-Martin for kinetics
C60-L1	hybrid fullerene-Leucoemeraldine
Cat	catalase
CBS-APNO	Complet Basis Set-Atomic Pair Natural Orbital
CCSD(T)	Coupled Cluster single-double and perturbative triple
CUPRAC	CUPric Reducing Antioxidant Capacity
DFT	Density Functional Theory
DPPH	2,2-Diphényl-1-PicrylHydrazyl
EA	Electron Affinity
EPR	Electron Paramagnetic Resonance
ETE	Electron Transfert Enthalpy
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
GPX	Glutathion peroxydase
GR	Glutathion réductase
HAT	Hydrogen atom transfer
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
HF	Hatree-Fock
His	Histidine
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IE	Ionization Energy
IEF-PCM	Integral Equation Formalism variant polarizable continuum model

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

IP	Ionization Potential
Ka	Constante d'acidité
L1	Layer 1
L2	Layer 2
LC-ωPBE	long-range-corrected- ω Perdew-Burke-Ernzerhof
logD	Log de Coefficient de distribution
LogP	Log de Coefficient de partage
LPO	Lipid Peroxidation
Lys	Lysine
MAD	Medium Absolute Deviation
MDHAR	Monohydroascorbate reductase
MP2	Moller-Plesset d'ordre 2
MP3	Moller-Plesset d'ordre 3
MP4	Moller-Plesset d'ordre 4
MPn	Moller-Plesset d'ordre n
MM	Molecular Mechanics
MW	Molecular weight
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit
NIST	National Institute of Standards and Technology
NRB	Number of Rotatable Bond
OA	Orbitale Atomique
ONIOM	Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular Mechanics
ONIOM-G3B3	ONIOM-Gaussian3// Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
ONIOM-G4	ONIOM-Gaussian 4
ONOO[•]	Peroxynitrite
ONOOCO₂⁻	Nitrosopéroxy carbonate
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
PA	Proton Affinity
PCM	Polarizable Continuum Model
PDE	Proton Dissociation Enthalpy

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

PE	Pentyl ethanoate
pH	Log négatif de la concentration du cation H ₃ O ⁺
pIC₅₀	log négatif de la concentration inhibitrice semi-maximale
pKa	Log négatif de constante d'acidité
PM6	Parametric Model 6
PR	Pulse Radiolysis
Pro	Proline
PSA	Polar surface area
QM	Quantum Mechanics
QSAR	Quantitative-Structure-Activity-relationships
RO	Restricted Open
RO •	Radical alcoxyle
ROO•	Radical peroxy
ROS	Reactive Oxygen Species
RS	Real System
RSS	Reactive Sulfur Species
SET-PT	Sequential Electron Transfer- Proton Transfer
SOD	Superoxyde dismutases
SM	Small Model
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
α-TOH	alpha-tocophérol
Thr	Thréonine
TRAP	Total Radical Trapping Antioxidant Parameter
Trp	Tryptophane
UV	Ultra- Violet

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	01
Références bibliographiques.....	03

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I.1. Généralité sur l'activité antioxydante.....	06
I.1.1. Stress oxydant.....	06
I.1.2. Radicaux libres.....	07
I.1.3. Conséquences du stress oxydant.....	09
I.1.4. Antioxydants.....	11
I.2. Activité antioxydante des composés phénoliques.....	13
I.3. Mécanismes de l'activité antioxydante.....	14
I.4. Méthodes expérimentales de mesure de l'activité antioxydante.....	17
I.5. Techniques expérimentales de mesure de la BDE.....	18
I.6. Calcul de la BDE (O-H) dans le phénol en utilisant la thermochimie.....	19
Référence bibliographiques.....	20

CHAPITRE II : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Synthèse bibliographique	23
Références bibliographique	37

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I. Méthodes ONIOM.....	39
II. Résultats et discussion.....	40
II.1. Calcul de la BDE (O-H) pour le phénol.....	40
II.2. Calcul de la BDE (O-H) pour les phénols monosubstitués.....	42
II.3. Calcul de la BDE (O-H) pour les phénols disubstitués.....	44
II.4. Application du modèle ONIOM à la vitamine E.....	45
II.4.1. Introduction.....	45
II.4.2. Sources alimentaires de la vitamine E.....	45
II.4.3. Vertus thérapeutiques de la vitamine E.....	45

SOMMAIRE

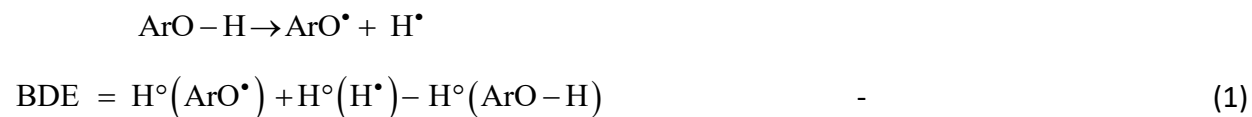
II.4.4. Propriétés physico-chimiques de la vitamine E.....	46
II.4.5. La vitamine E et l'activité antioxydante.....	46
II.4.6. Acidité de la vitamine E.....	47
II.4.7. Calcul de pKa du α -tocophérol sans chaîne latérale dans différents milieux (polaires, apolaires)	48
II.4.8. Calcul des descripteurs thermochimiques (BDE, IP et PA) en présence/absence de la chaîne latérale du α -tocophérol (vitamine E).....	49
II.4.9. Etude de l'effet des substituants sur la BDE (O-H) du α -tocophérol	51
II.4.10. Evaluation des propriétés pharmacocinétiques des dérivés du α -tocophérol (<i>Drug-Likeness</i>).....	52
Références du Chapitre III.....	56
CONCLUSION GENERALE	59

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les antioxydants phénoliques (ArOH) jouent un rôle important dans la prévention de plusieurs processus chimiques et biologiques, notamment le vieillissement des cellules, la détérioration des aliments, la dégradation des polymères synthétiques [1-3], etc. La fonction OH des antioxydants phénoliques est un piègeur actif contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) tels que le radical anion superoxyde, l'oxygène moléculaire singlet et le radical hydroxyle. La fonction des antioxydants est d'intercepter et de réagir avec les radicaux libres à un rythme plus rapide que le substrat, et puisque les radicaux libres sont capables d'attaquer une grande variété de cibles biologiques, y compris les lipides, les graisses et les protéines, on pense qu'ils sont impliqués dans un certain nombre de maladies dégénératives y compris le vieillissement lui-même.

Il existe plusieurs mécanismes d'action antioxydante phénolique et le résultat net de tous les mécanismes est similaire les uns aux autres : c'est le transfert de l'atome d'hydrogène de l'antioxydant aux radicaux libres [4-8]. L'enthalpie standard d'abstraction de l'atome d'hydrogène correspond à l'enthalpie de dissociation homolytique de la liaison O-H (ou BDE : *Bond dissociation enthalpy* en anglais) est donnée par l'équation (1) selon la réaction suivante :



Par conséquent, le paramètre BDE est une caractéristique clé pour évaluer l'activité antioxydante d'un composé phénolique ArOH.

Les composés phénoliques représentent un grand type d'antioxydants synthétiques largement utilisés dans la stabilisation des polymères synthétiques [9]. Il est bien connu que les composés phénoliques agissent comme des antioxydants briseurs de chaîne. De nombreuses méthodes expérimentales [10-14] et quantiques [15-19] ont été étudiées pour mesurer ou prédire avec précision les BDE des composés phénoliques. Cependant, le calcul de ce descripteur thermo-chimique par les méthodes DFT conventionnelles et les méthodes composites est très coûteux en temps de calcul en particulier pour les molécules de grandes tailles.

INTRODUCTION GENERALE

L'approche ONIOM (*Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*), proposée par Morokuma et ses collaborateurs [20-22], est un outil de calcul efficace pour l'étude des systèmes moléculaires de grandes tailles. Les approches ONIOM à deux couches et ONIOM à trois couches sont implémentées dans le programme Gaussian.

Dans ce travail, on se propose d'utiliser l'approche ONIOM à deux couches pour le calcul de la BDE des composés phénoliques avec une bonne précision et avec un temps de calcul réduit. L'approche ONIOM2 est utilisée également pour prédire la BDE du alpha-tocophérol (vitamine E) et d'analyser les effets de substituants en position ortho dans le but de concevoir des dérivés plus puissants.

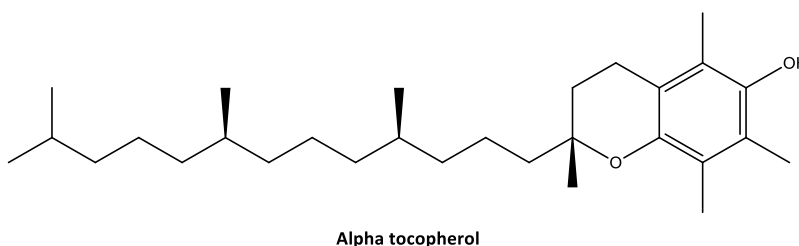


Figure 1 : Structure de l'α-tocophérol

Le manuscrit de ce mémoire est divisé en trois chapitres. Dans le premier chapitre, on présente des généralités sur l'activité antioxydante. Le second chapitre est consacré à une synthèse bibliographique des travaux théoriques consacrés au calcul de la BDE, en particulier les travaux mettant en évidence l'effet de substitution sur l'augmentation ou la diminution de la BDE. Dans le troisième chapitre, nous présentons et discutons les principaux résultats obtenus dans ce travail. Les principales conclusions de ce travail sont données à la fin du manuscrit.

INTRODUCTION GENERALE

Références bibliographiques:

- [1] B. Halliwell, R. Asechbach, J. Iloliger and O.I. Aruoma, The Characterization on Antioxidants , *Food Chem. Toxicol* , **1995** , 33, 7, 601-617 . [Doi :org/10.1016/02786915\(95\)00024-V](https://doi.org/10.1016/02786915(95)00024-V)
- [2] B. Halliwell, A.M. Murcia, J. Butler, S. Chiroco and O.I. Aruoma, Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, **1995**, 35, 1-2, 7-20. [Doi: 10.1080/10408399509527682.](https://doi.org/10.1080/10408399509527682)
- [3] J.S. Wright, D.J. Carpenter, D.J. McKay and K.U. Ingold, Theoretical calculation of substituent effects on the O-H bond strength of phenolic antioxidants related to Vitamin E. *J. Am. Chem Soc.* **1997**, 119,18, 4245-4252. [Doi.org/10.1021/ja963378z](https://doi.org/10.1021/ja963378z)
- [4] J. S.Wright , E. R.Johnsonand ,G. A.DiLabio. Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J. Am. Chem Soc.* **2001**, 123, 6, 1173–1183. [Doi.org/10.1021/ja002455](https://doi.org/10.1021/ja002455)
- [5] A.P. Vafiadis and E.G. Bakalbassis, A DFT study on the deprotonation antioxidant mechanistic step of ortho-substitued phenolic cation radicals. *Chem. Phys.*, **2005**, 316, 1-3, 195-204. [Doi.org/10.1016/j.chemphys.2005.05.015](https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2005.05.015)
- [6] G. Litwinienko and K.U. Ingold, Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 2. Resolution of the curcumin antioxidant controversy. The role of sequential proton loss electron transfer. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 18, 5888-5896. [Doi.org/10.1021/jo049254j](https://doi.org/10.1021/jo049254j)
- [7] M.C. Foti, C. Daquino and C. Geraci, Electron-Transfer Reaction of Cinnamic Acids and Their Methyl Esters with the DPPH Radical in Alcohol Solutions. *J. Org. Chem.*, **2004** , 69, 7, 2309-2314. [Doi:10.1021/jo035758q](https://doi.org/10.1021/jo035758q)
- [8] G. Litwinienko and K.U. Ingold, Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 3. Novel kinetics in sequential proton loss electron transfer chemistry *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 22, 8982-8990. [Doi.org/10.1021/jo051474p](https://doi.org/10.1021/jo051474p)
- [9] F. Gugumus, P. Klemchuk and J.Pospisil. Inhibition of oxidation processes in organic materials, *CRC Press*, Boca Raton, Florida-USA (**1989**).

INTRODUCTION GENERALE

[10] Q. Zhu, X.M. Zhang and A.J. Fry, Bond dissociation energies of antioxidants. *Polym. Degrad. Stab.* **1997**, 57, 1, 43-50. [Doi.org/10.1016/S0141-3910\(96\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(96)00224-8)

[11] E.T. Denisov. A new semiempirical method of estimation of activity and bond dissociation energies of antioxidants. *Polym. Degrad. Stab.* **1995**, 49, 1, 71-75. [Doi.org/10.1016/0141-3910\(95\)00037-M](https://doi.org/10.1016/0141-3910(95)00037-M).

[12] D.D.M. Wayner, E. Luszyk, D. Page ' , K.U. Ingold, P. Mulder, L.J.J. Laarhoven and H.S. Aldrich. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 34, 8737-8744. [Doi.org/10.1021/ja00139a006](https://doi.org/10.1021/ja00139a006)

[13] D.D.M. Wayner, E. Luszyk , P.Mulder and K.U. Ingold. Application of Photoacoustic Calorimetry to the Measurement of the O-H Bond Strength in Vitamin E (alpha- and delta-Tocopherol) and Related Phenolic Antioxidants(1). *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 18, 6430-6433. [Doi: 10.1021/jo952167u](https://doi.org/10.1021/jo952167u).

[14] C.F. Correia, P.M. Nunes, R.M.B. dos Santos and J.A.M. Simões. Gas-phase energetics of organic free radicals using time-resolved photoacoustic calorimetry. *Thermochimica Acta*, **2004**, 420, 1-2, 3-11. [Doi.org/10.1016/j.tca.2003.10.027](https://doi.org/10.1016/j.tca.2003.10.027)

[15] D.A. Pratt, G.A. DiLabio, P. Mulder and K.U. Ingold, Bond strengths of Toluenes , Anilines and Phenols : To Hammett or not. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 5, 334-340. [Doi.org/10.1021/ar010010k](https://doi.org/10.1021/ar010010k)

[16] Y. Fu, L. Liu, Y. Mou, B.-L. Lin and Q.-X. Guo, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, Alfa and remote substituent effects on the homolytic dissociation energies of O–H bonds **2004**, 674, 1-3, 241-249. [Doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00326-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00326-9)

[17] K. Wei, S.-W. Luo, Y. Fu and Q.-X. Guo, A theoretical study on bond dissociation energies and oxidation potentials of monolignols. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2004**, 712, 1-3, 197-205. [Doi.org/10.1016/j.theochem.2004.10.032](https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.10.032)

[18] B.J.C. Cabral and S. Canuto, *Chem. Phys. Lett.* The enthalpy of the O–H bond homolytic dissociation: Basis-set extrapolated density functional theory and coupled cluster calculations , **2005**, 406, 4-6, 300-305. [Doi.org/10.1016/j.cplett.2005.02.100](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.02.100)

INTRODUCTION GENERALE

[19] V.B. Luzhkov, Mechanisms of antioxidant activity: The DFT study of hydrogen abstraction from phenol and toluene by the hydroperoxyl radical. *Chem. Phys.*, **2005**, 314, 1-3, 211-217. [Doi:org/10.1016/j.chemphys.2005.03.001](https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2005.03.001).

[20] S. Dapprich, I. Komaromi, K.S. B. [https://Doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00326-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00326-9)yun, K. Morokuma, and M.J. Frisch, A New ONIOM Implementation in Gaussian98. Part I. The Calculation of Energies, Gradients, Vibrational Frequencies and Electric Field Derivatives. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, 1, 461-462. [Doi :org/10.1016/S0166-1280\(98\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(98)00475-8)

[21] T. Vreven, K. Morokuma, Chapter 3 Hybrid Methods: ONIOM (QM:MM) and QM/MM, 35, *Annu. Rep. Comput. Chem* **2006**, 2, 35-51. [Doi:org/10.1016/S1574-1400\(06\)02003-2](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(06)02003-2)

[22] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, ONIOM: a multilayered integrated MO+ MM method for geometry optimizations and single point energy predictions. A test for Diels–Alder reactions and Pt (P (t-Bu) 3) 2+ H2 oxidative addition. *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 50, 19357-19363. [Doi:org/10.1021/jp962071j](https://doi.org/10.1021/jp962071j)

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I. Généralités sur l'activité antioxydante:

I.1. Stress oxydant :

Au cours des dernières décennies, il a été révélé que le stress oxydant est un phénomène qui joue un rôle central dans différents phénomènes physiopathologiques et il est considéré comme un ennemi de la santé. Le concept de « stress oxydant » a été défini par Helmut Sies, en 1985, comme étant tous les dommages oxydants dans lesquels une production excessive des pro-oxydants ou une défense antioxydante inadéquate surviennent [1]. Autrement dit, le stress oxydant est défini comme le déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et les systèmes antioxydants (figure I.1).

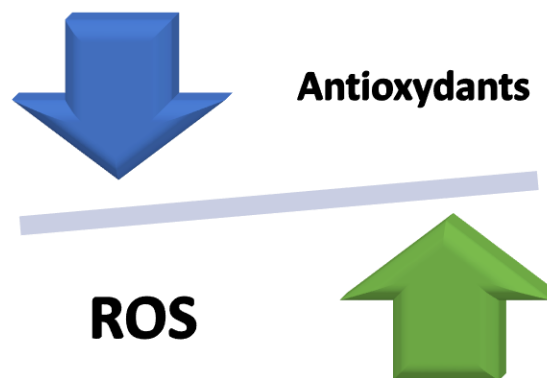


Figure I.1 : Stress oxydant

Le stress oxydant est caractérisé par l'incapacité des antioxydants endogènes à contrer les dommages oxydants sur les tissus et les organismes dus à la surproduction des radicaux libres. Ces derniers sont très réactifs et peuvent provoquer une modification par oxydation des macromolécules biologiques, telles que les lipides, les protéines et l'ADN, entraînant des lésions tissulaires, la mort cellulaire accélérée et diverses maladies telles que l'athérosclérose, le diabète sucré, l'inflammation chronique, les troubles neurodégénératifs, les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et certains types de cancer [2].

I.2. Radicaux libres :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques instables possédant des électrons non appariés [3]. Pour acquérir la stabilité, les radicaux libres 'volent' voracement les électrons d'autres molécules constituant les tissus humains et un nouveau radical libre est formé. Le même processus se répète et conduit aux dommages cellulaires (Figure I.2).

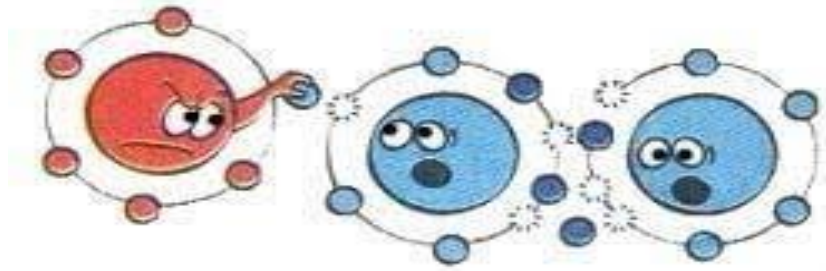


Figure I.2 : Réactivité des radicaux libres.

Parmi les pro-oxydants on peut citer :

- Les ROS (*Reactive Oxygen Species*).
- Les RSS (*Reactive Sulfur Species*).
- Les RNS (*Nitrogen Reactive Species*).

I.2.1. Espèces réactives oxygénées ROS :

Le dioxygène O_2 est un élément essentiel pour les processus physiologiques. Les espèces réactives de l'oxygène sont une famille d'espèces hautement réactives qui peuvent être utilisés par le système immunitaire comme un moyen d'attaquer et de tuer les agents pathogènes. Cependant, lorsque ces espèces sont en excès, elles peuvent causer des dommages cellulaires et entraîner plusieurs pathologies [4-6].

Exemples de ROS : $O_2^{\bullet-}$, HO^{\bullet}_2 , 1O_2 , H_2O_2 , OH^{\bullet} , ROO^{\bullet} , RO^{\bullet} ,...

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I.2.2. Espèces réactives azotées :

Les espèces réactives azotées les plus connus sont [7] :

- L'oxyde nitrique (NO^\bullet)
- Le dioxyde d'azote ($^\bullet\text{NO}_2$)
- Nitrite ($^\ominus\text{NO}_2$)
- Anion nitroxyl (NO^\ominus)
- Peroxynitrate ($\text{O}_2\text{NOO}^\ominus$)
- Nitrosopéroxycarbonate (ONOOCO_2^\ominus)

La figure I.3 donne un récapitulatif de formations des ROS et RNS :

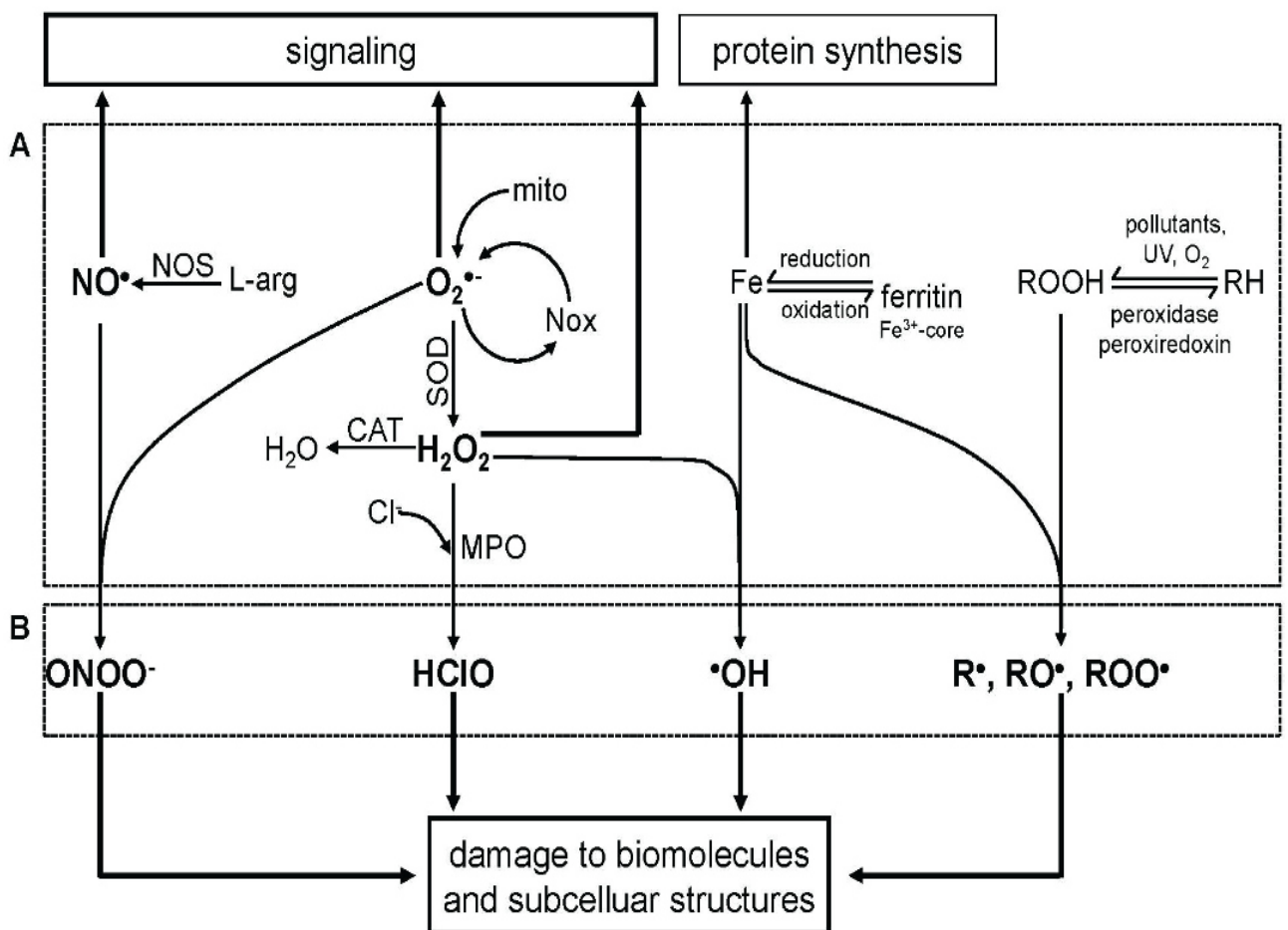


Figure I.3 : différents espèces réactives et leurs sources de formation

I.2.3. Sources des ROS :

Ces espèces sont formées de manière endogène par des cellules métaboliquement actives, telles que : La mitochondrie, les peroxysomes, NADPH oxydase. De manière exogène, il existe des paramètres qui influent sur l'équilibre entre la production et le piégeage des ROS, tel que les facteurs de stress biotique et abiotique. Par exemple : l'air (O_2), la salinité, le rayonnement UV, La pollution atmosphérique, les médicaments et la nourriture [4-5].

I.3. Conséquences du stress oxydant :

❖ Peroxydation lipidique (LPO) :

La peroxydation des lipides est considérée comme le processus le plus dommageable de l'organisme vivant. Le processus de LPO suit un mécanisme radicalaire : initiation, propagation et terminaison [5].

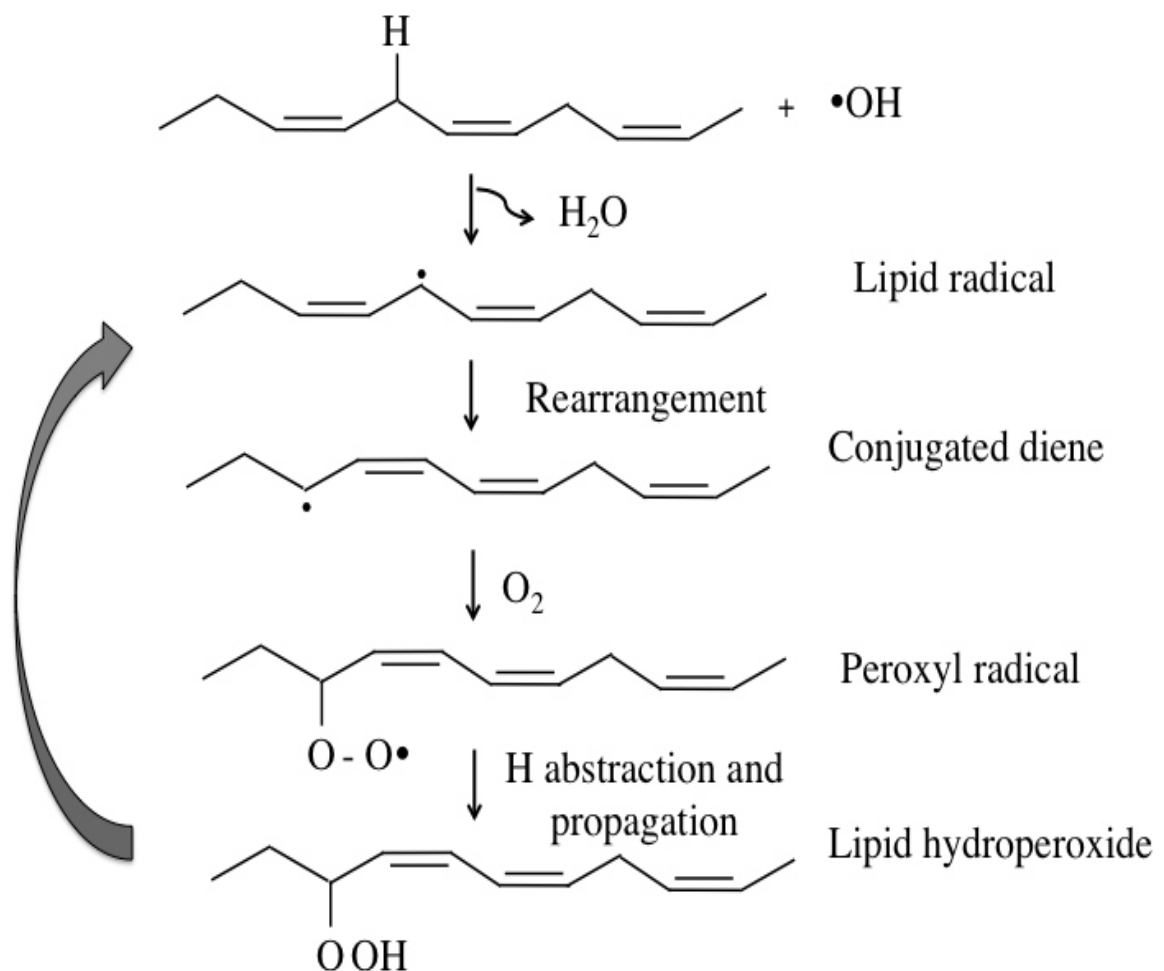


Figure I.4 : Mécanisme de peroxydation lipidique

❖ Oxydation des protéines :

L'oxydation des protéines est définie comme une modification covalente d'une protéine induit par les ROS ou les sous-produits du stress oxydant. L'oxydation d'un certain nombre d'acides aminés protéiniques en particulier (Arg, His, Lys, Pro, Thr et Trp) donnent des groupes carbonyles libres qui peuvent inhiber ou modifier leurs activités et augmenter la susceptibilité vers l'attaque protéolytique [5].

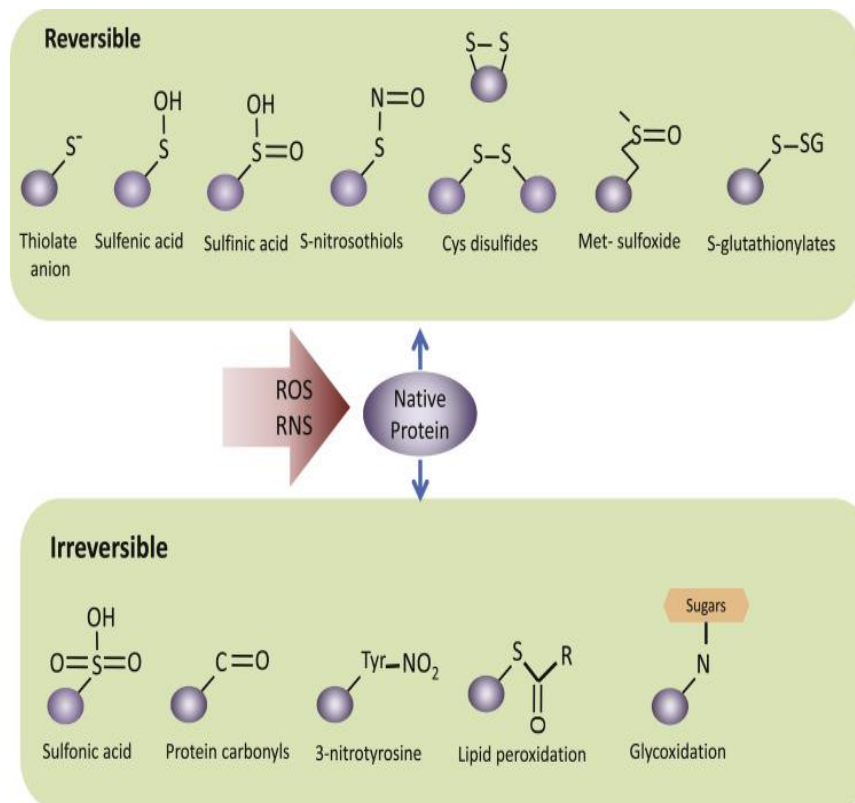


Figure I.5: Mécanisme d'oxydation des protéines.

❖ Dommages à l'ADN :

Les dommages à l'ADN générés de manière endogène sont connus sous le nom de « dommages spontanés à l'ADN » qui sont produits par des métabolites réactifs ; tel que : OH^\bullet , $O_2^{\bullet-}$ et NO^\bullet . Des niveaux élevés de ROS peuvent causer des dommages aux structures cellulaires et aux acides nucléiques [5].

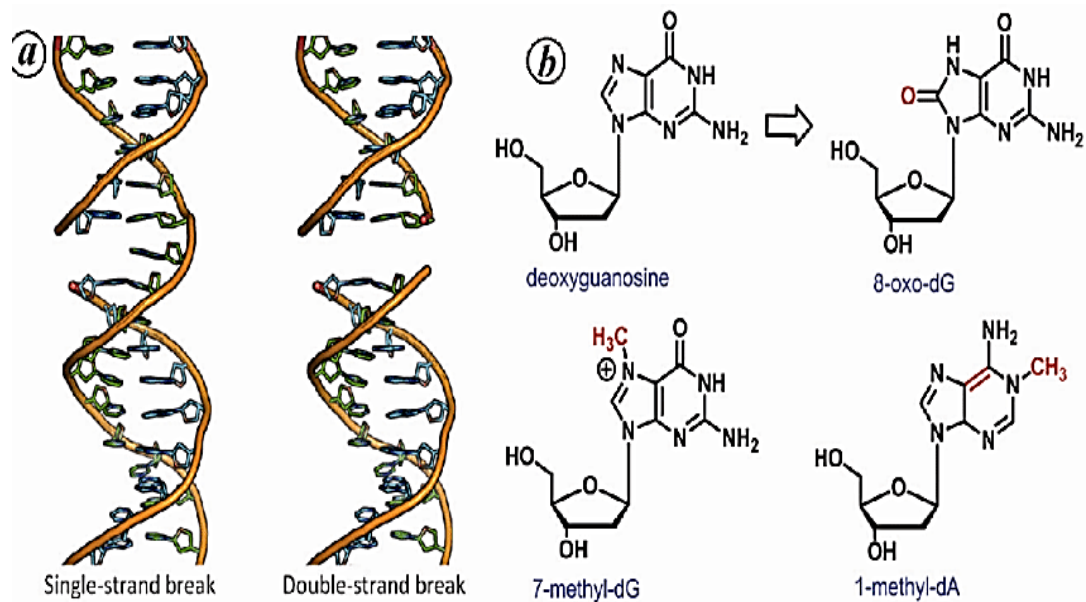


Figure I.6: Modification oxydative de l'ADN.

I.4. Les antioxydants :

La cellule dispose d'un système complexe de détoxification contre les radicaux libres et le stress oxydant. Un antioxydant peut être défini comme étant n'importe quelle substance qui, lorsqu'elle est présente à de faibles concentrations par rapport à ceux d'un substrat oxydable, retarde ou empêche de manière significative l'oxydation de ce substrat [8]. Selon leurs propriétés physico-chimiques, ils sont classés comme étant des hydrophiles ou hydrophobes.

I.4.1. Type des antioxydants :

❖ La 1^{ère} ligne de défense : Les antioxydants enzymatiques :

- La superoxyde dismutase (SOD).
- La catalase (CAT).
- Ascorbate peroxydase (APX).
- Glutathion réductase (GR).
- Glutathion peroxydase (GPx).
- Monohydroascorbate reductase (MDHAR).

❖ La 2^{ème} ligne de défense : les antioxydants non-enzymatiques :

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

- Les cofacteurs antioxydants (coenzyme Q₁₀).
- Les caroténoïdes.
- Les oligo-éléments (Se, Zn, Cu, Mn).
- Les vitamines.
- Les polyphénols.

Chimiquement, les phénols végétaux et les polyphénols désignent les métabolites secondaires naturels dérivés de la voie de l'acide shikimique/phénylpropane et/ou de la voie acétate de polycétide/malonate pour se former des monomères ou polymères [9].

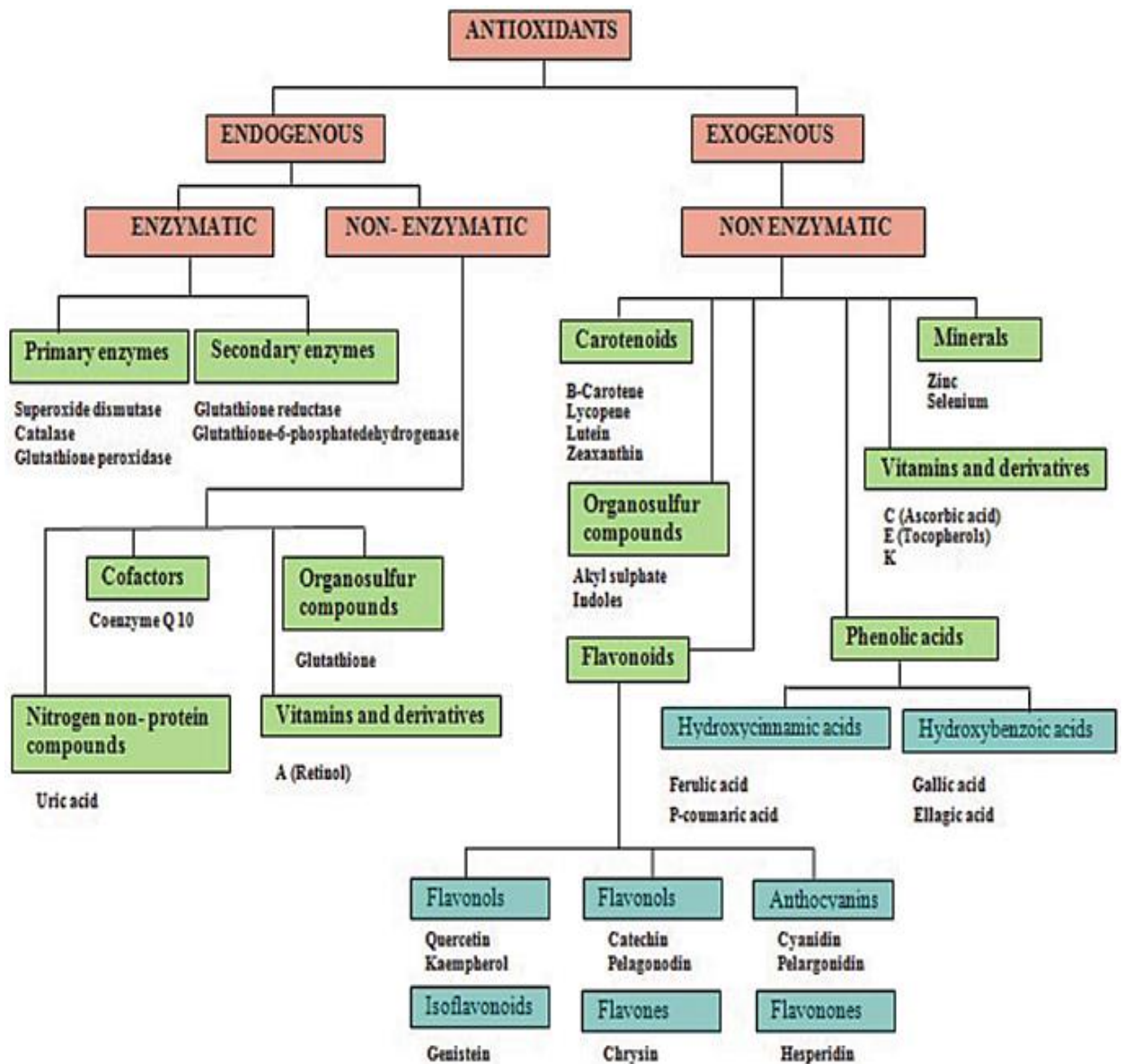


Figure 1.7 : Schéma représentant le classement des différents antioxydants.

II. Activité antioxydante des composés phénoliques :

Les composés phénoliques comprennent plus de 8000 composés et sont divisés en 10 groupes différents en fonction de leur structure chimique [10]. Les principaux composés phénoliques sont les suivants :

- **Les acides phénoliques :**

Les acides phénoliques sont des composés phénoliques ayant un groupe acide carboxylique. Ils sont présents en liaison à partir d'amides tels que les amides, esters ou glycosides et rarement sous forme libre. Ils sont divisés en : acides hydroxybenzoïques et acides hydroxycinnamiques [11].

- **Les flavonoïdes :**

Les flavonoïdes sont formés dans les plantes à partir des acides aminés aromatiques, phénylalanine, tyrosine et malonate [12].

- **Les coumarines :**

Connues sous le nom de 1,2-benzopyrones. Les coumarines sont constituées par la fusion entre un cycle benzylique et pyrone à un anneau lactone .Elles sont désignées comme des antioxydants les plus importants dans le groupe des phénols de faible poids [13].

- **Les stilbènes :**

Ils sont des monomères (comme le resvératrol) et des oligomères (dimères, trimère, etc). Ils sont bénéfiques pour la santé. Leur structure est de forme C6-C2-C6 non-flavonoïdes [14].

- **Les tanins :**

Les tanins sont des composés phénoliques solubles dans l'eau, ayant des poids moléculaires compris entre 500 et 3000 [15].Ils sont classés en deux classes principales : condensés et hydrolysables [16].

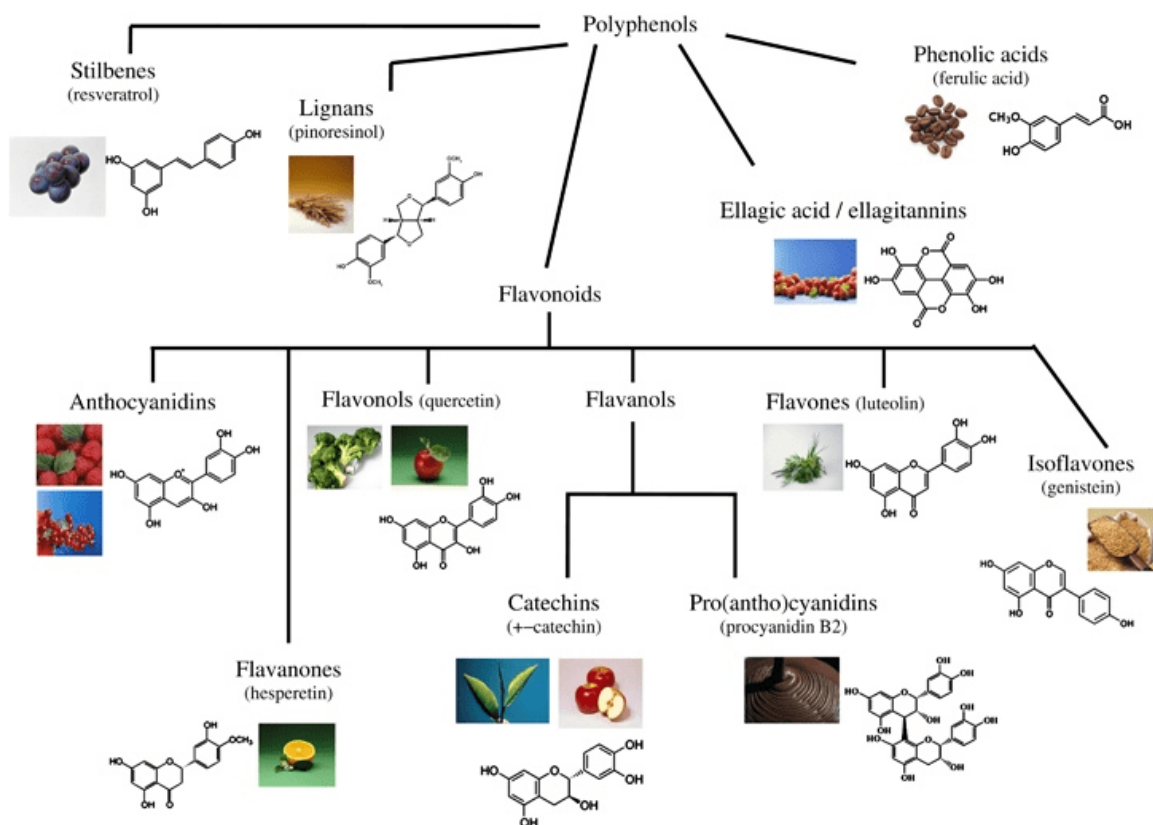


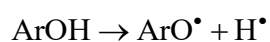
Figure 1.8 : Principaux composés phénoliques.

III. Mécanismes de l'activité antioxydante :

Selon le type et la manière de transfert, l'activité antioxydante est décrite en plusieurs mécanismes et par différents descripteurs. L'arrachement du proton ou d'électron ou les deux des agents antioxydants, nous guide aux radicaux plus stables et moins dangereux que les ROS. On s'intéresse aux composés phénoliques, c'est-à-dire leurs sites antioxydants (ArOH) avec Ar : le cycle aromatique.

✓ Mécanisme HAT (*Hydrogen Atom Transfer*):

C'est un mécanisme radicalaire concerté, favorisé dans les milieux lipophiles faiblement polaires comme les lipides, le benzène, la phase gazeuse, etc.



Le descripteur caractéristique de ce mécanisme est la BDE (Bond Dissociation Enthalpy). Plus la valeur de la BDE diminue, plus le pouvoir antioxydant augmente.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

La BDE décrit le transfert direct d'atome d'hydrogène de la molécule neutre vers le radical. Plus la valeur BDE est faible, plus la stabilité de la liaison correspondante est faible, ce qui indique que la liaison est facilement rompue [17]. Elle est calculée par l'équation (1) :

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^\bullet) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (1)$$

$\text{H}(\text{X})$: étant l'enthalpie standard de l'espèce X.

✓ Mécanisme SPLET (*Sequential Proton Loss Electron transfer*):

Ce mécanisme se déroule en deux étapes pour former le radical ArO^\bullet . Il est favorisé dans les milieux hydrophiles très polaires.

L'étape 1 cinétiquement déterminante, décrit le transfert de proton comme suit :



Caractérisée par le descripteur PA (proton *affinity*), qui représente le degré de difficulté de la déprotonation phénolique de la molécule neutre [17]. Calculé par l'équation (2).

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (2)$$

La deuxième étape décrit le transfert d'électron comme suit :



Cette étape est caractérisée par le descripteur ETE (*Electron Transfer Enthalpy*), qui est calculé par l'équation (3).

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(1e^-) - \text{H}(\text{ArO}^-) \quad (3)$$

La valeur de ETE représente la capacité de don d'électrons des ions ArO^- correspondants, ils sont généralement plus petits, ce qui indique que les électrons sont donnés plus facilement par les anions ArO^- que par les molécules neutres ArOH [17].

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

✓ Mécanisme SET-PT : (*Single Electron Transfer-Proton Transfer*) :

Mécanisme à deux étapes :

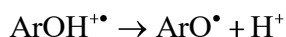
Etape 1 : Ionisation de ArOH : cinétiquement déterminante, décrite comme suit :



La première étape est caractérisé par le descripteur IP (*Ionization Potential*), reflète directement la capacité de don d'électrons de la molécule neutre [17], calculé par l'équation (4) :

$$\text{IP} = \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) + \text{H}(\text{1e}^{-}) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (4)$$

Etape 2 : Déprotonation de ArOH⁺ : caractérisée par le descripteur PDE (*Proton Dissociation Enthalpy*), décrit comme suit :



La PDE décrit la capacité de dissociation des protons du cation radicalaire [17], calculée par l'équation (5) :

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) \quad (5)$$

Remarque importante :

Pour déterminer le mécanisme le plus favorable, on doit comparer les valeurs de BDE (mécanisme HAT), PA (1^{ère} étape du mécanisme SPLET) et IP (1^{ère} étape du mécanisme SET-PT). La valeur la plus faible correspond au mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement.

IV. Méthodes expérimentales de mesure de l'activité antioxydante :

Il existe plusieurs méthodes pour la mesure expérimentale de l'activité antioxydante. Les principales méthodes sont résumées dans le tableau suivant [18].

Tableau I.1 : Différents techniques pour la mesure de l'activité antioxydante.

Méthode	Principe
Techniques spectrométriques	
DPPH	Réaction antioxydante avec un radical organique
ABTS	Réaction antioxydante avec un radical cationique organique
FRAP	Réaction antioxydante avec un complexe de Fer (III)
CUPRAC	Réduction de Cu (II) à Cu par un antioxydant
ORAC	Réaction antioxydante avec un radical peroxy, induit par AAPH
TRAP	Capacité antioxydante à récupérer les radicaux dérivés du luminol, générés à partir de la décomposition AAPH
Fluorométrie	Émission de lumière par une substance qui a absorbé de la lumière ou autre rayonnement électromagnétique d'une longueur d'onde différente.
Techniques électrochimiques	
voltampérométrie Cyclique	Le potentiel d'une électrode de travail varie linéairement à partir d'une valeur initiale valeur à une valeur finale et inversement, et l'intensité de courant respective est enregistrée
Ampérométrie	Le potentiel de l'électrode de travail est fixé à une valeur fixe par rapport à une électrode de référence
Biamperométrie	La réaction de l'analyte (antioxydant) avec la forme oxydée d'un couple redox réversible indiquant
Techniques chromatographiques	
Chromatographie en phase gazeuse	Séparation des composés dans un mélange est basé sur la répartition entre une phase stationnaire liquide et une phase mobile au gaz
Chromatographie liquide en Haute performance (HPLC)	Séparation des composés dans un mélange est basée sur la répartition entre une phase stationnaire solide et une phase mobile liquide avec différentes polarités, à haut débit et pression de la phase mobile

V. Techniques expérimentales de mesure des enthalpies de dissociation des liaisons :

Tableau I.2 : Différents techniques pour la mesure des enthalpies de dissociation des liaisons.

Méthode	Principe
Photolyse	Processus chimique par lequel les liaisons chimiques sont brisées comme le résultat d'un transfert d'énergie lumineuse (photolyse directe) ou d'énergie rayonnante (photolyse indirecte) à ces liaisons [19].
Radiolyse par impulsion (PR)	La photolyse flash est une technique qui utilise une impulsion intense de rayonnement ionisant, généralement d'une durée inférieure à la microseconde [20].
Spectroscopie par Résonance Paramagnétique électronique (EPR)	Appelée résonance de spin électronique. C'est une technique utilisée pour étudier les espèces chimiques avec des électrons non appariés. Elle est basée sur les interactions entre un champ magnétique externe et les électrons non appariés [21].
Equilibre chimique	L'énergie de dissociation de liaison est estimée en déterminant la constante d'équilibre du processus de dissociation [22].

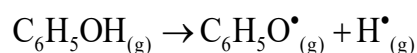
CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

VI. Calcul de l'enthalpie de dissociation de la liaison BDE (O-H) dans le phénol à partir des données thermochimiques :

La rupture homolytique d'une liaison chimique dans une molécule AB nécessite une énergie soit thermique ou photochimique pour la convertir à des radicaux libres A \cdot et B \cdot , d'où la notion de l'énergie de dissociation de liaison. En thermochimie, la BDE peut être calculée comme l'enthalpie standard de réaction en utilisant la loi de Hess :

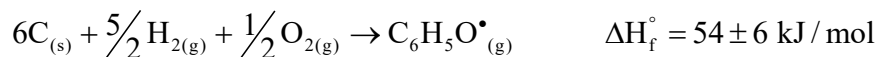
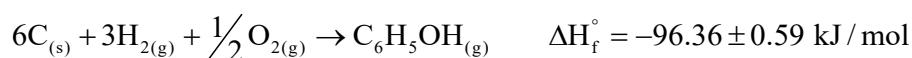
$$\Delta_r H^\circ = \sum \Delta_f H^\circ(\text{produits}) - \sum \Delta_f H^\circ(\text{réactifs})$$

Soit la réaction chimique suivante :



$$\text{BDE} = \Delta_r H^\circ = \Delta_f H^\circ(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}\cdot) + \Delta_f H^\circ(\text{H}\cdot) - \Delta_f H^\circ(\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})$$

avec :



Les enthalpies standards de formations du phénol gazeux, du radical phénoxy gazeux et l'atome d'hydrogène H gazeux sont calculées à partir des éléments stables et corps simples [23, 24,25] et elles sont disponibles dans la base de données NIST (*National Institute of Standards and Technology*).

$$\text{BDE} = (54 + 217,998) - (96,36) = 368.358 \text{ kJ/mol} = 88.0 \text{ kcal/mol}$$

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Références bibliographiques :

- [1] A.Zhu, F. Zheng, W. Zhang, L. Li, Y. Li, H.Hu, Y.Wu, W. Bao,G. Li, Q.Wang and H. Li. Oxidation and Antioxidation of Natural Products in the Model Organism *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants*, **2022**, *11*, 705. [Doi.org/10.3390/antiox11040705](https://doi.org/10.3390/antiox11040705).
- [2] R. Apak, E. Capanoglu, and F. Shahidi. Measurement of Antioxidant Activity and Capacity, recent trends and applications. *Wiley and Sons*. Canada,**2018**,352.[Doi:10.1002/9781119135388](https://doi.org/10.1002/9781119135388).
- [3] V. Sivanandham. Free Radicals In Health And Diseases — A Mini Review. *Pharmacologyonline*, **2011**, *1*,1062.
- [4] R.Kohen and A. Nyska. Revue invitée : Oxydation des systèmes biologiques : phénomènes de stress oxydatif, antioxydants, réactions redox et méthodes de quantification. *Pathologie toxicologique*, **2002**,*30*, 6,620 -650. [Doi:10.1080/01926230290166724](https://doi.org/10.1080/01926230290166724).
- [5] S. S. Gill and N. Tuteja. Espèces réactives de l’oxygène et machinerie antioxydante dans la tolérance au stress abiotique chez les plantes cultivées. *Physiologie végétale et biochimie*,**2010**, *48*,12, 909-930. [Doi: 10.1016/j.plaphy.2010.08.01](https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2010.08.01).
- [6] M.Lončarić, I. Strelec, T.Moslavac , D.Šubarić , V. Pavić and M. Molnar. Lipoxygenase inhibition by plant extracts. In *Biomolecules*, **2021**, *11*, 152. [Doi.org/10.3390/biom11020152](https://doi.org/10.3390/biom11020152).
- [7] M. C. Martínez, and R. Andriantsitohaina. Reactive nitrogen species: Molecular mechanisms and potential significance in health and disease. In *Antioxidants and Redox Signaling*,**2009** ,*11*, 3, 669–702. [Doi.org/10.1089/ars.2007.1993](https://doi.org/10.1089/ars.2007.1993).
- [8] B. Halliwell. Espèces réactives de l’oxygène dans les systèmes vivants : source, biochimie et rôle dans la maladie humaine. *The American Journal of Medicine*,**1991**, *91*, 3, S14-S22. [Doi:10.1016/0002-9343\(91\)90279-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90279-7).
- [9] I. Šikuten, P. Štambuk, Ž. Andabaka, I. Tomaz, Z. Marković, D. Stupić, E. Maletić, J. K. Kontić and D. Preiner. Grapevine as a rich source of polyphenolic compounds. In *Molecules*. **2020**,*25*,23,5604.[Doi.org/10.3390/molecules25235604](https://doi.org/10.3390/molecules25235604).
- [10] M. Rezayian, V. Niknam and H. Ebrahimzadeh. Oxidative damage and antioxidative system in algae. In *Toxicology Reports*,**2019**, *6*, 1309–1313. [Doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.10.001).
- [11] N. Kumar, and N. Goel. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, **2019**, *24*, e00370.[Doi.org/10.1016/J.BTRE.2019.E00370](https://doi.org/10.1016/J.BTRE.2019.E00370).
- [12] P. G. Pietta.Flavonoids as antioxidants. In *Journal of Natural Products*, 2000, *63*, 7, 1035–1042. [Doi.org/10.1021/np9904509](https://doi.org/10.1021/np9904509).

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

- [13] I. Kostova, S. Bhatia, P. Grigorov, S.S. Balkansky, V. K Parmar, A. Prasad and L. Saso. Coumarins as Antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*, **2012**, 18,25,3929-3951. [Doi.org/10.2174/092986711803414395](https://doi.org/10.2174/092986711803414395).
- [14] T. Richard, H. Tamsamani, J.-C.Delaunay, S. Krisa and J.-M. Mérillon . Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, **2014**,49, 4, 173–180. [Doi:10.1016/j.cnd.2014.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.03.001).
- [15] R. Amarowicz. Tannins: The new natural antioxidants. *InEuropean Journal of Lipid Science and Technology*, **2007**, 109, 6, 549–551. [Doi.org/10.1002/ejlt.200700145](https://doi.org/10.1002/ejlt.200700145).
- [16] V. Koleckar, K. Kubikova, Z. Rehakova, K. Kuca, D. Jun, L. Jahodar and L. Opletal . Condensed and Hydrolysable Tannins as Antioxidants Influencing the Health. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2008**, 8, 5, 436–447. [Doi:10.2174/138955708784223486](https://doi.org/10.2174/138955708784223486)
- [17] J. Chen, J. Yang, L. Ma, J. Li, N.Shahzad and C. K. Kim. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Scientific Reports*, **2020**, 10, 2611.[Doi.org/10.1038/S41598-020-59451-Z](https://doi.org/10.1038/S41598-020-59451-Z).
- [18] A. M. Pisoschi and G. P. Negulescu. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*, **2011**,01,106. [Doi.org/10.4172/2161-1009.1000106](https://doi.org/10.4172/2161-1009.1000106).
- [19] J. G. Speight. Chemical Transformations in the Environment. *Environnemental Organic Chemistry of Engineers*, Butterworth-Heinemann, **2017**, 305-353. [Doi.org/10.1016/B978-0-12-804492-6.00007-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804492-6.00007-1).
- [20] G. A. Salmon, and A. G. Sykes. Pulse radiolysis. *Metallobiochemistry Part D: Physical and Spectroscopic Methods for Probing Metal Ion Environment in Metalloproteins*, **1993**, 522-534. [Doi: 10.1016/0076-6879\(93\)27022-9](https://doi.org/10.1016/0076-6879(93)27022-9).
- [21] K. C. Khulbe, A. F. Ismail and T. Matsuura. Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy. *Membrane Characterization*,**2017**, 47–68 . [Doi:10.1016/b978-0-444-63776-5.00003-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63776-5.00003-6).
- [22] M. Zwarc, Experimental Methods for Measurement of Bond Dissociation Energies and Heats of Formation of Radicals. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, **1951**, 207, 1088, 5–13. <http://www.jstor.org/stable/98669>.
- [23] JD. Cox. Les chaleurs de combustion du phénol et des trois crésols, *Pure and Applied Chemistry*, **1961**, 2, 125-128.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

[24] W. Tsang , Chaleurs de formation de radicaux libres organiques par des méthodes cinétiques en énergétique des radicaux libres organiques, *Blackie Academic and Professional*, London, **1996**, 22-58.

[25] M.W. Jr. Chase. NIST-JANAF Thermochemical Tables, *Fourth Edition*, *J. Physical Chemistry Reference Data*, *Monograph 9*, **1998**, 1-1951.

CHAPITRE II :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans ce chapitre, on présente une synthèse bibliographique de quelques travaux liés au calcul théorique des enthalpies de dissociation de la liaison OH dans les composés phénoliques.

En 2004, Guerra et al. [1] ont étudié l'effet de l'eau sur la BDE des phénols para-substitués (figure II.1) en utilisant la méthode B3LYP/6-31G*. Ces auteurs ont trouvé que la solvation explicite avec quelques molécules d'eau via des liaisons hydrogène donne des résultats plus réalistes que le modèle de solvation implicite PCM (tableau 1).

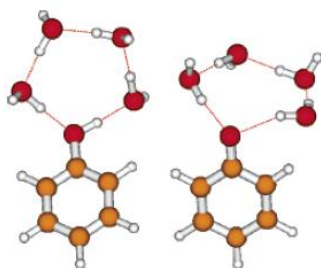


Figure II.1 : Structures des complexes phénol-4H₂O et phenoxy-4H₂O

Tableau II.1 : Valeurs des BDE (O-H) avec différents modèles de solvation.

X	PCM	HB model	HB model plus PCM	exp ^b
H	90.6 (2.4)	87.5 (-0.7)	92.0 (3.8)	88.2
OH	83.7 (3.4)	79.5 (-0.8)	84.8 (4.5)	80.3
OCH ₃	84.8 (2.1)	82.6 (-0.1)	86.4 (3.7)	82.7
N(CH ₃) ₂	78.1 (4.0)	74.5 (0.4)	76.9 (2.8)	74.1
CH ₃	88.6 (2.5)	85.2 (-0.9)	89.6 (3.5)	86.1
Cl	91.1 (3.5)	87.3 (-0.3)	92.9 (5.3)	87.6
COCH ₃	94.4 (4.1)	91.6 (1.3)	97.7 (7.4)	90.3
CN	95.6 (2.7)	93.5 (0.6)	99.2 (6.3)	92.9
NO ₂	97.9 (3.7)	96.0 (1.8)	101.8 (7.6)	94.2
MAD ^c	3.2	0.8	5.0	

Les déviations par rapport aux valeurs expérimentales sont données entre parenthèses
MAD : déviation absolue moyenne.

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2009, Klein et al. [2] ont étudié la BDE de la liaison OH et les affinités protoniques PA de 30 phénols méta et para-substitués (figure II.2) dans deux solvants : le benzène et l'eau et en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) et le modèle de solvant IEF-PCM. Deux mécanismes antioxydants ont été investis : le mécanisme HAT et le mécanisme SPLET. Les résultats obtenus (tableau 2) montrent que les groupements électro-accepteurs augmentent la BDE alors que les groupements électro-donneurs la diminuent. De plus, une dépendance linéaire a été obtenue entre les valeurs de BDE et PA. D'autre part, ces auteurs ont trouvé que, du point de vue thermodynamique, SPLET est le mécanisme le plus favorisé dans l'eau (solvant polaire), tandis que HAT est plus favorisé dans le benzène (solvant apolaire).

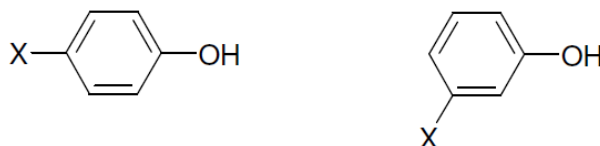


Figure II.2 : Phénols para et méta monosubstitués.

Tableau II.2 : Δ BDE en kJ/mol des phénols méta et para monosubstitués.

Substituent	Water	Benzene	Gas-phase	Substituent	Water	Benzene	Gas-phase
<i>p</i> -NH ₂	-55	-43	-39	<i>m</i> -NH ₂	-11	-6	-5
<i>p</i> -NMe ₂	-56	-46	-41	<i>m</i> -NMe ₂	-10	-6	-4
<i>p</i> -OH	-29	-23	-22	<i>m</i> - <i>t</i> -Bu	-4	-3	-4
<i>p</i> -MeO	-26	-24	-24	<i>m</i> -Me	-3	-2	0
<i>p</i> - <i>t</i> -Bu	-8	-8	-8	<i>m</i> -Ph	1	1	0
<i>p</i> -Me	-10	-9	-10	<i>m</i> -OH	-3	-2	-2
<i>p</i> -Ph	-12	-10	-10	<i>m</i> -MeO	-4	-5	-5
<i>p</i> -F	-3	-5	-7	<i>m</i> -F	8	6	4
<i>p</i> -Cl	0	-2	-5	<i>m</i> -Cl	8	6	3
<i>p</i> -Br	1	-1	-4	<i>m</i> -MeCO	9	5	2
<i>p</i> -MeCO	17	7	2	<i>m</i> -Br	8	6	3
<i>p</i> -CF ₃	20	11	9	<i>m</i> -CF ₃	13	11	9
<i>p</i> -CN	21	14	8	<i>m</i> -CN	17	14	10
<i>p</i> -MeSO ₂	27	20	14	<i>m</i> -MeSO ₂	17	13	8
<i>p</i> -NO ₂	32	24	17	<i>m</i> -NO ₂	20	16	11

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2015, Thong et al. [3], ont étudié l'effet de substituants en position para sur la BDE de la liaison O-H du phénol et des phénols monosubstitués ainsi que des phénols stériquement encombrés (voir figure II.3). L'optimisation des géométries et le calcul des fréquences ont été effectués en utilisant la méthode PM6. Ensuite, la méthode ONIOM (ROB3LYP/6-311++G(2df,2p) :PM6) a été utilisée pour les calculs *Single Point* sur les géométries optimisées précédemment. Les résultats récapitulés dans le tableau 3 sont en accord avec les données expérimentales disponibles montrant que les groupements électro-accepteurs augmentent la BDE, tandis que les groupements électro-donneurs la diminuent (tableau 3).

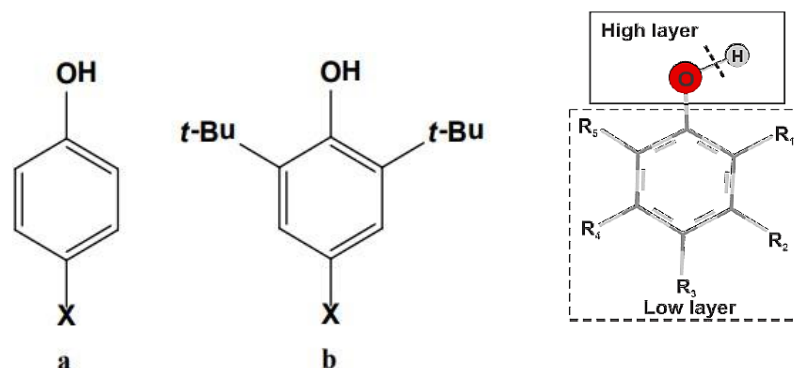


Figure II.3 : Phénols monosubstitués (a) et phénols stériquement encombrés(b) para-substitués.

Tableau II.3 : Valeurs de BDE (O-H) ainsi que Δ BDE (O-H) en Kcal/mol des phénols (monosubstitués, stériquement encombrés) en position para.

Substituent	Mono-substituted phenols				Sterically hindered phenols				σ_p^d
	Calc.	Expt. ^a	Δ BDE ^b	Δ' BDE ^c	Calc.	Expt. ^a	Δ BDE ^b	Δ' BDE ^c	
<i>p</i> -H	87.3	88.0	-0.7	0	83.1	82.8	0.3	-4.2	
<i>p</i> - <i>t</i> -Bu	85.5	85.3	0.2	-1.8	81.8	81.2	0.6	-5.5	-0.20
<i>p</i> -CH ₃	85.1	86.1	-1.0	-2.2	81.4	81.0	0.4	-5.9	-0.17
<i>p</i> -CH ₃ O	81.8	82.6	-0.8	-5.5	79.8	79.7	0.1	-7.5	-0.27
<i>p</i> -CH ₃ CO	90.0	90.3	-0.3	2.7	85.6	83.1	2.5	-1.7	0.50
<i>p</i> -C ₆ H ₅	85.7	85.0	0.7	-1.6	82.0	81.2	0.8	-5.3	-0.01
<i>p</i> -CF ₃	91.0	91.4	-0.4	3.7	86.4	N/A	N/A	-0.9	0.54
<i>p</i> -CN	89.4	90.1	-0.7	2.1	85.1	84.2	0.9	-2.2	0.66
<i>p</i> -F	86.5	87.2	-0.7	-0.8	82.6	N/A	N/A	-4.7	0.06
<i>p</i> -NH ₂	81.0	80.8	0.2	-6.3	78.2	80.0	-1.8	-9.1	-0.66
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂	80.4	80.3	0.1	-6.9	78.1	N/A	N/A	-9.2	-0.83
<i>p</i> -NO ₂	92.7	93.8	-1.1	5.4	87.3	86.7	0.6	0	0.78
<i>p</i> -OH	82.5	82.2	0.3	-4.8	80.4	N/A	N/A	-6.9	-0.37

Chapitre II : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2006, Klein et al. [4] ont étudié la BDE de la liaison O-H et le IP (potentiel d'ionisation) pour le phénol et 37 dérivés du phénol *ortho*, *mé*ta et *para*-substitués (voir figure II.4 \equiv figure II.2). L'étude a été effectuée en phase gazeuse par différentes méthodes telles que B3LYP, MP2, MP3, MP4 et CCSD(T) en variant les bases d'orbitales atomiques (6-31G**,6-311**, 6-311++G**,311++G(2df,2p), 6-311++G(3df,3pd)). (tableau 4a).

Tableau II.4a : Valeurs de BDE (O-H) de phénol en changeant les méthodes et les bases d'OAs.

Basis set	BDE (kJ mol ⁻¹)				
	DFT	MP2	MP3	MP4	CCSD(T)
6-31G**	375	376	353	380	384
6-311G**	375	384	358	367	390
6-311++G**	375	387	361	370	391
6-311++G(2d,2p)	378	398	370	380	
6-311++G(3df,3pd)	380	410	379	390	

Tableau II.4b : Valeurs de BDE (O-H) calculées et expérimentales des phénols monosubstitués.

Substituent	Experimental BDEs				Calculated BDEs			
	EC ^a	TDC ^b	PM ^c	PR ^d	DFT	MP2	MP3	MP4
-	376	379	367	369	375	387	361	370
<i>p</i> -NMe ₂	336	338		310	332	372		
<i>p</i> -NH ₂	323	326	355	316	337	370	349	356
<i>p</i> -OH	341			335	352	376	351	359
<i>p</i> -MeO	354	356	341	345	351	376	352	359
<i>p</i> - <i>t</i> -Bu	371	374	357		367	388		
<i>p</i> -Me	371	374		360	366	384	356	365
<i>m</i> -NH ₂	368	368	365		370	378	354	361
<i>m</i> -NMe ₂	367				372	388		
<i>m</i> - <i>t</i> -Bu					371	388		
<i>m</i> -Me	374				373	387	359	369
<i>p</i> -Ph	366				365	393		
<i>p</i> -F				365	368	384	358	366
<i>m</i> -Ph					376	395		
<i>m</i> -OH					374	388	365	372
<i>m</i> -MeO	377				370	387	363	371
<i>p</i> -Cl	377	381		366	371	388	359	369
<i>p</i> -Br	379	382	371	368	372	390	360	371
<i>m</i> -F					380	392	367	375
<i>m</i> -Cl	384				379	394	364	375
<i>m</i> -MeCO	384				377	395		
<i>m</i> -Br					379	395	363	375
<i>m</i> -CF ₃	392				383	396		
<i>p</i> -MeCO	388	391	370	377	383	395		
<i>p</i> -CF ₃	398	401			388	400		
<i>m</i> -CN	393				386	403	365	384
<i>m</i> -MeSO ₂	386				384	401		
<i>p</i> -CN	394	397		388	385	401	371	382
<i>m</i> -NO ₂	394				387	400	369	381
<i>p</i> -MeSO ₂	397				391	403		
<i>p</i> -NO ₂	396	399		394	394	400	371	382
<i>o</i> -MeO	359				336	387	343	350
<i>o</i> -Me	369				366	385	356	360
<i>o</i> -F					373	384	358	366
<i>o</i> -Cl	376				369	387	358	368
<i>o</i> -Br					375	389	370	359
<i>o</i> -CN					382	402	359	382
<i>o</i> -NO ₂					394	400	370	381

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2011, Najafi et al. [5] ont étudié l'effet des substituants en position *ortho* et *mé*ta sur la BDE de la liaison O-H de chroman-6-ol (figure II.5). La méthode B3LYP/6-31G (d,p) a été utilisée pour l'optimisation et le calcul des fréquences et la méthode B3LYP/6-311++G(2df,2p) pour les calculs *Single Point*. Les calculs ont été faits en phase gazeuse et en milieu aqueux, en utilisant le modèle de solvation PCM. Les résultats récapitulés dans le tableau 5 indiquent que l'effet de substituant sur la BDE est plus remarquable en position *ortho* qu'en position *mé*ta (tableau 5).

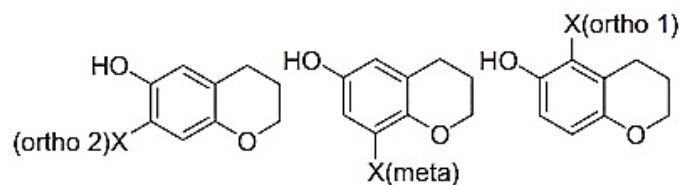


Figure II.5 : chroman-6-ol substitué en *ortho* et *mé*ta

Tableau II.5 : Valeurs de BDE (O-H) en milieu gazeux de différentes positions.

Substituent	ORTHO1		ORTHO2		Substituent	BDE (kJ mol ⁻¹)	ΔBDE (kJ mol ⁻¹)
	BDE (kJ mol ⁻¹)	ΔBDE (kJ mol ⁻¹)	BDE (kJ mol ⁻¹)	ΔBDE (kJ mol ⁻¹)			
					-	330.1	0.0
o-NMe ₂	298.4	-31.1	296.0	-34.1	m-NMe ₂	326.1	-4.1
o-NHMe	294.0	-36.1	283.4	-46.7	m-NHMe	327.1	-3.0
o-NH ₂	291.8	-38.3	291.7	-38.4	m-NH ₂	327.6	-2.6
o-OH	292.2	-37.9	293.1	-37.1	m-t-Bu	329.3	-0.8
o-OMe	313.7	-16.5	312.4	-17.8	m-Ethyl	329.8	-0.4
o-t-Bu	310.2	-19.9	318.1	-12.1	m-Me	329.1	-1.1
o-Me	321.5	-8.6	321.7	-8.5	m-Ph	331.8	1.6
o-Ethyl	321.4	-8.7	321.6	-8.6	m-CH=CH ₂	331.7	1.6
o-CH=CH ₂	319.3	-10.8	321.3	-8.8	m-OH	328.6	-1.6
o-Ph	333.2	3.1	328.1	-2.1	m-OMe	326.5	-3.6
o-F	334.7	4.6	335.4	5.3	m-CCH	335.5	5.3
o-CCH	339.5	9.3	341.0	10.8	m-F	333.1	3.0
o-Cl	337.8	7.7	338.8	8.6	m-COH	338.7	8.5
o-Br	338.2	8.1	339.2	9.0	m-COOH	335.7	5.5
o-COH	358.8	28.7	364.5	34.3	m-Cl	333.7	3.5
o-COOH	334.2	4.1	345.0	14.8	m-COMe	334.4	4.3
o-COMe	347.3	17.2	373.1	43.0	m-Br	333.8	3.6
o-CF ₃	347.0	16.9	340.5	10.4	m-CF ₃	337.0	6.9
o-CN	343.0	12.9	344.9	14.7	m-CN	340.7	10.5
o-NO ₂	364.8	34.7	382.1	52.0	m-NO ₂	342.4	12.3

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2007, Li et al. [6] ont calculé les enthalpies de dissociation des liaisons de plusieurs classes d'antioxydants tels que : la coenzyme Q, les flavonoïdes, les curcumines, les hydroxylamines indoliniques, les phénothiazines et les édaravones. La figure II.6 montre quelques structures chimiques des composés étudiés dans cet article. L'étude a été réalisée en utilisant la méthode ONIOM-G3B3 en phase gazeuse. Les résultats de calculs montrent que : toutes les valeurs de BDE de ces antioxydants sont inférieures à celle du phénol. La coenzyme Q (CoQ) et l' α -TOH sont des antioxydants naturels très puissants qui piègent efficacement les radicaux libres. Pour les antioxydants synthétiques étudiés, certains antioxydants phénoliques commerciaux sont largement utilisés comme additifs alimentaires, comme la phénothiazine et les analogues de l'édaravone, en particulier certaines hydroxylamines indoliniques, ont des BDE très basses (environ 10 kcal/mol plus basses que BDE(α -TOH)) et par conséquent sont des antioxydants puissants.

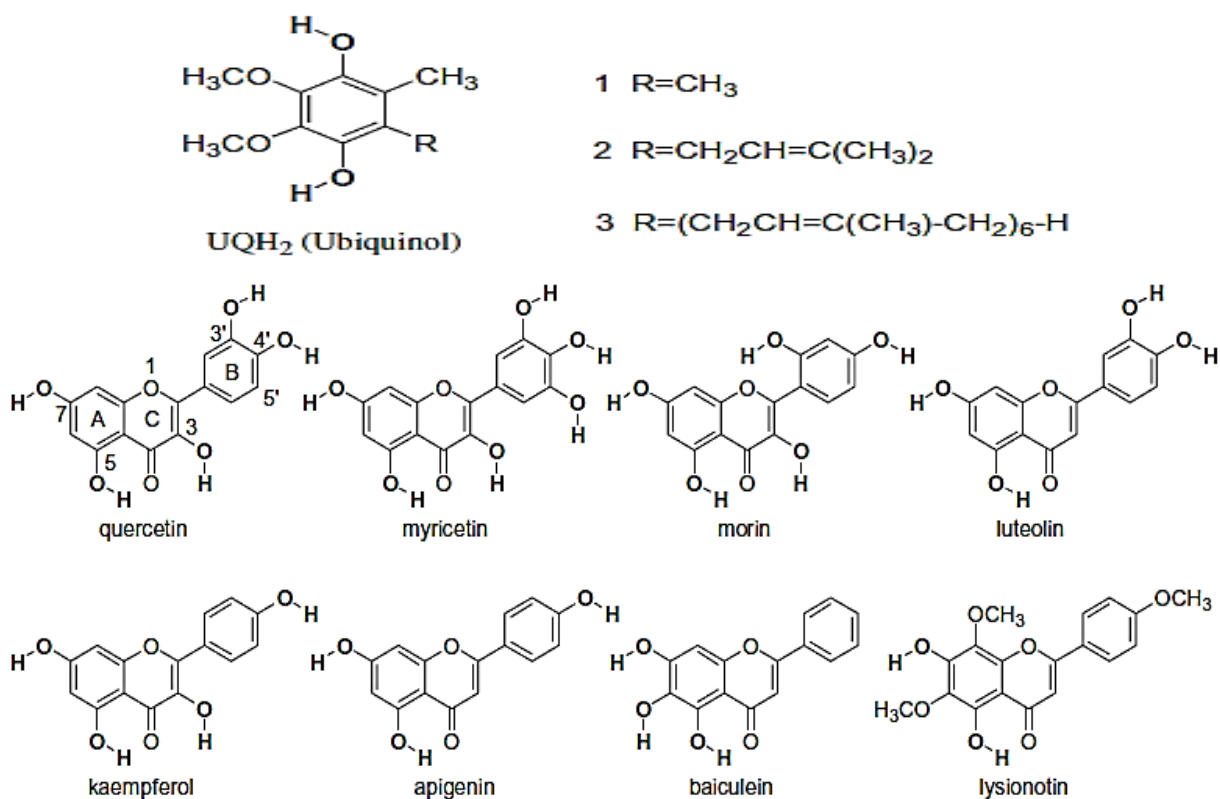


Figure II.6 : structures des Ubiquinol, et les flavonoïdes utilisés pour cette étude.

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2002, Chandra et al. [7] ont étudié les BDE (O-H) et les PA d'une série des phénols *mé*ta et *para* substitués (voir figure II.7) (X=H, F, Cl, CH₃, OCH₃, OH, NH₂, CF₃, CN et NO₂) en utilisant la méthode ROB3LYP avec les bases 6-311G** et 6-311++G(2df,2p). Les résultats de BDE obtenus avec les deux bases sont similaires (voir tableau 6).

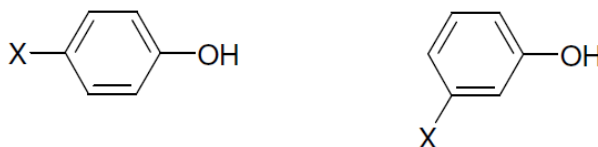


Figure II.7 : Phénols *para* et *mé*ta substitués.

Tableau II.6 : Valeurs de BDE(O-H) en changeant la base : sb (6-311G**) et lb : 6-311G(d,p)++G(2df,2p)

Substituent (X)	BDE(O-H)				Calculated Δ BDE	Expt Δ BDE'
	sb	lb	Expt	Expt		
H	86.4	87.5	89.8	88.2	0.0	0.0
F	84.4	85.4		87.4	-2.1	-1.0 \pm 1
Cl	85.5	86.1	90.3	87.6	-1.4	-0.2 \pm 1
CH ₃	84.3	85.1	88.7	86.1	-2.4	-1.9 \pm 1
OCH ₃	80.5	81.3	84.6	82.6	-6.2	-5.3 \pm 1
OH	80.6	81.7	81.5	80.2	-5.8	-6.5 \pm 2.4
NH ₂	76.9	77.9	77.3	75.5	-9.6	-9.6 \pm 3.1
CF ₃	89.2	90.4	95.3		2.9	4.1 \pm 1
CN	88.6	89.4	94.2	92.9	1.9	4.3 \pm 1.9
NO ₂	90.5	91.7	94.7	94.2	4.2	6.0 \pm 1.9

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2020, Thong et al. [8] ont appliqué l'approche ONIOM-GD3 pour étudier le mécanisme de réaction d'addition nucléophile entre la polyaniline (formes émeraude et leucoéméraldine) et le fullerène (figure II.8). L'évaluation des activités antioxydantes des composés sélectionnés a été effectuée en considérant deux mécanismes à savoir HAT et SET et en utilisant l'enthalpie de dissociation des liaisons (BDE), l'énergie d'ionisation (IE) et l'affinité électronique (EA) comme paramètres thermochimiques. Les résultats obtenus dans cet article montrent que la différence entre les valeurs de la BDE (N-H) des polyanilines et les fullerènes-polyanilines hybrides est non-significative. D'autre part le composé C60-L1 semble être le meilleur antioxydant suivant le mécanisme SET (voir tableau 7).

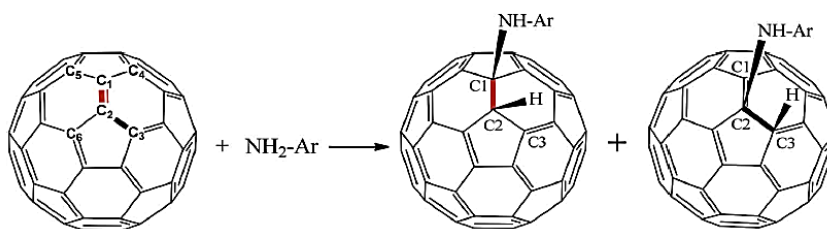


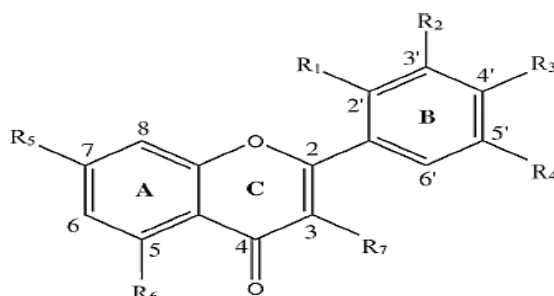
Figure II.8 : La réaction entre le fullerène [60] et l'aniline

Tableau II.7 : Valeurs de BDE (N-H) en phase gazeuse

Compounds	BDE(N-H) (kcal mol ⁻¹)	Compounds	BDE(N-H) (kcal mol ⁻¹)
PANI-L		C60-L2	
N1-H	85.09	N1-H	89.78
N2-H	78.04	N3-H	79.75
N3-H	78.10	N4-H	81.14
N4-H	79.92		
PANI-E		C60-E1	
N1-H	86.83	N1-H	83.86
N2-H	78.66	N2-H	78.93
C60-L1		C60-E2	
N1-H	81.85	N1-H	90.88
N2-H	78.14		
N3-H	78.31		
N4-H	80.21		

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2019, Mendes et al. [9] ont étudié le pouvoir antioxydant des composés polyphénoliques (rhamnopyranoside et myricétin) (voir figure II.9). Les enthalpies de dissociation des liaisons (BDE), les potentiels d'ionisation (IP), les enthalpies de dissociation du proton (PDE), les affinités du proton (PA) et les enthalpies de transfert d'électrons (ETE), ont été calculées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec les fonctionnelles B3LYP, LC- ω PBE, M06-2X et BMK ainsi que les ensembles de base 6-311G(d,p) et 6-311+G(d,p) en phase gazeuse, dans l'éthanoate de pentyle et dans l'eau (Tableau 8). Les résultats obtenus montrent que les BDE sont considérablement plus faibles que les IP, suggérant que les mécanismes SET et SPLET sont moins préférés que le HAT.



Myricétin: R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = OH; R₄ = OH; R₅ = OH; R₆ = OH; R₇ = OH

Figure II.9 : Structure chimique du flavanol

Tableau II.8 : Enthalpies de dissociation des liaisons (BDE) (en kcal/mol) pour différents groupes OH

Radical	B3LYP		LC- ω PBE		M06-2X	BMK	Compound M4'						
	a	b	a	b	b	b	Gas-Phase						
Compound M3							Gas-Phase						
3'-ArO•	75.97	76.83	77.17	77.79	82.51	77.19	3'-ArO•	80.01	80.04	82.75	82.59	89.95	85.86
4'-ArO•	74.72	75.97	76.06	77.20	81.52	76.80	5'-ArO•	81.21	81.73	84.78	84.97	87.96	83.82
5'-ArO•	84.61	85.15	85.42	85.84	90.27	86.77	3-ArO•	78.97	79.81	82.00	82.89	86.51	82.90
5-ArO•	98.72	98.72	99.84	99.61	108.04	99.01	5-ArO•	92.47	92.60	96.70	96.59	100.64	96.69
7-ArO•	87.13	87.22	89.88	89.71	103.68	88.93	7-ArO•	84.64	84.71	90.36	90.15	93.80	89.94
Water							Water						
3'-ArO•	77.78	78.28	79.07	79.26	84.05	—	3'-ArO•	83.47	83.06	84.02	83.56	90.43	—
4'-ArO•	74.02	74.53	75.21	75.70	80.49	—	5'-ArO•	88.11	87.63	85.85	85.96	89.00	—
5'-ArO•	81.76	81.55	82.53	82.34	86.90	—	3-ArO•	78.11	78.19	79.54	79.92	83.29	—
5-ArO•	93.13	92.34	94.40	93.52	97.64	—	5-ArO•	90.26	89.48	92.40	91.51	95.08	—
7-ArO•	87.81	87.33	90.90	90.27	94.43	—	7-ArO•	86.67	86.10	90.50	89.73	93.70	—
Pentylethanoate							Pentylethanoate						
3'-ArO•	—	—	—	78.78	83.31	79.88	3'-ArO•	—	—	—	85.49	90.37	87.31
4'-ArO•	—	—	—	76.38	80.60	76.40	5'-ArO•	—	—	—	83.05	88.64	84.51
5'-ArO•	—	—	—	83.71	87.90	84.71	3-ArO•	—	—	—	80.87	84.50	88.97
5-ArO•	—	—	—	90.12	99.74	95.57	5-ArO•	—	—	—	93.21	97.51	93.79
7-ArO•	—	—	—	95.81	93.83	90.51	7-ArO•	—	—	—	89.90	93.71	90.06

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2010, Hoelz et al. [10] ont effectué une étude QSAR d'une série de 15 antioxydants phénoliques (voir figure II.10). Pour chaque composé, deux propriétés électroniques, BDE-OH et IP, et deux paramètres lipophiles, LogP et LogD, ont été estimés. La méthode utilisée pour le calcul est la RO-B3LYP/6-311++G**. Les auteurs trouvent que les résultats de l'étude QSAR montrent que le meilleur modèle obtenu par analyse de régression multiple, en utilisant l'approche systématique de sélection des variables, correspond à l'équation :

$$pIC50 = 6,68 - 0,023(BDE-OH) - 0,0036(IP)$$

(N = 15, R = 0,941, R₂ = 0,885, Q₂ = 0,807, s = 0,057, F = 46,09, p = 0,05).

Comp. #	Nomenclature	R ≠ H	RP ^m	NR ⁿ
1	<i>o</i> -Coumaric acid ^a	R ₂ = OH	R ₂	1
2	<i>p</i> -Coumaric acid ^b	R ₄ = OH	R ₄	1
3	Ferulic acid ^c	R ₃ = OCH ₃ , R ₄ = OH	R ₄	1
4	Caffeic acid ^d	R ₃ = R ₄ = OH	R ₃ and R ₄	2
5	Catechol ^e	R ₁ = R ₂ = OH	R ₁ and R ₂	2
6	Pyrogallol ^f	R ₁ = R ₂ = R ₃ = OH	R ₁ , R ₂ and R ₃	3
7	Phloroglucinol ^g	R ₁ = R ₃ = R ₅ = OH	R ₁	1
8	Resorcinol ^h	R ₁ = R ₃ = OH	R ₁ and R ₃	2
9	Hydroquinone ⁱ	R ₁ = R ₄ = OH	R ₁	1
10	<i>p</i> -Aminophenol	R ₁ = OH, R ₄ = NH ₂	R ₁	1
11	Protocatechuic acid ^j	R ₃ = R ₄ = OH	R ₃ and R ₄	2
12	Gallic acid ^k	R ₃ = R ₄ = R ₅ = OH	R ₃ , R ₄ and R ₅	3
13	Salicylic acid ^l	R ₂ = OH	R ₂	1
14	<i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	R ₃ = OH	R ₃	1
15	<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	R ₄ = OH	R ₄	1

Figure II.10 : Structures chimiques et nomenclature des 15 composés phénoliques, ainsi que la position (RP) et le nombre de radicaux libres formés (NR) correspondants.

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau II.9 : Valeurs des différents descripteurs étudiés en Kcal/mol.

Comp. #	BDE-OH ^a	IP ^b	LogP _{Calc}	LogD	LogP _{Exp}
1	84.4	188.8	2.43	-1.06	nd ^c
2	84.9	184.9	1.88	-1.51	1.46
3	84.5	177.6	1.64	-1.78	1.51
4	74.9	181.6	1.42	-2.01	1.15
5	76.4	184.5	0.88	0.88	0.88
6	77.7	183.2	0.29	0.29	0.68
7	87.7	188.2	0.06	0.06	0.16
8	86.1	186.9	0.76	0.76	0.80
9	80.6	178.4	0.64	0.64	0.59
10	76.8	163.2	0.04	-0.29	0.04
11	79.6	228.2	1.16	-1.73	1.15
12	79.8	228.6	0.91	-2.08	0.70
13	93.0	196.6	2.06	-1.09	2.26
14	88.9	199.0	1.50	-1.47	1.50
15	89.2	200.3	1.42	-1.33	1.58

En 2013, Wiberg et al. [11] ont effectué une étude computationnelle afin d'analyser l'effet des substituants sur les enthalpies de dissociation des liaisons O-H des petites molécules. Les calculs ont été effectués avec une très bonne précision à l'aide de la méthode CBS-APNO. Les résultats donnés montrent qu'il existe une dépendance linéaire entre la BDE et la densité de spin de densité au centre du radical. De plus, les BDE sont en très bon accord avec les données expérimentales (voir tableau 10).

Tableau II.10 : Énergies de dissociation de liaison X-H calculées et observées par CBS-APNO à 298 K.

compd	calcd DH_{298} (kcal mol ⁻¹)	spin dens (X)	$\Delta r(X-O)$ (Å)	ΔBO^a	exptl DH_{298} (kcal mol ⁻¹)	ref
HO-H	118.9	0.9767		0.0689	118.81 ± 0.07	4
H ₃ N ⁺ O-H	116.7	0.9283	0.0111	0.0307		
CH ₃ O-H	104.4	0.8601	0.0383	-0.0019	105.2 ± 0.5	4
O-H	102.5	1.0000		0.0000	101.76 ± 0.07	4
(CH ₃) ₃ CO-H	106.9	0.8494	0.0403	-0.0008	106.3 ± 0.7	5
FO-H	98.8	0.8625	0.0696	-0.0292	101 ± 2	6,7
trans-CH ₃ C(O)OO-H	90.4	0.7369	0.1118	-0.0804	91.1 ± 3	8
HOO-H	86.7	0.7269	0.1081	-0.0729	87.49 ± 0.07	4
CH ₃ OO-H	85.1	0.7003	0.1158	-0.0863	88 ± 1	9
(CH ₃) ₃ COO-H	83.9	0.6904	0.1176	-0.0894	84 ± 2	10
H ₂ NO-H	77.4	0.6090	0.1541	-0.1717		
H-OO ⁻	63.7	0.5000	0.1803	-0.1227	63.8 ± 0.1	4
H ₂ C ⁻ O-H	43.9	0.3054	0.2349	-0.3213		
C ₆ H ₅ O-H	88.2	0.3321	0.1238	-0.1894	87.3 ± 0.5	11
NH ₂ -H	107.8	0.9087			107.6 ± 0.1	5
CH ₃ NH-H	100.2	0.8385	0.0426		100 ± 1	12
(CH ₃) ₂ N-H	94.5	0.7860	0.0148		94 ± 1	12
CH ₃ -H	105.4	0.8344			104.99 ± 0.03	4
CH ₃ CH ₂ -H	101.8	0.7696	0.0336		101.1 ± 0.4	13
(CH ₃) ₂ CH-H	99.1	0.7170	0.0330		98.6 ± 0.4	13
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -H	102.5					
(CH ₃) ₃ C-H	97.4	0.6783	0.030		96.5 ± 0.4	13

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2012, Shi et al. [12] ont étudié l'énergie de dissociation d'hydrure de diverses molécules volumineuses (figure II.11) à l'aide de la méthode ONIOM-G4 en combinaison avec différentes fonctionnelles et bases. Les effets de solvants ont été considérés à l'aide du modèle IEFPCM. Les résultats montrent que la méthode ONIOM-G4 estime bien les valeurs de la BDE. Les groupements électroattracteurs augmentent les énergies de dissociation hybrides tandis que les groupements électrodonneurs les diminuent (voir tableau 11).

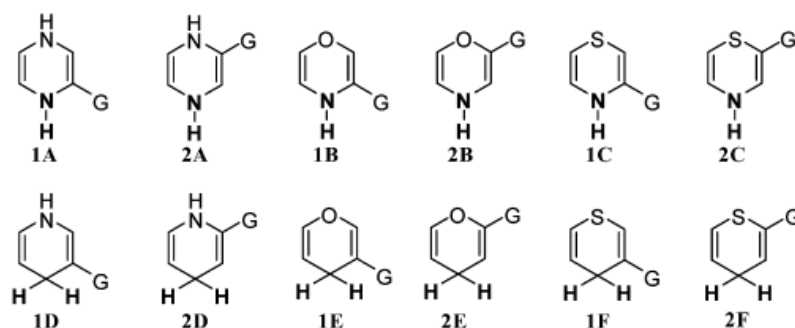


Figure II.11 : hydrides hétérocycliques à six membres (le centre d'hydrure en gras).

Tableau II.11 : Valeurs des BDE (X-H avec X=C, N) des hydrides.

struct.	G					correlation equation
	CH ₃	H	Cl	F	CN	
1A	65.3	66.8	67.8	65.1	78.2	$\Delta H_{H^-} = 16.2\sigma_p + 66.1$ (R = 0.938)
2A	65.3	66.8	72.4	72.3	83.7	$\Delta H_{H^-} = 22.3\sigma_p + 68.6$ (R = 0.973)
1B	94.8	96.8	98.3	96.3	111.4	$\Delta H_{H^-} = 20.5\sigma_p + 96.3$ (R = 0.957)
2B	93.3	96.8	100.2	99.5	114.3	$\Delta H_{H^-} = 24.9\sigma_p + 96.9$ (R = 0.983)
1C	94.6	96.3	96.6	93.6	104.0	$\Delta H_{H^-} = 11.8\sigma_p + 95.2$ (R = 0.912)
2C	94.2	96.3	101.3	100.5	112.8	$\Delta H_{H^-} = 22.5\sigma_p + 97.5$ (R = 0.984)
1D	63.3	63.7	69.6	68.6	77.3	$\Delta H_{H^-} = 17.4\sigma_p + 69.8$ (R = 0.970)
2D	62.8	63.7	69.4	69.6	78.6	$\Delta H_{H^-} = 19.2\sigma_p + 65.8$ (R = 0.961)
1E	87.6	88.1	94.2	94.0	100.5	$\Delta H_{H^-} = 15.8\sigma_p + 90.4$ (R = 0.943)
2E	85.4	88.1	94.7	94.6	103.8	$\Delta H_{H^-} = 21.7\sigma_p + 89.9$ (R = 0.961)
1F	83.8	83.8	89.3	89.1	94.3	$\Delta H_{H^-} = 13.0\sigma_p + 86.0$ (R = 0.931)
2F	82.8	83.8	89.3	89.3	96.4	$\Delta H_{H^-} = 16.4\sigma_p + 85.8$ (R = 0.955)

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2020, Jeevitha et al. [13] ont étudié l'activité antioxydante de pachypodol (voir figure II.12) à l'aide des deux fonctionnelles B3LYP et M06-2X avec la base 6-311G(d,p) en phase gazeuse et dans différents milieux (benzène, éthanol, eau). Les mécanismes antioxydants étudiés sont les mécanismes HAT, SPLET et SET-PT. Les résultats obtenus montrent que le HAT est le mécanisme antioxydant préféré en phase gazeuse ainsi que dans les différents solvants. Aussi le site 4'-OH est le plus favorable, parce qu'il a la plus faible valeur de la BDE. Les résultats récapitulés dans le tableau 14 indiquent que la B3LYP donne les plus faibles valeurs de BDE, IP, PA et PDE dans les deux phases (gaz et solvants) par rapport au niveau M06-2X (voir tableau 12).

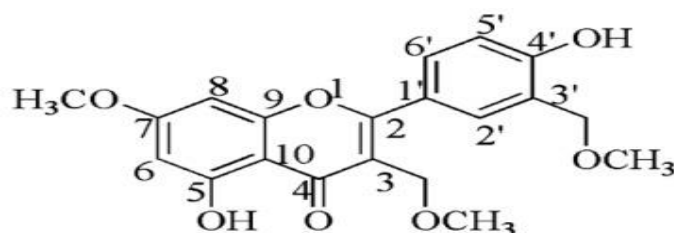


Figure II.12 : Structure chimique du pachypodol.

Tableau II.12 : Valeurs de BDE (O-H) dans différents milieux.

Medium (Without ZPC)	Nature of Species	B3LYP	M06-2X
		HAT BDE	HAT BDE
Gas	Neutral	-	-
	4'-OH	81.83	85.80
	5-OH	93.75	97.60
Water	Neutral	-	-
	4'-OH	84.23	88.62
	5-OH	92.23	98.11
Benzene	Neutral	-	-
	4'-OH	82.66	86.81
	5-OH	92.92	95.13
Ethanol	Neutral	-	-
	4'-OH	84.08	88.44
	5-OH	92.30	96.07

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

En 2001, Wright et al. [14] ont calculé l'effet de substituants électro-donneurs et électro-accepteurs en position ortho sur les valeurs de BDE des composés phénoliques. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse en utilisant la méthode ROB3LYP/6-311++G (2d,2p) //AM1.

Les résultats donnés dans le [tableau 13](#) montrent clairement que :

- Les substituants électro-donneurs comme NH₂, OMe, OH, CHCH₂, *tert*-butyl diminuent la BDE. La plus forte diminution est constatée avec NH₂ (-11,5 kcal/mol)
- Les substituants électro-attracteurs comme CN, CHO, COOH, CF₃, NO₂ augmentent la BDE. La plus forte augmentation est constatée avec NO₂ (+10,0 kcal/mol)

Tableau II.13 : Effet de substituants sur les BDE des phénols monosubstitués

Ortho Substituents				
group	electronic effect	H-bond parent	H-bond radical	total
NH ₂	-7.5	+4.0	-8.0	-11.5
OMe	-5.4	+4.0	0.0	-1.4
OH	-5.2	+4.0	-8.0	-9.2
CHCH ₂	-4.0	+0.0	0.0	-4.0
<i>tert</i> -butyl	-2.2	+0.5	-1.0	-2.7
CH ₃	-2.0	0.0	0.0	-2.0
Cl	-1.0	+2.0	0.0	+1.0
CN	+1.6	+2.0	0.0	+3.6
CHO	+2.0	+6.0	0.0	+8.0
COOH	+2.1	+12.0	-6.0	+8.1
CF ₃	+2.0	+2.0	0.0	+4.0
NO ₂	+4.0	+6.0	0.0	+10.0

Chapitre II : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Références bibliographiques :

- [1] M. Guerra, R. Amorati, and G. F. Pedulli. Water effect on the O-H dissociation enthalpy of para-substituted phenols: A DFT study. *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69, 16, 5460–5467. [Doi.org/10.1021/jo0495236](https://doi.org/10.1021/jo0495236)
- [2] E. Klein, J. Rimarčík, and V. Lukeš. DFT/B3LYP Study of the O-H Bond Dissociation Enthalpies and Proton Affinities of para-and meta-Substituted Phenols in Water and Benzene. In *Acta Chimica Slovaca*, **2009**, 2,2, 37-51.
- [3] N.M. Thong, T.C. Ngo, T.X.N. Phan, D. Q. Dao, T.V. Nam, P.T.T. Trinh, P.C. Nam, P., D.Phung, K. Tum, V. Nam, N.L. Bang, and L. Chieu . Bond dissociation enthalpies, Antioxidant, Phenol derivatives, ONIOM method; Bond dissociation enthalpies, Antioxidant, Phenol derivatives, ONIOM method. *American Journal of Chemistry*, **2015**, 4, 91–95. [Doi.org/10.5923/j.chemistry.20150504.01](https://doi.org/10.5923/j.chemistry.20150504.01)
- [4] E. Klein, and V. Lukeš. Study of gas-phase O-H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of substituted phenols - Applicability of ab initio and DFT/B3LYP methods. *Chemical Physics*, **2006**, 330,3, 515–525. [Doi :org/10.1016/j.chemphys.2006.09.026](https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2006.09.026)
- [5] M. Najafi, E. Nazarpour, K. H. Mood, M. Zahedi, and E. Klein. DFT/B3LYP study of the substituent effects on O-H bond dissociation enthalpies of chroman derivatives in the gas phase and solvent environment. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2011**, 965,1,114-122. [Doi :org/10.1016/j.comptc.2011.01.035](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2011.01.035)
- [6] M. J. Li, L. Liu, Y. Fu, and Q. X. Guo .Accurate bond dissociation enthalpies of popular antioxidants predicted by the ONIOM-G3B3 method. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **2007**, 815(1–3), 1–9. [Doi:org/10.1016/j.theochem.2007.03.012](https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.03.012)
- [7] A. K. Chandra and T. Uchimar. The O-H Bond Dissociation Energies of Substituted Phenols and Proton Affinities of Substituted Phenoxide Ions: A DFT Study. *Int. J. Mol. Sci*, **2002**, 3, 407–422. www.mdpi.org/ijms/
- [8] N. M Thong, Q. v.Vo , T.Le Huyen ,M. van Bay, N. N. Dung, P. T.Thu Thao and P. C. Nam(). Functionalization and antioxidant activity of polyaniline-fullerene hybrid nanomaterials: A theoretical investigation. *RSC Advances*, **2020**, 10,25,14595–14605. [Doi :org/10.1039/d0ra00903b](https://doi.org/10.1039/d0ra00903b)
- [9] R. A. Mendes, S. K. C.Almeida ,I. N. Soares, C.A. Barboza, R. G.Freitas, A.Brown and G. L. C. de Souza,. Evaluation of the antioxidant potential of myricetin 3-O- α -L-rhamnopyranoside and myricetin 4'-O- α -L-rhamnopyranoside through a computational study. *Journal of Molecular Modeling*, **2019**, 25,4. [Doi :org/10.1007/s00894-019-3959-x](https://doi.org/10.1007/s00894-019-3959-x)
- [10] L. V. B.Hoelz, B. A. C. Horta, J. Q. Araújo, M. G. Albuquerque, R. Bicca De Alencastro, J. Fernando and M. da Silva . Quantitative structure-activity relationships of antioxidant phenolic compounds. *J. Chem. Pharm. Res*, **2010**, 2,5, 291–306.
- [11] K. B. Wiberg, G. B. Ellison, J. M. McBride, and G. A. Petersson . Substituent effects on O-H bond dissociation enthalpies: A computational study. *Journal of Physical Chemistry A*, **2013** 117, 1, 213–218. [Doi :org/10.1021/jp310510y](https://doi.org/10.1021/jp310510y)

Chapitre II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

[12] J. Shi, X. Y. Huang, H. J. Wang and Y. Fu. Hydride dissociation energies of six-membered heterocyclic organic hydrides predicted by ONIOM-G4 method. *Journal of Chemical Information and Modeling*, **2012**, 52,1, 63–75. [Doi :org/10.1021/ci2001567](https://doi.org/10.1021/ci2001567)

[13] D. Jeevitha, K. Sadasivam and R. Praveena, (). DFT investigation of pachypodol for exploring antioxidant action-Performance of B3LYP and M06-2X. In *Indian Journal of Chemistry* **2020**, 59,952-961.

[14] J. S. Wright, E. R. Johnson and G. A. DiLabio. Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, 123, 6, 1173–1183. [Doi:org/10.1021/ja002455](https://doi.org/10.1021/ja002455)

CHAPITRE III :
RESULTATS ET DISCUSSION

I. Méthode ONIOM :

Les méthodes de la chimie quantique (HF, MPn, DFT,...) sont appropriées pour le calcul des propriétés électroniques mais sont très coûteuses en temps de calcul pour les molécules de grandes tailles. D'autre part, les méthodes de mécanique moléculaire, spécifiques pour l'étude conformationnelle des grosses molécules, ne permettent pas de déterminer les propriétés électroniques de ces systèmes. D'où la nécessité de la combinaison des deux méthodes ; c'est le principe de la méthode ONIOM [1] disponible dans le programme Gaussian 09 W [2].

ONIOM: *Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular Mechanics*

Cette méthode a été proposée par Morokuma en 1995. C'est une méthode multicouche, semblable à la peau d'oignon, divise le système étudié en couches liées par des liaisons covalentes, combinant différents niveaux de méthodes de la chimie quantique et de mécanique moléculaire [3].

Principe de la méthode ONIOM 2 (ONIOM à deux couches) :

On divise le système en deux couches ; la 1^{ère} est le petit modèle (l'emplacement de la propriété désirée) et le 2^{ème} est le système réel [1].

- L1 (*layer 1*) : contenant le petit modèle (*Small Model* : SM).

L'énergie de L1 est calculée par la méthode de mécanique quantique QM, égale à :

$$E(L1) = E_{QM,SM} \quad (1)$$

- L2 (*Layer 2*) : C'est la couche située entre le système réel (Real System) et le petit modèle. L'énergie de cette couche est calculée par la méthode MM de la manière suivante :

$$E(L2) = E_{MM,RS} - E_{MM,SM} \quad (2)$$

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

- L'énergie extrapolée d'ONIOM 2 est calculée comme la somme des énergies E(L1) et E(L2) :

$$E_{\text{ONIOM2}_{(\text{QM/MM})}} = E_{\text{QM,SM}} + E_{\text{MM,RS}} - E_{\text{MM,SM}} \quad (3)$$

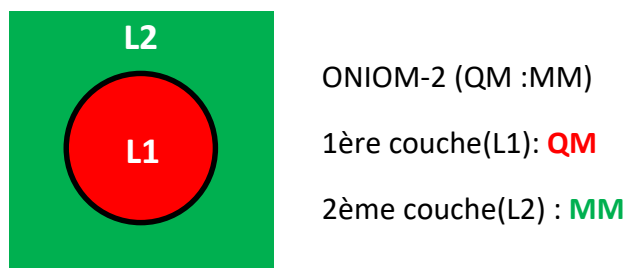
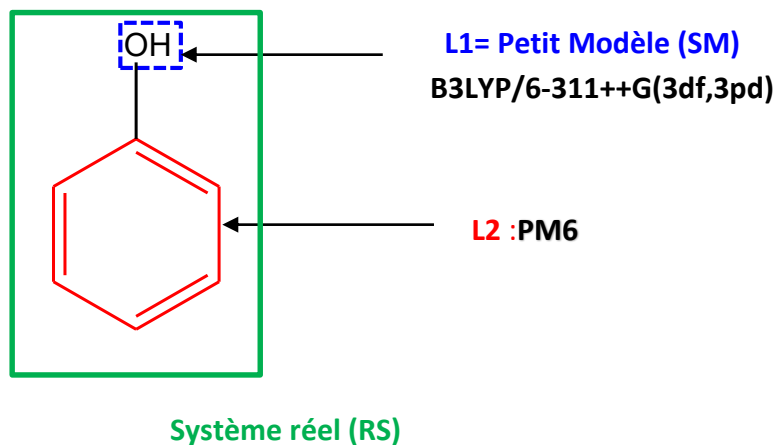


Figure III.1 : Principe de la méthode d'ONIOM 2.

II. Résultats et discussion

II. 1. Calcul de l'enthalpie de dissociation de la liaison BDE(O-H) du phénol :

Le schéma suivant explique la méthodologie de la méthode ONIOM 2 appliquée sur le phénol.



Les calculs sont effectués en suivant l'enchaînement des équations suivantes :

- L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène est calculée comme suit :

$$\text{BDE}(\text{O-H}) = H^\circ(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\bullet) + H^\circ(\text{H}^\bullet) - H^\circ(\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}) \quad (4)$$

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

- L'enthalpie standard d'une espèce X est calculée par l'expression suivante :

$$H^\circ(X) = E_0(\text{ONIOM}) + \text{ZPE}(\text{PM6}) + \underbrace{H_{\text{trans}} + H_{\text{rot}} + H_{\text{vib}} + RT}_{H_{\text{correction}}(\text{PM6})} \quad (5)$$

Avec :

- ♦ $E_0(\text{ONIOM})$: l'énergie à 0K déterminée par l'équation extrapolée de la méthode ONIOM2 [1]:

$$E_{\text{ONIOM2}} = E_{\text{B3LYP/6-311++G(3df,3pd),SM}} + E_{\text{PM6,RS}} - E_{\text{PM6,SM}}$$

- ♦ Les fréquences de vibration et l'énergie de vibration à 0K ZPE sont calculées avec la méthode PM6 [4] et corrigées avec un facteur d'échelle $\text{scale}=1.078$:

$$E_{\text{ZPE}} = \frac{1}{2} hc \sum_k \nu_k$$
$$H_{\text{vib}} = R \sum_k \theta_{v,k} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\theta_{v,k}/T} - 1} \right)$$

$$\text{Avec } \theta_{v,k} = h\nu_k / K_B$$

- ♦ Les corrections thermiques de translation et de rotation ne dépendent que de la température [4]:

Pour les molécules linéaires :

$$H_{\text{rot}} = RT$$

Pour les molécules non linéaires :

$$H_{\text{rot}} = \frac{3}{2} RT$$

$$H_{\text{trans}} = \frac{3}{2} RT$$

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau III.1 : Valeur de la BDE (O-H) du phénol.

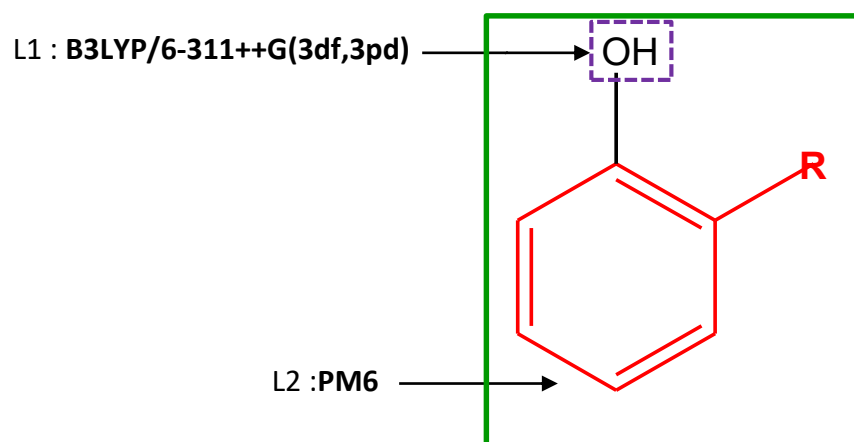
	Phénol PhOH	Radical Phénoxy PhO [•]
ZPE en u.a.	0,10343	0,09146
Correction thermique en u.a.	0,10979	0,09776
E ₀ ONIOM en u.a.	-76,4106	-75,7506
H° en u.a.	-76,1974	-75,5614
BDE en kcal/mol	86,81	
BDE (exp) en kcal/mol	88,04	
Erreur relative (%)	1,4%	

Conclusion :

Les résultats obtenus montrent que la méthode ONIOM à deux couches permet d'estimer correctement la BDE (O-H) du phénol. L'erreur relative est de 1.4%. L'avantage primordial est le temps de calcul qui est très réduit par rapport à un calcul DFT conventionnel si on utilise la méthode B3LYP/6-311++G(3df,3pd) pour toute la molécule.

II. 2. Calcul de BDE (O-H) des phénols monosubstitués :

Nous avons utilisé le modèle ONIOM2 à deux couches, illustré dans le schéma suivant :



CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau III.2 : Valeurs des BDE (O-H) des phénols monosubstitués en position ortho avec ONIOM2

	Substituants	H°(ArOH) en u.a.	H°(ArO) en u.a.	BDE en kcal/mol
Référence	R= H	-76,1974	-75,5614	86,8
Groupements électrodonneurs	R= Me	-76,1551	-75,5225	84,7
	R= OMe	-76,1915	-75,5572	85,7
	R= NHMe	-76,1058	-75,4781	81,6
	R= NH ₂	-76,1638	-75,5365	81,3
	R= O-Li	-76,3059	-75,6700	86,7
Groupements électroaccepteurs	R= CF ₃	-76,4385	-75,7993	88,8
	R= CHO	-76,2247	-75,5721	97,2
	R= CN	-76,1444	-75,5056	88,5
	R= COOH	-76,3131	-75,6644	94,7
	R= NO ₂	-76,1991	-75,5489	95,7

Conclusion :

Les résultats obtenus montrent que l'ortho substitution avec des groupements électrodonneurs permet de diminuer les BDE (O-H). En revanche, l'ortho substitution avec des groupements électroaccepteurs augmentent la BDE (O-H).

II.3. Calcul de BDE (O-H) des phénols di-substitués

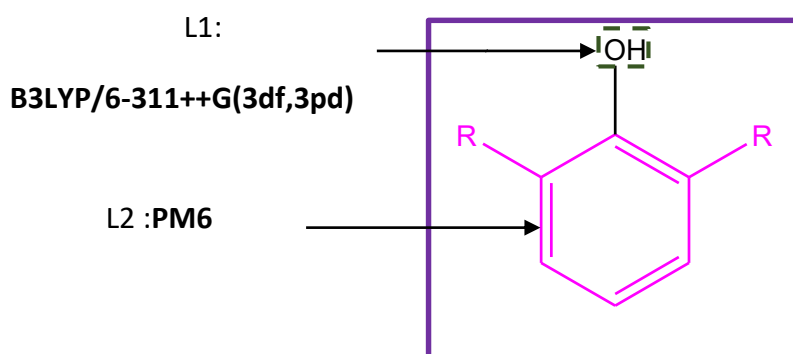


Tableau III.3 : Valeurs des BDE des phénols di-substitués en position ortho

	Substituants	H°(ArOH) en u.a.	H°(ArO) en u.a.	BDE en kcal/mol
	H (référence)	-76,1974	-75,5614	86,8
Groupements électrodonneurs	Me	-76,1130	-75,4829	83,1
	OMe	-76,1818	-75,5536	81,9
	NHMe	-76,0120	-75,3845	81,5
	NH ₂	-76,1341	-75,5114	77,1
	O-Li	-76,4270	-75,8254	65,2
Groupements électroaccepteurs	CF ₃	-76,6777	-76,0357	90,6
	CHO	-76,2474	-75,5835	104,3
	CN	-76,0862	-75,4470	88,8
	COOH	-76,4167	-75,7654	96,4
	NO ₂	-76,1841	-75,5305	97,8

Conclusion :

Les résultats indiquent que les groupements électrodonneurs dans les deux positions *ortho* diminuent considérablement les valeurs BDE (O-H). Cependant, la substitution par des groupements électroaccepteurs augmente les BDE (O-H). Cela signifie que l'effet de deux substituants dans la position *ortho* est plus puissant par rapport à un seul substituant.

II.4. Application du modèle ONIOM2 à la vitamine E (α -tocophérol)

II.4. 1. Introduction :

La vitamine E est une substance organique naturelle qui a été découverte en 1922 par Evans et Bishop [5]. Elle existe sous huit formes, quatre tocophérols (α , β , γ , et δ) et quatre tocotriénols (α , β , γ , et δ). Le composé α -tocophérol représente la forme de vitamine E la plus abondante dans l'organisme et biologiquement la plus active [6].

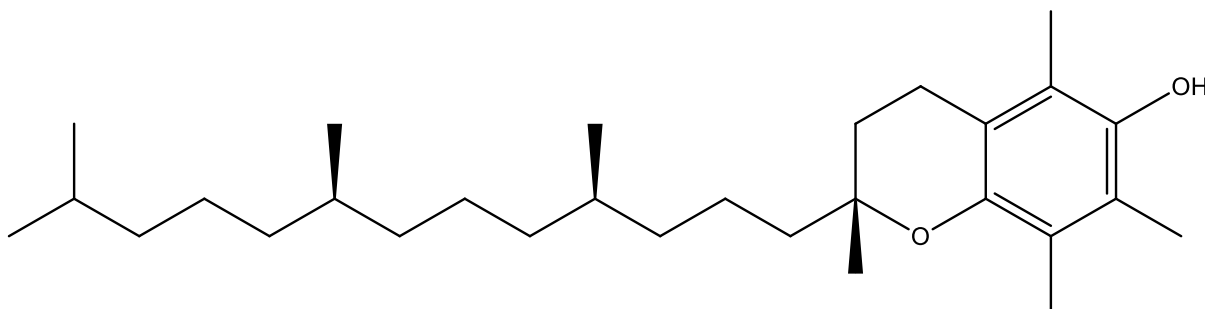


Figure III.2 : Structure du composé alpha-tocophérol

II.4.2.Sources alimentaires de vitamine E :

La vitamine E se trouve souvent dans les huiles tel que : l'huile de germes de blé, l'huile de tournesol, l'huile d'arachide, et l'huile de colza, ainsi que les fruits secs oléagineux tels que les amandes, les noisettes, les noix, etc. Elle se trouve également dans les fruits et légumes notamment les pêches, les épinards le brocoli, le kiwi, les poissons et les œufs [7].

II.4. 3.Vertus thérapeutiques de la vitamine E :

L'effet thérapeutique de cette espèce est notable surtout dans les maladies cardiovasculaires (la capacité de ralentir la progression de l'athérosclérose, la diminution de l'effet cytotoxique des lipoprotéines oxydées, l'amélioration de la fonction endothéliale [8,9]), oculaires(diminution le risque de développer une dégénérescence maculaire ou une cataracte notamment chez les personnes âgées [10]), neurologiques (effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer [11]) et le cancer (un apport suffisant en α -tocophérol pourrait réduire le risque de mortalité par cancer [12]).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II.4 4. Propriétés physico-chimiques de la vitamine E :

Le tableau suivant récapitule quelques propriétés physico-chimiques du composé α -tocophérol [13,14] :

Nom IUPAC	(2R)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol
Formule moléculaire	C ₂₉ H ₅₀ O ₂
Masse moléculaire	430.7 g.mol ⁻¹
Description physique	Légèrement jaune à ambre, presque inodore, huile claire et visqueuse
Point de fusion	3 °C
Point d'ébullition	235 °C
Solubilité	Insoluble dans l'eau (1,9 × 10 ⁻⁶ mg L ⁻¹ à 25 °C), soluble dans les lipides.
Coefficient de partage	Log P = 12.2
Constante de dissociation	pKa = 13.1

II.4.5. La vitamine E et l'activité antioxydante :

La vitamine E est un antioxydant puissant, sert à ralentir les symptômes de vieillissement. Elle est également liée par ses réactions à d'autres antioxydants biologiques et composés réducteurs qui stabilisent les lipides polyinsaturés et minimisent les dommages causés par la peroxydation des lipides [13].

C'est une vitamine liposoluble (soluble dans les graisses) qui pénètre les membranes cellulaires et les protège des dommages oxydatifs. Elle n'a pas de protéine porteuse spécifique dans le plasma. Elle est rapidement transférée des chylomicrons aux lipoprotéines plasmatiques auxquelles elle se lie de manière non spécifique [13].

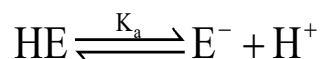
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II.4.6. Acidité de la vitamine E :

- Calcul des proportions % de la forme neutre et de la forme anionique dans le milieu physiologique (pH= 7,4) :

Pour une solution de 1M le calcul des pourcentages se base sur l'équation de *Henderson-Hasselbalch* qui permet de lier le pH, le pK_a et le ratio des différentes formes neutres et ionisées.

L'ionisation de la vitamine E (HE) est réalisée selon la réaction suivante :



Pour pK_a (aqueux) = 13.1 :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{E}^-]}{[\text{EH}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{E}^-]}{[\text{HE}]}$$

$$\frac{[\text{E}^-]}{[\text{HE}]} = 10^{\text{pH}-\text{pK}_a} = 10^{7,4-13,1} = 1,995 \times 10^{-6} \text{ D'où : } [\text{E}^-] = 1,995 \times 10^{-6} [\text{HE}]$$

$$\text{Or : } [\text{E}^-] + [\text{HE}] = 1 \text{ (100\%)}$$

$$1.000002[\text{HE}] = 1\text{M}$$

$$[\text{HE}] = 0.9999 \text{ Ou bien } 99,99\% \text{ et } [\text{E}^-] = 0,01\% \text{ (négligeable)}$$

Conclusion :

La vitamine E n'est pas dissociée dans le milieu physiologique et la proportion de la forme anionique est négligeable.

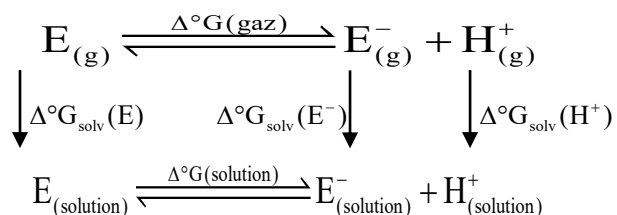
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II.4.7. Calcul du pKa de α -tocophérol sans chaîne latérale avec la méthode ONIOM2 dans l'eau (H₂O) et dans l'éthanoate de pentyle (PE) :

Les valeurs de pKa ont été calculées en utilisant la relation suivante :

$$pK_a = \frac{\Delta^\circ G_{\text{solution}}}{RT \ln 10} \quad (6)$$

Le calcul de la variation de l'énergie libre de solution a été effectué suivant le cycle thermodynamique ci-dessous :



La variation de l'énergie libre de solution est donnée par la relation (7) :

$$\Delta^\circ G_{\text{solution}} = \Delta^\circ G_{\text{gaz}} + GA_{\text{solv}} + G_{\text{correction}} \quad (7)$$

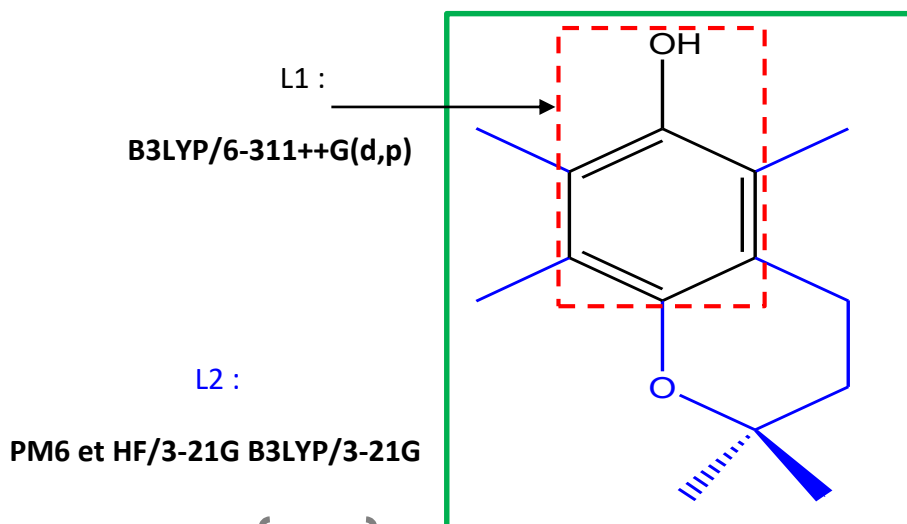
Avec :

La variation de l'énergie libre en phase gazeuse : $\Delta^\circ G_{\text{gaz}} = G_g^\circ(E^-) + G_g^\circ(H^+) - G_g^\circ(E)$

La variation de l'énergie libre de solvation : $GA_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{solv}}^\circ(E^-) + \Delta G_{\text{solv}}^\circ(H^+) - \Delta G_{\text{solv}}^\circ(E)$

La correction de la variation de l'énergie libre [15]:

$$G_{\text{correction}} = RT \ln(RT)^{\Delta n} = RT \ln(24,4654) = 1,89 \text{Kcal / mol} \quad (8)$$



CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Les valeurs de pKa calculées sont données dans le tableau 4. La couche L1 a été traitée avec le niveau B3LYP/6-311++G(d,p) alors que la couche 2 a été calculée avec les niveaux PM6, HF/3-21G et B3LYP/3-21G respectivement.

L'eau qui est utilisée pour simuler le sérum sanguin (milieu polaire) et l'éthanoate de pentyle est utilisé pour simuler la phase lipidique (milieu apolaire).

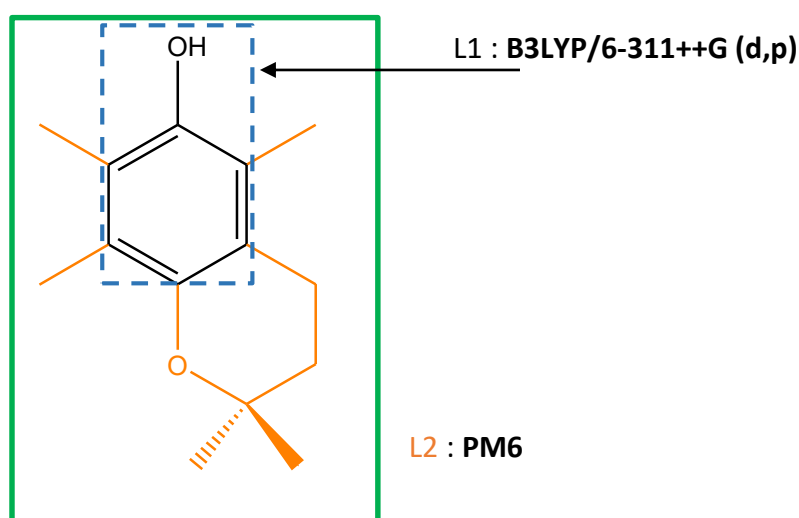
Tableau III.4 : Valeurs de pKa calculées dans l'eau et dans PE

Méthode	pKa (eau)	pKa (PE)
B3LYP/6-311++G(d,p):PM6	19,2	47,2
B3LYP/6-311++G(d,p):HF/3-21G	15,8	43,3
B3LYP/6-311++G(d,p) :B3LYP/3-21G	15,6	42,9
Exp	13.1	

Conclusion:

Les valeurs élevées du pka obtenus dans l'eau ainsi que dans l'éthanoate de pentyle indiquent que, en milieu aqueux (sérum sanguin) la vitamine E n'est pas dissociée et elle reste dans sa forme neutre lorsqu'elle est dissoute dans les lipides. L'estimation précise du pka nécessite des niveaux de calcul élevés pour la couche « Low ».

II.4.8. Calcul des descripteurs thermochimiques de l'activité antioxydante en présence/absence de la chaîne latérale de la structure du α -tocophérol (Vitamine E) :



CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Les calculs de la BDE, PA et IP de la vitamine E en phase gazeuse avec la méthode ONIOM B3LYP/6-311++G (d, p):PM6, sont exprimées par les équations (2), (3) et (4) respectivement :

$$\text{BDE}(\text{O}-\text{H}) = \text{H}^\circ(\text{EO}^\bullet) + \text{H}^\circ(\text{H}^\bullet) - \text{H}^\circ(\text{EOH}) \quad (9)$$

$$\text{PA}(\text{O}-\text{H}) = \text{H}^\circ(\text{EO}^-) + \text{H}^\circ(\text{H}^+) - \text{H}^\circ(\text{EOH}) \quad (10)$$

$$\text{IP}(\text{O}-\text{H}) = \text{H}^\circ(\text{EOH}^{*+}) + \text{H}^\circ(\text{1e}^-) - \text{H}^\circ(\text{EOH}) \quad (11)$$

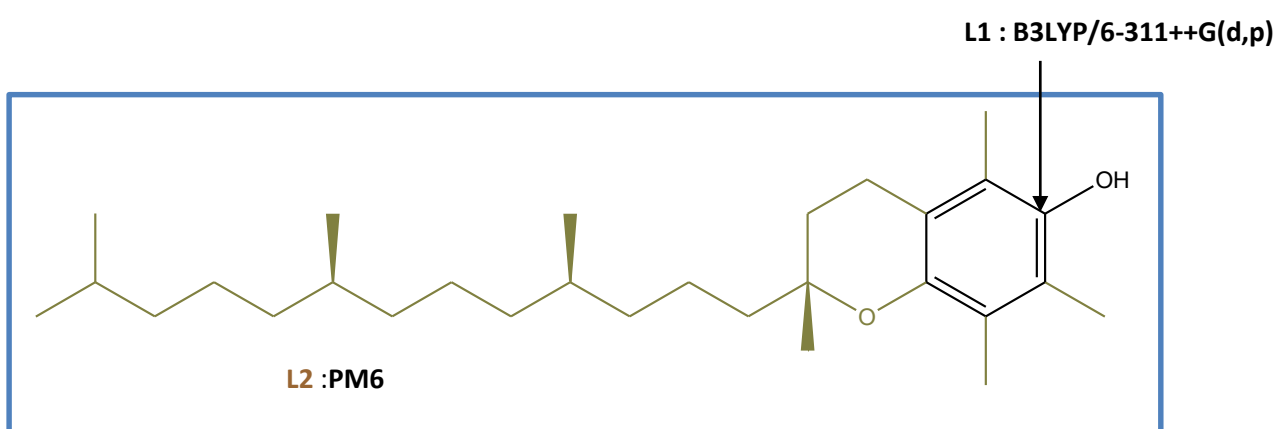


Tableau III.5 : descripteurs thermochimiques **en absence** de la chaîne latérale de la vitamine E

Descripteurs	BDE	PA	IP
Valeurs en kcal/mol	75,2	351,6	157,2

Tableau III.6 : descripteurs thermochimiques **en présence** de la chaîne latérale de la vitamine E

Descripteurs	BDE	PA	IP
Valeurs en kcal/mol	75,1	351,3	155,7

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Conclusion :

- Les résultats de calculs des trois descripteurs thermochimiques (BDE, PA, IP) montrent que la valeur de la BDE est la plus basse ; cela implique que le mécanisme HAT est le mécanisme le plus favorisé en phase gazeuse (milieu apolaire).
- De plus, les résultats des tableaux 5 et 6 indiquent que la chaîne latérale de l'alpha-tocophérol n'a pas une influence sur les valeurs de BDE et par conséquent sur l'activité antioxydante de la vitamine E.

II.4.9. Etude de l'effet de substituant sur la BDE (O-H) du α -tocophérol :

Le calcul de la BDE des dérivés monosubstitués en position ortho de la vitamine E en absence de la chaîne latérale en phase gazeuse avec la méthode ONIOM (B3LYP/6-311++G (3df, 3pd):PM6), en changeant les substituants R1 et R2 et les deux simultanément. Les résultats sont donnés dans les tableaux ci-dessous.

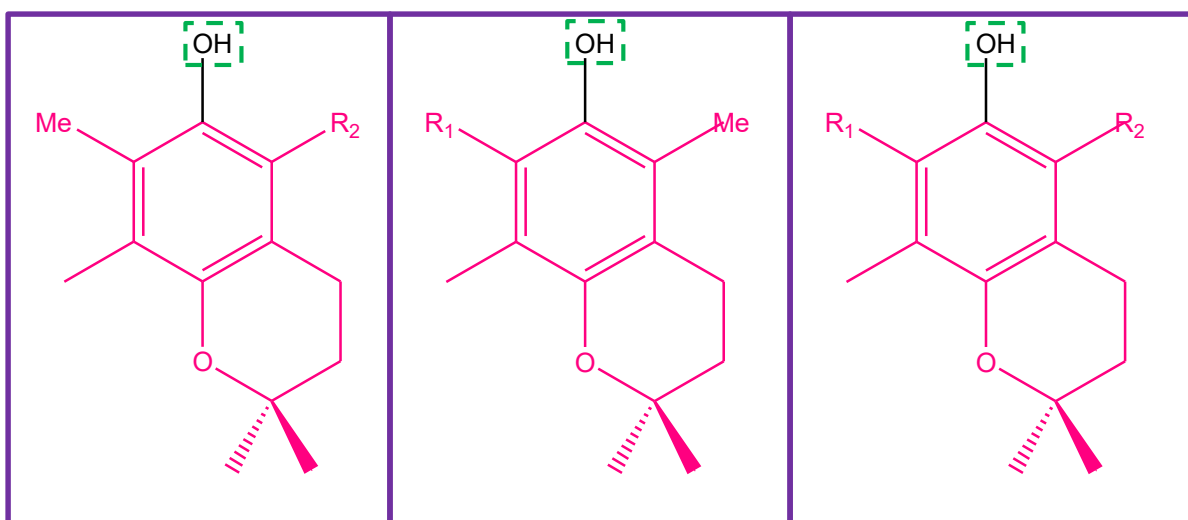


Tableau III.7 : Valeurs des BDE en gardant R1=CH3

Substituant R2	H° (neutre) en u.a.	H° (radical) en u.a.	BDE en kcal/mol
Me (référence)	-75,920112	-75,293604	80,9
NH2	-75,929892	-75,308323	77,8
NHMe	-75,867797	-75,247784	76,8
OH	-76,024098	-75,401170	78,6

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau III.8 : Valeurs des BDE en gardant R2=CH3

Substituant R1	H° (neutre) en u.a.	H° (radical) en u.a.	BDE en kcal/mol
Me (référence)	-75,920112	-75,293604	80,9
NH2	-75,930846	-75,307024	79,2
NHMe	-75,929892	-75,246239	79,2
OH	-76,024098	-75,402577	78,7

Tableau III.9 : Valeurs des BDE des dérivés di-substitués en position ortho

Substituants R1=R2	H°(neutre) en u.a.	H° (radical) en u.a.	BDE en kcal/mol
Me (référence)	-75,920112	-75,293604	80,9
NH2	-75,940732	-75,322409	75,7
NHMe	-75,816128	-75,197410	76,0
O-Li	-76,234781	-75,636218	63,3

Conclusion :

La substitution des groupements CH3 de la molécule de référence (alpha-tocophérol) par les groupements électro-donneurs puissants comme NH2, NHMe ou O-Li permet de réduire considérablement la BDE (O-H) de la vitamine E et par conséquent augmenter le pouvoir antioxydant de cette vitamine.

II.4.10. Evaluation des propriétés pharmacocinétiques des dérivés du α -tocophérol (*Drug-likeness*) :

Actuellement, la recherche dans le domaine pharmaceutique passe par un processus complexe comprenant la sélection de maladies, l'identification de cibles, la découverte et l'optimisation de pistes, ainsi que des essais précliniques et cliniques. Bien que des millions de composés actifs aient été découverts, le nombre de nouveaux médicaments approuvés n'a pas augmenté de façon drastique ces dernières années [16,17]. Par conséquent, le concept de *drug-likeness* a été proposé ces dernières décennies afin de concevoir des médicaments

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

efficaces possédant de bonnes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Cela permet de déterminer si une molécule médicamenteuse atteignait la protéine cible dans le corps et combien de temps elle resterait dans la circulation sanguine [17].

Drug-likeness est un concept qualitatif utilisé dans la conception de médicaments [18]. Il est décrit pour coder l'équilibre entre les propriétés moléculaires d'un composé qui influence sa pharmacodynamique, sa pharmacocinétique et son ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) dans le corps humain [19]. Afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques d'un composé, plusieurs règles ont été proposées, les plus couramment utilisées sont la règle des cinq de Lipinski [20] et les règles de Veber [21].

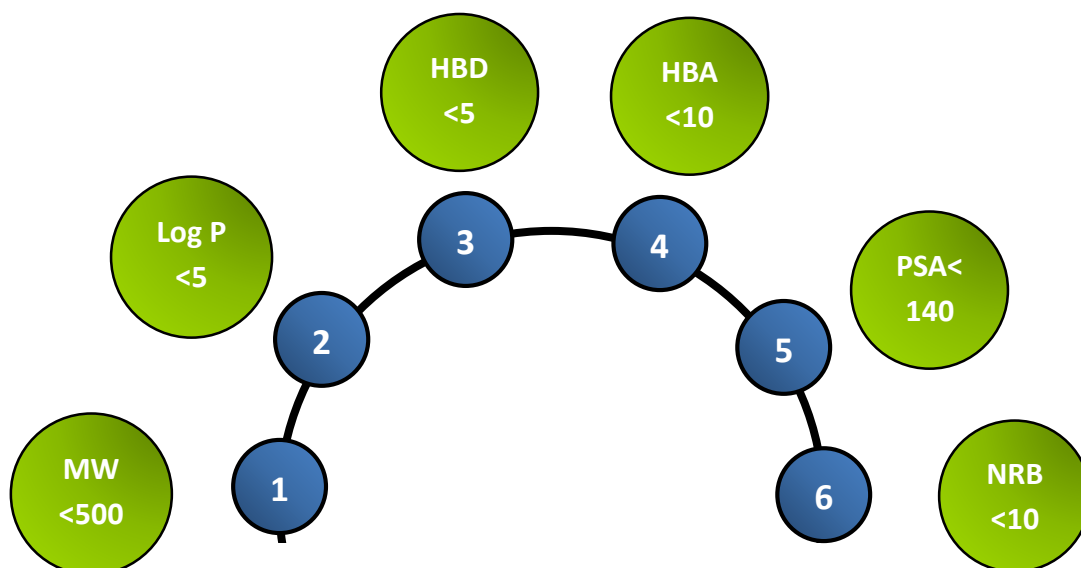


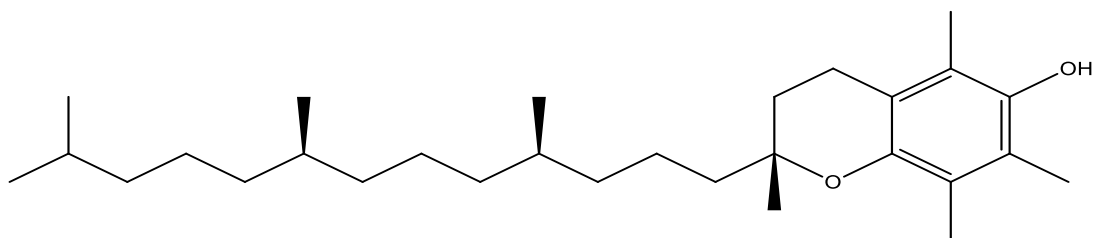
Figure III.3 : Les règles de cinq de Lipinski et Veber.

Dans le présent travail, nous avons évalué les paramètres de *Drug-likeness* pour les deux nouveaux dérivés conçus de la vitamine E (alpha-tocophérol, R1=R2=Me) en utilisant le serveur ADMETlab [22]:

- VE (R1=R2=Me)
- VE1 (R1=R2=O-Li)
- VE2 (R1=R2=NHMe)
- VE3 (R1=R2=NH₂)

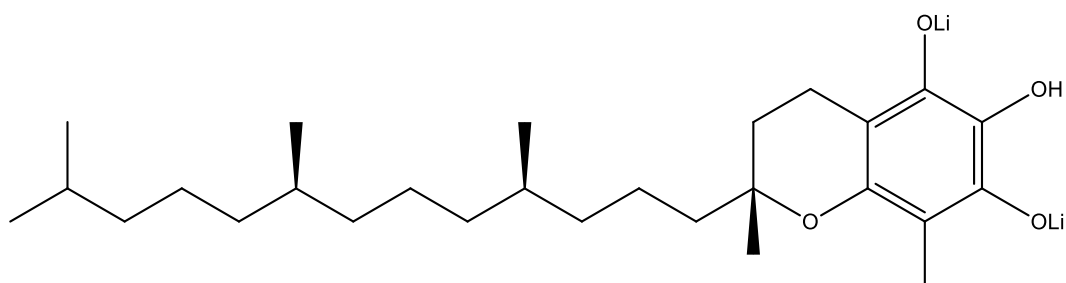
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Ces paramètres les règles de Lipinski et Veber sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

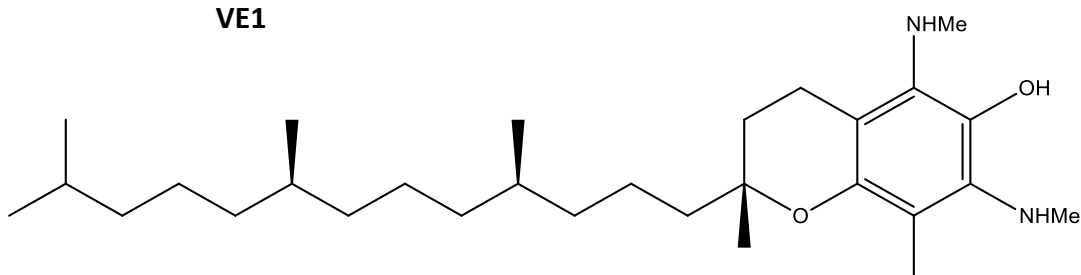


Alpha tocopherol

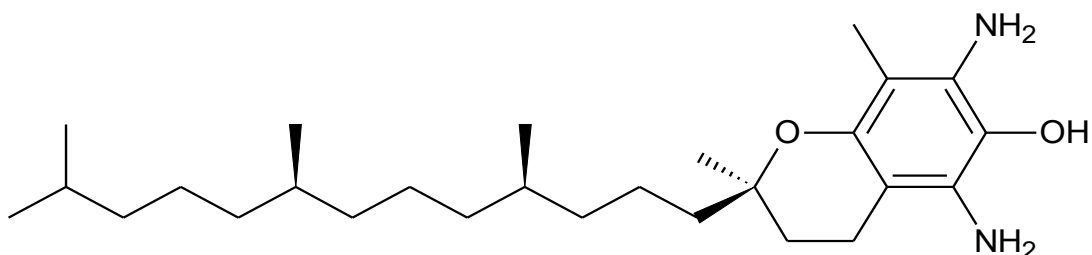
VE



VE1



VE2



VE3

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau III.10 : Propriétés Druglikeness et ADMET des dérivés conçus de la vitamine E(VE)

	Smiles	Règles de Lipinski			Règles de Veber		
		MW(amu)	LogP	HBD	HBA	PSA(A ²)	NRB
		<500	<5	<5	<10	<140	<10
VE	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC1(C)CCc2c(O1)c(C)c(C)c(O)c2C</chem>	430,72	8,84	1	2	29,46	12
VE1	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC1(C)CCc2c(O[Li])c(O)c(O[Li])c(C)c2O1</chem>	446,53	7,15	1	4	47,92	14
VE2	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC1(C)CCc2c(O1)c(C)c(NC)c(O)c2NC</chem>	460,75	8,31	3	4	53,52	14
VE3	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC1(C)CCc2c(O1)c(C)c(N)c(O)c2N</chem>	432,69	7,39	3	4	81,50	12

Les résultats montrent que les dérivés de la vitamine E étudiés satisfont la majorité des règles de Lipinski et Veber, comme le poids moléculaire (MW) qui est lié à la perméabilité est inférieur à 500, le nombre de liaisons hydrogène donneur (HBD) et le nombre de liaisons hydrogène accepteur (HBA), qui sont corrélés à la perméabilité, sont dans l'intervalle approprié <5 et <10, respectivement. La surface polaire (PSA) qui permet d'estimer la perméabilité du médicament est inférieur à 140Å². Néanmoins, le coefficient de partage octanol-eau (Log P) qui permet d'estimer l'hydrophobie moléculaire ainsi que le nombre de liaisons rotatives (NRB) qui est corrélé à la flexibilité sont supérieur à la valeur seuil.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Références bibliographiques :

- [1] L. W., Chung, W. M. C. Sameera , R.Ramozzi, A. J .Page , M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. v.Harris, X. Li, Z. Ke, F.Liu, H. B. Li, L. Ding and K. Morokuma . The ONIOM Method and Its Applications. In *Chemical Reviews, American Chemical Society*, **2015**, 115, 12, 5678–5796.[doi:org/10.1021/cr5004419](https://doi.org/10.1021/cr5004419).
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. Gaussian 09, Revision A.02.
- [3] K. Morokuma, ONIOM and Its Applications to Material Chemistry and Catalyses. In *ONIOM and Its Applications Bull. Korean Chem. Soc*, **2003**,24, 6. [4]J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*,**2007**,13, 1173–1213. [Doi:10.1007/s00894-007-0233-4](https://doi.org/10.1007/s00894-007-0233-4)
- [4] J. W .Ochterski . Thermochemistry in Gaussian, **2000**.
- [5] H. M. Evans et K. S. Bishop, « On the Existence of a Hitherto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction », *Science*,**1922**, 56, 1458, 650-651.[Doi: 10.1126/science.56.1458.650](https://doi.org/10.1126/science.56.1458.650).
- [6]P. Borel et C. Desmarchelier. « Genetic Variations Involved in Vitamin E Status », *IJMS*, **2016**,17, 12, 2094.[Doi: 10.3390/ijms17122094](https://doi.org/10.3390/ijms17122094).
- [7]G. Wolf. « How an Increased Intake of Alpha-Tocopherol Can Suppress the Bioavailability of Gamma-Tocopherol», *Nutrition Reviews*,**2006**,64,6,295-299.[Doi:10.1111/j.1753-4887.2006.tb00213.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00213.x).
- [8]H. D. Sesso. « Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial», *JAMA*,**2008**,300,18,2123.[Doi:10.1001/jama.2008.600](https://doi.org/10.1001/jama.2008.600).
- [9]R. A. P. Skyrme-Jones, R. C. O'Brien, K. L. Berry et I. T. Meredith. «Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study». *Journal of the American College of Cardiology*,**2000**,36,1, 94-102. [Doi:10.1016/S07351097\(00\)00720-8](https://doi.org/10.1016/S07351097(00)00720-8).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

- [10] Y. Zhang, W. Jiang, Z. Xie, W. Wu, et D. Zhang, Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis, *Public Health Nutr*, **2015**,18, 15,2804-2814. [Doi:10.1017/S1368980014003115](https://doi.org/10.1017/S1368980014003115).
- [11] N. Farina, M. G. E. K. N. Isaac, A. R. Clark, J. Rusted, et N. Tabet, « Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment », in *Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Collaboration*, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, p. CD002854.pub3. [Doi: 10.1002/14651858.CD002854.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002854.pub3).
- [12] S. Wada, Cancer Preventive Effects of Vitamin E , *CPB*, **2012**,13, 1, 156-164, [Doi:10.2174/138920112798868656](https://doi.org/10.2174/138920112798868656).
- [13] G. F. Combs et J. P. McClung, The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health, Fifth edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, **2017**.
- [14] E. Niki, Éd., « Vitamin E Chemistry and Nutritional Benefits », in *Food Chemistry, Function and Analysis*, Cambridge: Royal Society of Chemistry, **2019**, P001-P004. [Doi:10.1039/9781788016216-FP001](https://doi.org/10.1039/9781788016216-FP001).
- [15] K.S. Alongi and G.C. Shields. Theoretical Calculations of Acid Dissociation Constants: A Review Article *Annual Reports in Computational Chemistry*, Volume 6. [Doi:10.1016/S1574-1400\(10\)06008-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(10)06008-1)
- [16] A. Mullard, «2013 FDA drug approvals» ,*Nat Rev Drug Discov*, **2014** ,13,2, 85-89. [Doi:10.1038/nrd4239](https://doi.org/10.1038/nrd4239).
- [17] A. Mullard, « 2017 FDA drug approvals », *Nat Rev Drug Discov*, **2018** ,17, 2, 81-85. [Doi: 10.1038/nrd.2018.4](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.4).
- [18] G. Vistoli, A. Pedretti, et B. Testa, « Assessing drug-likeness – what are we missing? », *Drug Discovery Today*, **2008** ,13, 7-8, 285-294. [Doi: 10.1016/j.drudis.2007.11.007](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.11.007).
- [19] C.-Y. Jia, J.-Y. Li, G.-F. Hao, et G.-F. Yang, « A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery », *Drug Discovery Today*, **2020** ,25, 1, 248-258. [Doi:10.1016/j.drudis.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014).
- [20] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, et P. J. Feeney, « Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings », *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997** ,23, 1-3,3-25. [Doi:10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
- [21] D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, et K. D. Kopple, « Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates », *J. Med. Chem.*, **2002** ,45, 12, 2615-2623. [Doi: 10.1021/jm020017n](https://doi.org/10.1021/jm020017n).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

[22] ADMET Prediction-Webserver-ADMElab. <http://admet.scbdd.com/calcpred/index/>(consulté le 11 avril 2021).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons utilisé la méthode ONIOM à deux couches pour le calcul des enthalpies de dissociation des liaisons O-H dans les composés phénoliques et les dérivés du α -tocophérol (vitamine E).

La valeur de la BDE (O-H) du phénol calculée au niveau ONIOM (B3LYP/6-311++G (3df, 3pd) :PM6) en prenant la liaison O-H comme couche « *High* » et le reste de la molécule comme couche « *Low* » s'écarte de la valeur expérimentale de 1.23 kcal/mol (ou une erreur relative de 1.4%) avec un temps de calcul très réduit. Le calcul ONIOM (B3LYP/6-311++G (3df, 3pd) :PM6) des BDE (O-H) dans les composés phénoliques mono- et di-substitués en position ortho montrent que les groupements électro-accepteurs augmentent la BDE alors que les groupements électro-donneurs la diminuent. Les mêmes constatations ont été révélées par d'autres travaux théoriques utilisant des hauts niveaux de calcul. Notons que la diminution de la BDE (O-H) est plus remarquable pour les phénols ortho di-substitués par les groupements NH_2 et O-Li.

Le calcul des proportions de la forme neutre et de la forme anionique du α -tocophérol dans le pH physiologique (pH=7.4) montre que la déprotonation de cette vitamine est négligeable dans les phases aqueuse et lipidique. Le calcul du pka du α -tocophérol avec la méthode ONIOM2 en traitant la liaison O-H et les atomes de carbone du cycle benzénique avec un niveau élevé « B3LYP/6-311++G (d, p) » et le reste de la molécule avec des niveaux bas (PM6, HF/3-21G, B3LYP/3-21G) nous a donné des valeurs comparables à la valeur expérimentale (pka=13.1). Néanmoins, la meilleure précision a été obtenue avec la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-311++G (d, p):B3LYP/3-21G). Le calcul des trois descripteurs thermochimiques BDE, PA et IP de la vitamine E montre que la valeur de la BDE est la plus basse et par conséquent le mécanisme HAT est le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement. Le calcul montre également que la chaîne latérale (queue) du composé α -tocophérol n'a pas d'influence sur la valeur de la BDE et par conséquent sur l'activité antioxydante de la vitamine E.

CONCLUSION GENERALE

Le calcul de la BDE (O-H) des dérivés du α -tocophérol avec la méthode ONIOM (B3LYP/6-311++G (3df, 3pd):PM6) montre que la substitution des groupements Me de la molécule référence par des groupements électro-donneurs puissants comme NH₂, NHMe et O-Li conduit à une diminution remarquable de la BDE (O-H) et par conséquent une augmentation du pouvoir antioxydant de la vitamine E.

Le calcul des propriétés pharmacocinétiques montre que les dérivés de la vitamine E conçus satisfont la majorité des règles de Lipinski et de Veber. Les valeurs élevées du coefficient de partage octanol-eau (Log P) justifient le caractère lipophile c'est-à-dire sa grande solubilité dans les matières grasses. On note que la vitamine E est pratiquement insoluble dans l'eau (1.9×10^{-6} mg/L à 25 °C).

En conclusion, la méthode ONIOM à deux couches peut être considérée comme un outil efficace pour le calcul des BDE (O-H) des composés phénoliques stériquement encombrés avec l'avantage primordial d'un grand gain du temps de calcul.

ملخص

في هذا العمل ، استخدمنا طريقة ONIOM المكونة من طبقتين (ONIOM(B3LYP/6-311++G(3df,3pd) :PM6) لحساب أنطالبيية تفكك رابطة O-H في المركبات الفينولية المستبدلة أحاديا وثنائيا و مشتقات α -tocopherol (فيتامين E). تظهر النتائج المتحصل عليها أن استبدال مجموعات الميثيل في الوضع ortho لـ α -tocopherol بواسطة مجموعات مانحة الإلكترونات القوية يقلل بشكل ملحوظ أنطالبيية تفكك رابطة O-H وبالتالي يعزز قدرة مضادات الأكسدة لهذا الفيتامين القابل للذوبان في الدهون.

الكلمات المفتاحية: النشاط المضاد للأكسدة ، أنطالبيية تفكك الرابطة ، المركبات الفينولية ، آلية HAT ، ONIOM

Résumé

Dans ce travail, nous avons utilisé la méthode ONIOM à deux couches ONIOM(B3LYP/6-311++G(3df,3pd) :PM6) pour le calcul des enthalpies de dissociation des liaisons O-H dans les composés phénoliques mono- et di substitués et les dérivés du α -tocophérol (vitamine E). Les résultats obtenus montrent que la substitution des groupements méthyle en position ortho du α -tocophérol par des groupements électro-donneurs puissants permet de diminuer remarquablement l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H et par conséquent d'augmenter le pouvoir antioxydant de cette vitamine liposoluble.

Mot clés : Activité antioxydante, Enthalpie de dissociation de liaison, Composés phénoliques, Mécanisme HAT, ONIOM

Summary

In this work, we used the two-layer ONIOM method ONIOM(B3LYP/ 6-311++G(3df,3pd):PM6) for the calculation of the O-H bond dissociation enthalpies in mono- and di-substituted phenolic compounds and of α -tocopherol (vitamin E) derivatives. The obtained results show that the substitution of the methyl groups in the ortho position of α -tocopherol by strong electron donating groups reduce remarkably the BDE(O-H) and consequently enhances the antioxidant capacity of this fat-soluble vitamin.

Keywords: Antioxidant activity, Bond dissociation enthalpy, Phenolic compounds, HAT mechanism, ONIOM