



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT LMD

Spécialité: Chimie

Option: Chimie Physique et Analytique

Par :

Mr EL-HADJ SAÏD Anes

Sur le thème :

Etude Théorique Thermochimique et Cinétique des Antioxydants Phénoliques et Polyphénoliques

Soutenue publiquement le .. /../ 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr. Benamar DAHMANI	Professeur	U. A. Belkaid Tlemcen	Président
Mr. Sidi Mohamed MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaid Tlemcen	Directeur de thèse
Mr. Abdelatif BOUYACOUB	Professeur	U. Oran 1 A. Ben Bella	Examineur
Mr. Chaouki SELLES	Professeur	U. A. Belkaid Tlemcen	Examineur
Mr. Nouredine TCHOUAR	Professeur	U.S.T.O M. Boudiaf	Examineur
Mme Wafaa BENCHOUK	MC-A	U. A. Belkaid Tlemcen	Examineur

Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire BP 119, 13000

&

Laboratoire de Spectrochimie et Pharmacologie Structurale BP 119, 13000

Tlemcen - Algérie

***** REMERCIEMENTS *****

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M, équipe de Modélisation Moléculaire ». Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la formation doctorale « Chimie Physique et Analytique » domiciliée au laboratoire de recherche « Spectrochimie et Pharmacologie Structurale » du département de Chimie, Faculté des sciences, Université Abou-Bekr Belkaid de Tlemcen.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur S.M. MEKELLECHE, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ces connaissances en chimie quantique.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur. B. DAHMANI, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur A. BOUYACOUB, Professeur à l'Université d'Oran 1 A. Benbella, à Monsieur N. TCHOUAR, Professeur à l'Université d'Oran USTO M. Boudiaf, à Monsieur C. SELLES, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen et à Mme W. BENCHOUK, Maitre de conférences classe A à l'Université A. Belkaid de Tlemcen pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les collègues des laboratoires de recherche « Spectrochimie et Pharmacologie Structurale » et « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire ». Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail

A mes parents

A ma grand-mère

A mes frères et sœurs

A mes oncles et à mes tantes

A mes collègues du laboratoire

A mes amis(es)

A tous ceux qui me sont chers

*“ We are perhaps not far removed from the time when
we shall be able to submit the bulk of chemical
phenomena to calculation”*

Louis Joseph Gay-Lussac

°°° SOMMAIRE °°°

INTRODUCTION GENERALE	1
Références	6
CHAPITRE I : L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE	
Introduction	7
I. Stress oxydatif et radicaux libres	7
I.1. Les radicaux libres	8
I.1.1. Espèces réactives de l'oxygène (ROS)	8
I.1.2. Espèces réactives de l'azote (RNS)	11
I.1.3. Peroxydation des lipides	11
I.2. Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques	13
I.2.1. Oxydation des protéines	13
I.2.2. Oxydation de l'ADN	13
II. Les antioxydants	14
II.1. Les antioxydants enzymatiques	14
II.2. Les antioxydants non enzymatiques	15
II.3. Les antioxydants de synthèse	21
II.4. Méthodes de mesure in vitro de la capacité antioxydante	22
II.5. Mécanismes d'action contre les radicaux libres	27
II.5.1. Mécanismes à une seule étape (RAF, SET, HAT)	27
II.5.2. Mécanismes plusieurs étapes (SPLET, SET-PT)	29
II.6. Caractéristiques des antioxydants idéaux	30
Références du chapitre I	32
CHPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES	
Introduction	36
II.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	37
II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree	37
II.1.2. Méthode de Hartree-Fock	37
II.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	37
II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	38
II.2.1. 1 ^{er} théorème de Hohenberg et Kohn.....	38

II.2.2. 2 ^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn.....	39
II.2.3. Méthode de Kohn et Sham.....	39
II.2.4. Terme d'échange-corrélation.....	40
II.2.5. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	40
II.2.6. Fonctionnelle hybride méta-GGA: M05-2X.....	41
II.3. Bases d'orbitales atomiques.....	41
II.4. Thermodynamique statistique	42
II.4.1. Fonction de partition	42
II.4.1.1. Expression de l'énergie en fonction de la fonction de partition	43
II.4.1.2. Expression de la capacité calorifique en fonction de la fonction de partition	44
II.4.1.3. Expression de l'entropie en fonction de la fonction de partition	44
II.4.2. Thermochimie dans le programme Gaussian (Exemple : Molécule H ₂ O) ...	46
II.5. Prédiction de la vitesse de réaction	48
II.5.1. Correction tenant compte de l'effet Tunnel.....	49
II.6. Etude les modèles de la solvatation.....	50
II.6.1. Les modèles explicites	50
II.6.2. Les modèles implicites (modèles de continuum)	50
Références du chapitre II	53

**CHAPITRE III: Etude Théorique de l'effet de substituant sur l'activité
antioxydante des dérivés du 8-hydroxyquinoliène en phase
gazeuse et dans des solvants polaires**

Introduction	55
III.1. Méthodologie des calculs	58
III.2. Résultats et discussion	58
III.2.1. Etude structurale.....	58
III.2.2. Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de 8-HQ en phase gazeuse.....	60
III.2.3. Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de 8-HQ dans le méthanol et dans l'eau	64
Conclusion	72

Références du chapitre III	73
CHAPITRE IV: Etude cinétique et mécanistique des réactions de piégeage des radicaux libres du 5- tert-butylbenzène-1,2,3-triol et 3,5-di-tert-butylbenzène-1,2-diol avec le radical OOH	
Introduction	75
IV.1. Méthodologie des calculs	78
IV.2. Résultats et discussion	79
IV.2.1. Étude thermochimique.....	79
IV.2.2. Distributions des densité de spin.....	82
IV.2.3. Indices de Fukui.....	84
IV.2.4. Étude cinétique	85
IV.2.4.1. Étude cinétique du composé expérimental A avec le radical hydroperoxyl HOO [•] en phase gazeuse et dans le toluène.....	85
IV.2.4.2. Étude cinétique du composé conçu B avec le radical hydroperoxyl HOO [•] en phase gazeuse et dans le toluène.....	92
IV.2.4.3. Étude cinétique de la réactivité du α -Tocophérol avec le radical hydroperoxyl HOO [•] en phase gazeuse et dans le toluène.....	97
IV.2.4.4. Comparaison des constantes de vitesse des trois systèmes (A, B, α -Tocophérol)	101
IV.2.5. Complexation des produits formés.....	104
Conclusion	105
Références du chapitre IV	106
CONCLUSION GENERALE.....	108

LISTE DES ABREVIATIONS

AAPH	2, 2'-Azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride
ABTS	Radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique
AB	acetate-buffered
ADN	Acides désoxyribonucléiques
ArOH	Antioxydant phénolique
ArO [•]	Aryloxyl
BDE	Bond Dissociation Enthalpie
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CAT	Catalase
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
ETE	Electron Transfer Enthalpy
EA	Electron Affinity
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Potential
GGA	Generalized gradient Approximation Gaussian Type Orbital
GPx	Glutathione Peroxydase
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR	Glutathione réductase
GSSH	Glutathion Oxydé
GSH	Glutathion Réduit
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
H _n Antiox	Antioxydant
IE	Ionization Energy
IP	Ionization Potential
LH	Lipides
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire

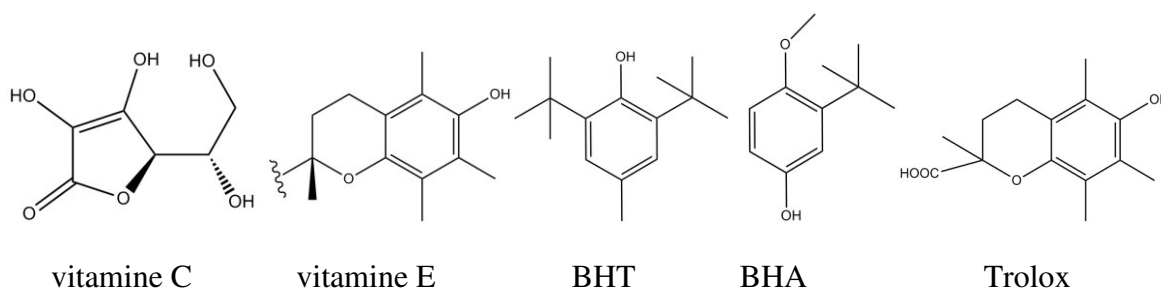
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity
PA	Proton Affinity
PB	phosphate-buffered
PDE	Proton Dissociation Enthalpie
PCET	Protons Couple Electrons Transfert
PCM	Continuum Polarized Model
Q10	Cofacteurs enzymatiques
RAF	Radical Adduct Formation
R [•]	Radical libre
RL	Radicaux Libres
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
R-PE	R-phycoérytrine
SET	Single Electron Transfert
SET-PT	Single Electron Transfer followed by Proton Transfer
SMD	salvation Model based on density
SOD	Superoxide dismutase
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
SPLHAT	Sequential Proton Loss Transfer Hydrogen Atom Transfer
TEAC	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TRAP	Total Radical Trapping Antioxidant Parameter
TST	Transition State Théorie
TS	Transition State

INTRODUCTION GENERALE

Le stress oxydatif peut être considéré comme un processus chimique très complexe résultant à partir des molécules pro-oxydantes appelées les radicaux libres. Ces derniers sont produits chaque jour dans l'organisme et qui sont surveillés par les antioxydants. Les principaux radicaux libres sont les espèces réactives d'oxygènes (ROS) comme le radical anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$, le radical hydroperoxyl HOO^{\cdot} , le radical hydroxyle HO^{\cdot} , l'acide hypochloreux $HClO$, acide hypobromeux $HOBr$ et les espèces réactives d'azotes (RNS) comme le trioxyde de diazote N_2O_3 , l'acide nitreux (HNO_2), l'oxyde nitrique NO^{\cdot} et le peroxydite $ONOO^-$ [1]. Toutefois, une production excessive de ces molécules réactives ou une insuffisance des mécanismes antioxydants peut déséquilibrer la balance oxydant/antioxydant. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes (exposition importante au soleil, radioactivité artificielle ou naturelle), la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation du tabac et d'alcool, la prise de certains médicaments, la pratique du sport intensif et tout processus susceptible de surcharger les réactions de détoxification hépatique, notamment une perte de poids importante [2]. Le stress oxydatif est l'un des facteurs le plus important impliqué dans la santé de nombreux et divers troubles et maladies: cancer, cardiovasculaire y compris athérosclérose et accident vasculaire cérébral, troubles neurologiques, troubles rénaux, trouble du foie, hypertension, polyarthrite rhumatoïde, détresse respiratoire adulte, maladies de carence auto-immune, inflammation, troubles dégénératifs associés au vieillissement, diabète, cataractes, Alzheimer,... [3-10].

Les antioxydants jouent un rôle important dans la prévention des maladies chroniques causées par le stress oxydatif [11,12] Pour cette raison, il y a de nombreux travaux consacrés à des composés chimiques qui présentent une activité antioxydante. Le système de défense antioxydant consiste en un réseau enzymatique, non enzymatique et de synthèse aussi bien endogène qu'exogène, agissant synergiquement. Les facteurs enzymatiques, par exemple, le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx). Un autre type de défense non enzymatique: le tocophérol (vitamine E) a une importance cruciale dans la protection de molécules lipophiles. En raison de son radical stable et de ses propriétés moléculaires, il protège efficacement les membranes cellulaires contre l'oxydation.

Dans le sérum humain et dans les liquides extracellulaires, les antioxydants hydrophiles participent dans la protection contre les dégâts oxydatifs. L'acide ascorbique, aussi appelé vitamine C, agit comme un piègeur de radicaux libres et il est souvent couplé au tocophérol. Les vitamines C, E et les caroténoïdes ne peuvent pas être synthétisés dans le corps humain, et doivent provenir du régime alimentaire. Les antioxydants de synthèse sont des composés qui peuvent être synthétisés à partir des composés naturels afin d'augmenter leur efficacité, comme le Trolox (antioxydant synthétique de la vitamine E), Butylhydroxytoluène BHT, Butylhydroxyanisole BHA...etc.



Par conséquent, il n'est pas surprenant que la compréhension des dommages causés par le stress oxydatif et la recherche de stratégies efficaces pour le réduire, sont devenus des domaines de recherche très actifs. En effet, le nombre de publications sur les deux thèmes (stress oxydatif et antioxydants) a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies (*voir fig. 1*). En outre, il est fort intéressant de noter que les deux axes d'investigation ont des tendances presque parallèles, ce qui permet d'obtenir le retour d'information réciproque nécessaire [13].

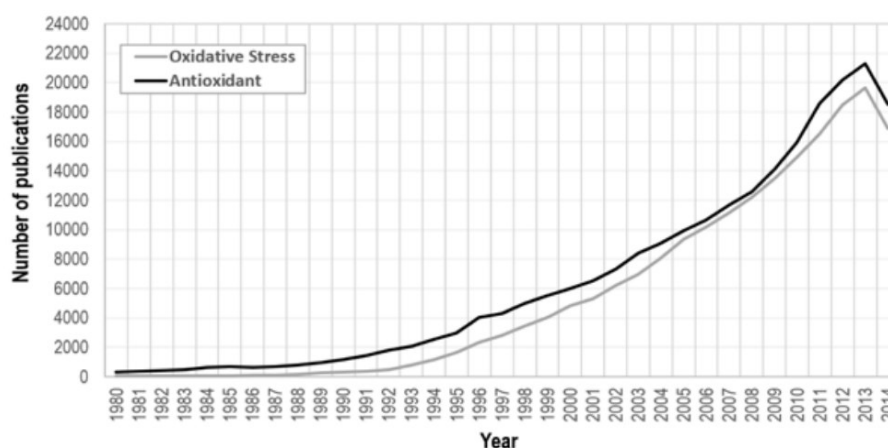


Figure 1: Nombre de publications sur le stress oxydatif et antioxydant selon la base de données de Scopus (entre 1980 et 2014).

Pour une utilisation pratique, les antioxydants doivent remplir les conditions suivantes:

- Ils ne doivent pas être toxiques
- Ils doivent être disponibles
- Ils doivent être hautement actifs à des faibles concentrations
- Ils peuvent réagir facilement avec différents radicaux libres
- Ils doivent réagir plus rapidement que les molécules à protéger
- Ils doivent être capables de traverser les barrières physiologiques et transportés rapidement et facilement dans les cellules
- Ils doivent être capables d'être réabsorbés après avoir été filtrés par les reins.

L'utilisation d'antioxydants et leurs effets positifs sur la qualité des aliments ont été démontrés dans une grande variété d'aliments et de boissons en utilisant diverses méthodes Pour détecter l'oxydation des lipides et des protéines. Les techniques largement utilisées in vitro pour la détermination de l'activité antioxydante sont récapitulés dans le tableau suivant:

Tableau 1:

Méthode	Solvant	Mesure	Mécanisme
DPPH	Méthanol ou éthanol	Absorbance à 515 nm	SET, HAT
FRAP	Eau, AB pH=3.6; 37C°	Absorbance à 593 nm	SET
ORAC/ ORAC _{FL}	Sérum PB/ Acétone-eau pH=7.0; 37C°/ pH=7.4; 37C°	Fluorescence (λ_{ex} =540/493 nm et λ_{em} =565/515 nm)	HAT
TEAC (ABTS)	Ethanol ou PB 30 C° pH=7.4; 30 C°	Absorbance at 734 nm	SET, HAT
TRAP	Eau, PB pH=8.0; 37C °	Fluorescence (λ_{ex} =495 nm et λ_{em} =575 nm)	HAT

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'analyse des propriétés antioxydantes des dérivés de 8-hydroxyquinoléine (Chapitre III) et des dérivés du 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol (Chapitre IV) afin de classer leurs pouvoirs antioxydant.

Pour mener notre travail, nous avons utilisé les méthodes quantiques DFT (B3LYP, M05-2X) pour le calcul de constantes de vitesse K_{TST} et des descripteurs thermochimiques (l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), affinité protonique (PA), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE), l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE)), le calcul des énergies et des densités des orbitales moléculaires frontières HOMO, ainsi que le calcul des densités de spin atomiques. L'étude théorique a été effectuée en phase gazeuse et en solution dans des milieux de polarités différentes (toluène, méthanol et eau).

Les descripteurs thermochimiques cités précédemment ont été utilisés pour décrire les mécanismes possibles expliquant l'activité antioxydante :

I) Mécanismes à une seule étape (RAF, SET, HAT)

- Formation radicale d'adduit (RAF)
- Transfert d'un seul électron (SET)
- Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

II) Mécanismes à plusieurs étapes

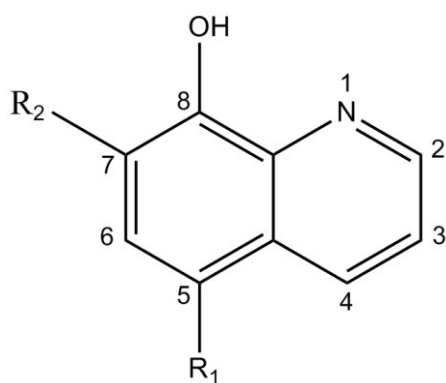
- Perte séquentielle du proton suivi du transfert de l'électron (SPLET)
- Transfert séquentiel de l'électron suivi de la perte du proton (SET-PT)

Le manuscrit de cette thèse est présenté en quatre chapitres:

- Dans le premier chapitre, nous avons présenté un bref rappel bibliographique sur l'activité antioxydante (stress oxydatif, radicaux libres, antioxydants, classification des antioxydants, les mécanismes d'action contre les radicaux libres et les caractéristiques des antioxydants idéaux).

- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation succincte des méthodes de la chimie quantique, la thermodynamique statistique, la théorie de l'état de transition, modèles de solvation implicite.

-Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les différents résultats obtenus sur l'analyse théorique des propriétés antioxydante d'une série de 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) (**Schéma 1**) afin d'expliquer les résultats expérimentaux existants et de concevoir de nouveaux dérivés de 8-HQ à fort pouvoir antioxydant.



Dérivés expérimentaux A-D

- A: $R_1 = R_2 = H$ ($IC_{50} = 614.77 \mu M$)
 B: $R_1 = NO_2, R_2 = H$ (Inactif)
 C: $R_1 = Cl, R_2 = H$ ($IC_{50} = 1050.67 \mu M$)
 D: $R_1 = NH_2, R_2 = H$ ($IC_{50} = 8.71 \mu M$)

Dérivés conçus E-H

- E: $R_1 = NH_2, R_2 = CHO$
 F: $R_1 = NH_2, R_2 = Me$
 G: $R_1 = NH_2, R_2 = t\text{-But}$
 H: $R_1 = NH_2, R_2 = NH_2$

Schéma 1: Les dérivés expérimentaux A-D et conçus E-H du 8-HQ

- Dans le quatrième chapitre, nous avons étudié les aspects thermodynamique et cinétique de l'activité antioxydante du composé synthétisé 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol (système A) et du composé conçu 3,5-di-*tert*-butylbenzene-1,2-diol (système B) (**Schéma 2**) avec le radical hydroperoxyl $^{\bullet}OOH$. La thermochimie et la cinétique des systèmes A et B ont été comparées avec le système de référence (α -tocophérol).

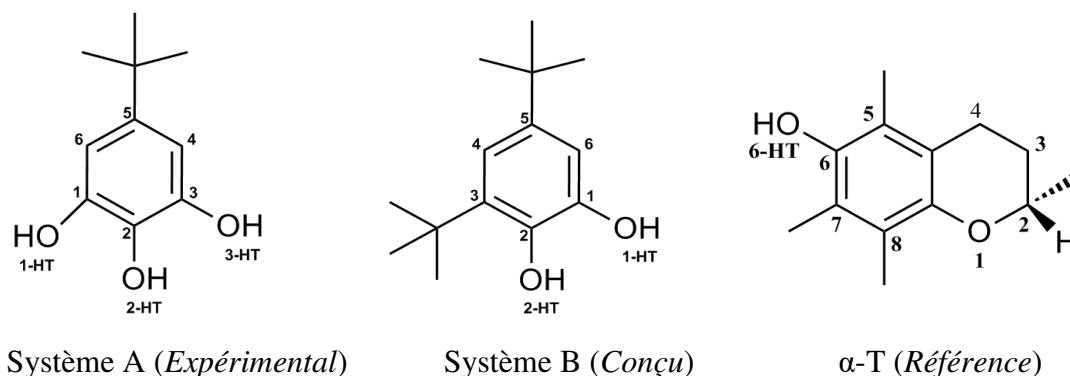


Schéma 2: Les structures chimiques des systèmes A, B et α -Tocophérol.

Le manuscrit de cette thèse est clôturé par une conclusion générale et quelques perspectives possibles de ce travail.

Références

- [1] J. Lü, P.H. Lin, Q. Yao, C. Chen. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J. Cell Mod. Med.* **2010**, 14, 840–860.
- [2] V. Lobo, A. Phatak, N. Chandra. Free radicals and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn. Rev.* **2010**, 4, 118–126.
- [3] K. Rahman, Studies on free radicals, antioxidants and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, **2007**, 2, 219–236.
- [4] J. Wang, J.Z. Li, A. X. Lu, K. F. Zhang, B. J. Li. Anticancer Effect of Salidroside on A549 Lung Cancer Cells Through Inhibition of Oxidative Stress and Phospho-p38 Expression. *Oncology Letters*, **2014**, 7, 1159-1164.
- [5] H. Alho, J. Leinonen. Total antioxidant activity measured by chemiluminescence methods. *Methods Enzymology*, **1999**, 299, 3–15.
- [6] B.Tekiner-Gulbas, A.D. Westwell, S. Suzen. Oxidative Stress in Carcinogenesis: New Synthetic Compounds With Dual Effects Upon Free Radicals and Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, **2013**, 20, 4451-4459.
- [7] M.G.L. Hertog, E.J.M. Feskens, P.C.H. Hollman, M.B. Katan, D. Kromhout. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the zupthen elderly study. *The Lancet*, **1993**, 342, 1007-1014.
- [8] G. Eskici, P.H. Axelsen. Copper and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Biochemistry*, **2012**, 51, 6289-6311.
- [9] A. Somogyi, K. Rosta, P. Pusztai, Z. Tulassay, G. Nagy. Antioxidant measurements. *Physiological Measurement*, **2007**, 28, 41–55.
- [10] P.P. Singh, A. Chandra, F.Mahdi, A. Ray, P. Sharma. Reconvene and reconnect the antioxidant hypothesis in Human health and disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **2010**, 25, 225-243.
- [11] J. K. Willcox, S. L. Ash, G. L. Catignani. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2004**, 44, 275-295.
- [12] A. V. Rao, S. Agarwal. *Nutr. Res.* **1999**, 19, 305-323.
- [13] A. Galano. *J. Mex. Chem. Soc.* **2015**, 59, 231-262.

Publications et communications liées à cette thèse

Publications Internationales

- 1. Anes EL-HADJSAÏD, Sidi Mohamed MEKELLECHE, Taki-Eddine Ahmed ARJANI**
Intitulé: *«Theoretical Insight into the Substituent Effects on the Antioxidant Properties of 8-Hydroxyquinoline Derivatives in Gas phase and in Polar Solvents»*
Revue: Canadian journal of chemistry, 2017, 96(5), 453-458.
Link: [dx.doi.org/10.1139/cjc-2017-0457](https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0457)
- 2. Anes EL-HADJSAÏD, Sidi Mohamed MEKELLECHE**
Intitulé: *«Theoretical Investigation of Reaction Mechanisms and Kinetics of the Radical Scavenging Ability of 5-tert-butylbenzene-1,2,3-triol and 3,5-di-tertbutylbenzene-1,2-diol compounds Toward OOH Radical »*
Revue: Progress in Reaction Kinetics and Mechanisms, 2018, 43(2), 101–111.
Link: doi.org/10.3184/146867818X15161889114484

Communications nationales

- 1. Anes EL-HADJSAÏD, Sidi Mohamed MEKELLECHE, Taki-Eddine Ahmed ARJANI**
Intitulé: *Theoretical Study of Antioxidant Activity of 8-Hydroxyquinoline Derivatives in Gas phase and in Methanol.*
Ecole de printemps Simulations Quantiques et Applications « SQA 2016 »
- 2. Anes EL-HADJSAÏD, Sidi Mohamed MEKELLECHE**
Intitulé: *A Theoretical Study of Antioxidant Properties of Some New 2-Styrylchromones.*
12^{ème} Journées de Chimie Théorique et Computationnelle «JCTC12 »
- 3. Anes EL-HADJSAÏD, Sidi Mohamed MEKELLECHE**
Intitulé: *Investigation of reaction mechanisms and kinetics of the antioxidant activity of 5-tert-butylbenzene-1,2,3-triol and 3,5-di-tert-butylbenzene-1,2-diol compounds towards OOH radical.*
9^{ème} congrès national de la Société Algérienne de Chimie « SAC 2018 »

CHAPITRE I

L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE

Introduction :

Les antioxydants ont une grande importance dans les systèmes biologiques contre le stress oxydatif qui est la cause de différentes maladies telles que : les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, l'inflammation chronique, diabète, et certains types de cancer et aussi responsable sur le vieillissement humain [1]. L'utilisation des antioxydants en pharmacologie est largement étudiée pour traiter ces maladies. Toutefois, on ne sait pas encore si le stress oxydatif est la cause ou la conséquence de ces problèmes de santé [1].

Les antioxydants sont aussi des ingrédients importants des compléments alimentaires utilisés pour entretenir la santé et prévenir certaines maladies, comme le cancer ou les maladies coronariennes. Même si des études suggèrent que les compléments d'antioxydants sont bénéfiques pour la santé [2], de larges études cliniques ne leur ont pas trouvé d'avantages particuliers et ont même retrouvé qu'un excès de suppléments (ou compléments) en antioxydants pouvait parfois avoir des effets négatifs [3].

I. Stress oxydatif et radicaux libres

Le stress oxydatif apparaît à la suite d'un déséquilibre chimique entre la production et la consommation d'oxydants dans le système biologique [4]. Les radicaux libres (RL) sont parmi ces oxydants. Ils ne sont pas intrinsèquement dangereux, mais comme c'est le cas dans la vie, ils peuvent être nuisibles ou bénéfiques, selon sur leurs montants. Les organismes vivants sont conçus pour maintenir un équilibre entre la production et la disparition des RL. Sous de telles conditions, ces espèces chimiques sont essentielles à la santé et ils sont impliqués dans plusieurs processus biologiques comme les réponses mitogéniques et la maturation des structures cellulaires [5-7]. Les RL ont également un rôle important dans la défense ainsi que dans les systèmes de signalisation cellulaire, et dans la régulation de l'activité du récepteur de l'insuline kinase [6-9].

Les RL endogènes sont générés par l'inflammation, les réponses du système immunitaire, ischémie, infection, stress mental ou physique [10,11]. Les RL exogènes proviennent de la pollution de l'environnement, des métaux lourds ou de transition, de la fumée de cigarette, de certains médicaments, l'alcool, et la radiation [12,13].

Heureusement, les concentrations des RL peuvent être diminuées en utilisant des moyens chimiques alternatifs pour les supprimer, par exemple en augmentant notre apport en antioxydants.

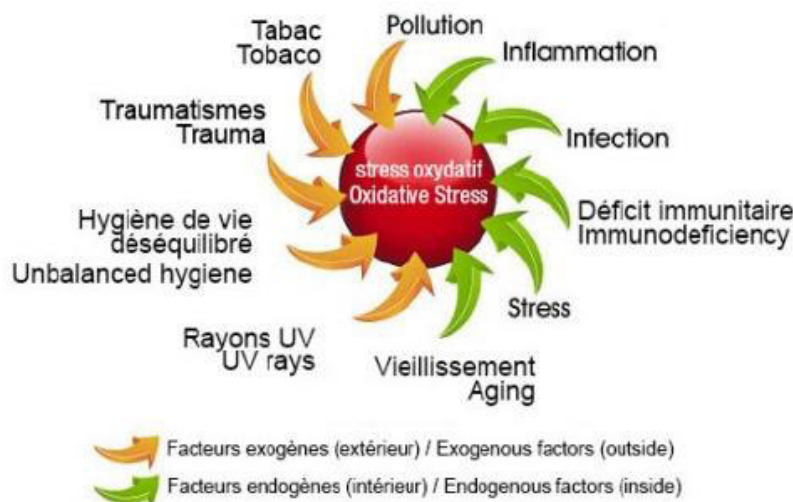


Figure 1 : Sources exogènes et endogènes du stress oxydatif

I.1. Les radicaux libres

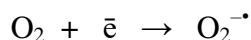
Un radical libre est une molécule ou un simple atome qui contient un ou plusieurs électrons non appariés (célibataires). Dans une molécule, les doublets électroniques sont localisés dans des orbitales liantes, non liantes ou anti-liantes. L'orbitale d'un électron célibataire peut être liante, non liante ou anti-liante, et ceci a des conséquences sur les propriétés chimiques et structurales du radical libre [14]. Un radical libre est le plus souvent instable, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes ou molécules pour remplir son orbitale et devenir plus stable : il va donc se réduire par un oxydant d'un autre composé [15].

I.1.1. Espèces réactives de l'oxygène (ROS):

Notre organisme a besoin d'énergie pour fonctionner correctement. Les cellules transforment les nutriments apportés par l'alimentation en énergie et en eau. Cette transformation génère environ 2% des molécules d'oxygène qui est transformé en anion superoxyde (O_2^-) [15]. L'oxygène peut s'avérer nocif en raison de son caractère oxydant. Il est à l'origine de la formation des dérivés plus réactifs appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS).

- **Radical libre superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)**

Dans l'organisme, une partie de l'oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant alors à la formation du chef de file des espèces oxygénées réactives : l'anion superoxyde [15].



Ou le NADPH est une enzyme membranaire oxydase qui catalyse la réduction à un électron de l'oxygène moléculaire :



- **Radical hydroperoxyl (HOO^{\cdot})**

HOO^{\cdot} est la forme protonée d'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$; l'équilibre protonation/déprotonation présente un $pK_a = 4,8$. La forte réactivité de HOO^{\cdot} pourrait lui permettre de traverser les membranes plus que $O_2^{\cdot-}$.



- **Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)**

En présence de protons, le radical superoxyde forme du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . La réaction est catalysée par le superoxyde dismutase:



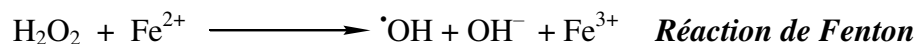
H_2O_2 n'est pas un radical libre mais est un intermédiaire réactif dans la production des radicaux libres.

SOD : Le superoxyde dismutase

- **Radical libre hydroxyle $^{\cdot}OH$**

Le radical hydroxyle HO^{\cdot} a attiré une attention grandissante de la part de la communauté scientifique : son rôle majeur dans des maladies telles que le cancer et le SIDA [16]. Le radical libre hydroxyle (OH^{\cdot}) est très réactif dans les milieux biologiques, il se

produit principalement à partir de l'anion superoxyde au cours de la réaction d'Haber –Weiss et la réaction de Fenton :



Le radical hydroxyle est donc un oxydant très puissant, constituant certainement le radical libre le plus toxique en biologie et serait à l'origine de la production des autres radicaux libres suite à sa réaction avec différents composés cellulaires [15].

• **Oxygène singulet: $^1\text{O}_2$**

Lorsque l'énergie est apportée à l'oxygène triplet, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules. Il est formé selon la réaction suivante :

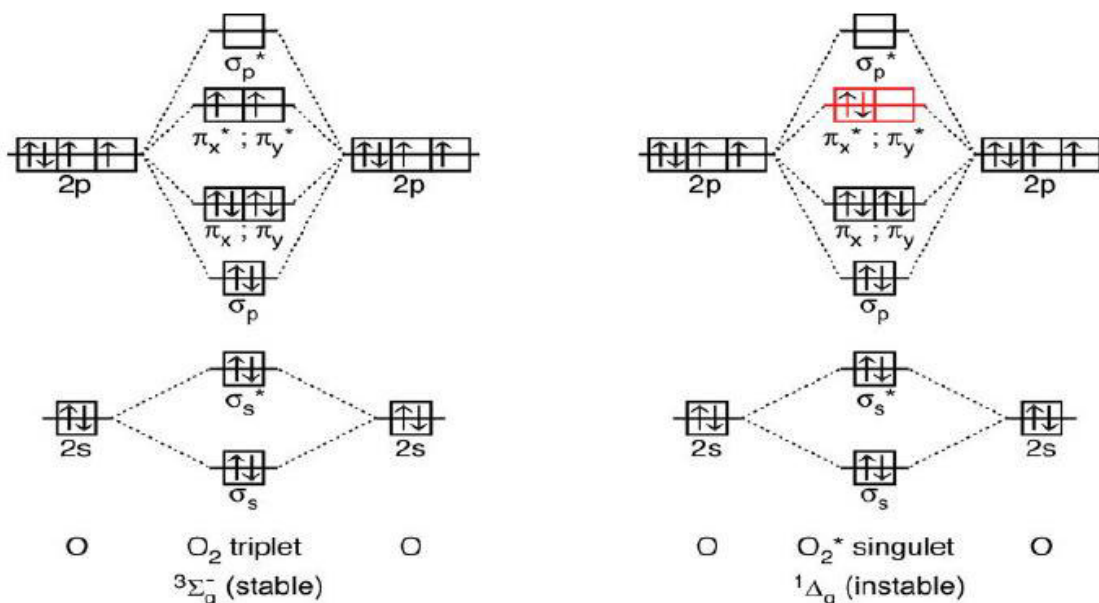
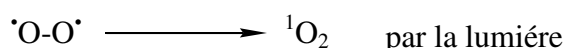
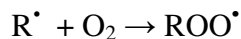


Figure 2 : Diagrammes énergétiques de O_2 triplet et O_2 singulet.

- **Radicaux peroxy**

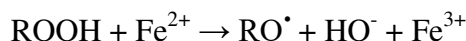
Les radicaux peroxy sont formés par l'ajout d'oxygène moléculaire aux radicaux libres centrés sur le carbone:



Si R est une chaîne lipidique (LH), LOO[•] correspond au radical qui se produit pendant le processus de peroxydation lipidique.

- **Radicaux Alkoxy**

Les radicaux alkoxy (RO[•]) sont généralement formés par la dégradation du peroxyde d'hydrogène ROOH en présence des métaux:



- **D'autres espèces réactives de l'oxygène**

Les espèces réactives de l'oxygène comprennent non seulement les radicaux libres oxygénés mais aussi les radicaux libres dérivant d'autres espèces que l'oxygène par exemple : l'acide hypochloreux (HClO), acide hypobromeux (HOBr).

I.1.2. Espèces réactives de l'azote (RNS):

L'azote est présent dans les aliments sous forme de nitrates, amines, nitrites, peptides, protéines et acides aminés, et ses métabolites in vivo comprennent l'oxyde nitrique, les oxydes d'azote supérieurs et le peroxyde d'azote [17, 18]. Ces réactifs azotés peuvent causer un risque de développement du cancer dans l'hépatite ou d'autres processus inflammatoires chroniques [18, 19]. Le trioxyde de diazote (N₂O₃), l'acide nitreux (HNO₂) et le peroxyde d'azote (ONOO[•]) peuvent conduire à la nitration de l'ADN, les protéines et les lipides.

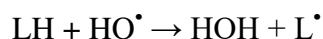
I.1.3. Peroxydation des lipides

Les lipides (LH) sont les principaux composants des membranes cellulaires et des lipoprotéines. Leur oxydation conduit à la formation des radicaux libres et d'intermédiaires instables, qui sont responsables, par exemple, de la diminution de la fluidité dans les membranes.

La peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés produits par une réaction en chaîne par radicaux libres à travers trois grandes étapes: initiation, propagation et terminaison.

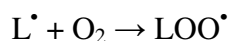
i) *Initiation:*

L'initiation provient habituellement de l'organisme par des radicaux $\cdot\text{OH}$ qui sont produits par rayonnement ou en présence d'ions métalliques. Les radicaux $\cdot\text{OH}$ attaquent la chaîne lipidique par l'abstraction de l'atome H pour former le radical lipidique centré au carbone ($\text{L}\cdot$):

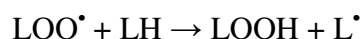


ii) *Propagation:*

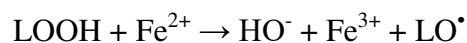
Les radicaux lipidiques réagissent alors avec O_2 pour former un radical peroxyde d'acide gras ($\text{LOO}\cdot$).



Ensuite, le radical se propage de chaîne en chaîne par transfert d'atome H (HAT):

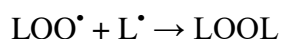
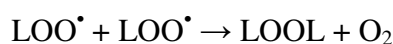


En présence de fer ferreux, des radicaux alkoxy peuvent être produits:



iii) *Termination:*

La réaction est complétée lorsque deux radicaux réagissent pour former des espèces non radicales:



La peroxydation des lipides a des conséquences multiples en induisant une diminution de la fluidité des membranes plasmiques, et en perturbant les membranes des organites cellulaires. On observe ainsi une inactivation des enzymes membranaires, une oxydation des groupements thiols, une augmentation de la perméabilité membranaire, un gonflement des mitochondries avec inhibition de la chaîne respiratoire et la perte du cytochrome C.

I.2. Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques***I.2.1. Oxydation des protéines***

Les dommages oxydatifs créés sur les protéines entraînent des modifications de leur chaîne peptidique telles que des ruptures, l'oxydation spécifique de certains acides aminés et des altérations de charges électriques menant souvent à leur dégradation par protéolyse. Une série de rapports montrant une relation positive entre l'âge et l'augmentation du contenu en protéines carbonylées ainsi qu'entre l'âge et la perte de fonctionnalité des enzymes appuient l'hypothèse que l'accumulation de protéines oxydées accélère le processus du vieillissement. Par conséquent, cette accumulation risque fortement d'augmenter le risque de développer une maladie chronique. C'est d'ailleurs le cas de la maladie d'Alzheimer pour laquelle il a été suggéré que les dommages oxydatifs aux protéines soient responsables de la formation des dégénérescences neurofibrillaires, des plaques séniles et de la mort de nombreux neurones au cours du développement de la maladie. La quantification des protéines carbonylées est une méthode simple et appropriée pour l'étude des maladies reliées au stress oxydatif. [20]

I.2.2. Oxydation de l'ADN et le cancer

Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, soit l'initiation, la promotion et la progression du cancer. Puisque le risque de développer un cancer est associé à l'accumulation de dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers ont reçu une attention croissante au cours des dernières années. C'est le cas, entre autres, du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-HO-dG), une forme majeure de dommage oxydatif à l'ADN reconnu pour être grandement impliqué dans la carcinogenèse de par sa capacité à induire une mutation, plus précisément une substitution des bases azotées complémentaires G-C (guanine-cytosine) par les bases azotées T-A (thymine-adénine). Le radical hydroxyle, pour sa part, peut induire de nombreuses lésions aux bases azotées et certaines molécules d'ADN modifiées qui en découlent ont un pouvoir mutagène. Une mutation de l'ADN est considérée comme étant une étape cruciale dans le développement d'un cancer. Des niveaux élevés de mutations dues à l'oxydation ayant été observés dans de nombreuses tumeurs, il devient très plausible d'affirmer que les dommages oxydatifs soient fortement impliqués dans l'étiologie du cancer. Il a été proposé que ces modifications, y compris les dommages oxydatifs, soient utilisées comme marqueurs de risque de cancer [20].

II. Les antioxydants

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance (molécule) qui présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable pour empêcher ou ralentir l'oxydation de ce substrat [21]. Quelques antioxydants sont fabriqués par le corps humain, d'autres tels les vitamines et polyphénols, doivent être apportés par notre alimentation [20]. Le système antioxydant humain est divisé en deux groupes, antioxydants enzymatiques et antioxydants non enzymatiques.

II.1. Les antioxydants enzymatiques

Trois types d'enzymes anti-oxydantes sont mis en œuvre pour la destruction des espèces réactives de l'oxygène [15]. La superoxyde dismutase SOD, la catalase CAT, la glutathion Peroxydase GPx sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (*voir fig.3*). La défense enzymatique secondaire comprend la glutathion réductase et la glucose-6-phosphate déshydrogénase G6PD. Glutathion réductase GR réduit la glutathion (antioxydant) de son forme oxydé (GSSG) à son forme réduite (GSH), donc le recycler pour continuer à neutraliser plus de radicaux libres. Le glucose-6-phosphate régénère le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) créé un environnement réducteur [22]. Ces deux enzymes ne neutralisent pas les radicaux directement, mais ont des rôles de soutien à l'autre antioxydant endogène.

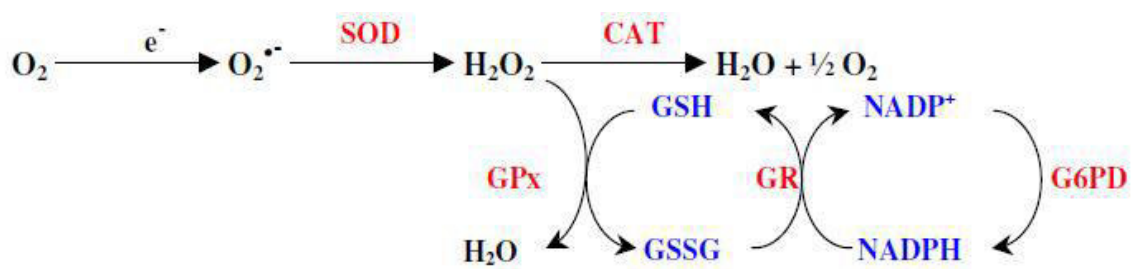


Figure 3 : Principales étapes de la défense enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.

II. 2. Les antioxydants non enzymatiques

Ce sont des antioxydants capables de prévenir les dommages oxydatifs à savoir les vitamines (A, C, E, K), les cofacteurs enzymatiques (Q10), composés azotés (acide urique) et peptides (glutathion), les caroténoïdes, les flavonoïdes, acides phénoliques, les minéraux.

La vitamine A ou rétinol : est un caroténoïde produit dans le foie et résulte de la décomposition du β -carotène. Il y a environ une douzaine formes de vitamine A qui peuvent être isolées. Il est connu d'avoir un impact fictif sur la peau, les yeux et les organes internes. L'activité antioxydant de la vitamine A et des caroténoïdes est conférée par la chaîne hydrophobe des polyènes qui peut se combiner avec les radicaux peroxydes avant qu'ils ne propagent la peroxydation aux lipides [23]. En général, plus la chaîne polyénique est longue, plus la capacité de stabilisation des radicaux peroxydes est grande.

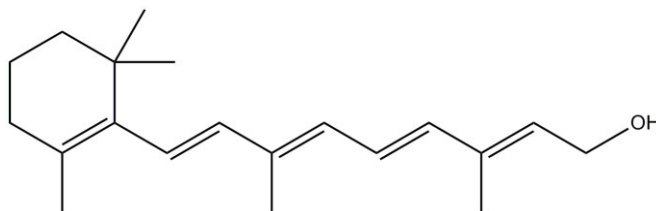


Figure 4 : Structure de la vitamine A

La vitamine K : est un groupe de composés liposolubles, essentiels pour la conversion des glutamates liés aux protéines en γ -carboxyglutamates dans diverses cibles protéines. L'activité antioxydant de la vitamine K (K_3) est conférée par la structure 1,4-naphtoquinone qui est la capacité de donner des électrons à la membrane lipidique [24].

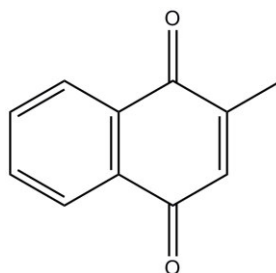


Figure 5 : Structure de vitamine K_3

La coenzyme Q10 : est présente dans toutes les cellules et membranes. Ce composé joue un rôle important dans la chaîne respiratoire et dans d'autres métabolismes. La coenzyme Q10 agit en empêchant la formation des radicaux peroxydes et il a été rapporté que cette coenzyme

peut neutraliser ces radicaux même après leur formation et il a la capacité de régénérer la vitamine E [25].

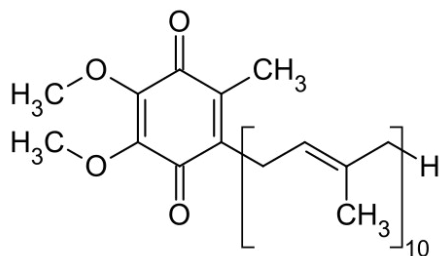


Figure 6 : Structure de la coenzyme Q10

L'acide urique: est le produit final du métabolisme des nucléotides puriques humains et pendant l'évolution ses concentrations ont augmenté. Après avoir subi une filtration rénale, 90% de l'acide urique est réabsorbé par le corps, montrant qu'il a des fonctions importantes dans le corps. En effet, il empêche également la lyse des érythrocytes par la peroxydation et est un puissant piègeur de l'oxygène singulet et des radicaux hydrosolubles tel l'hydroxyle. Cependant, il est inefficace contre les générateurs des radicaux liposolubles [26].

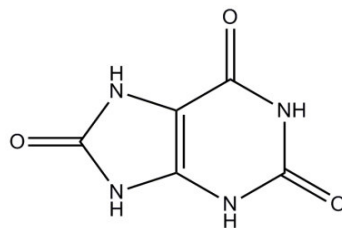


Figure 7 : Structure de l'acide urique

Le glutathion: est un tripeptide endogène qui protège les cellules contre les radicaux libres soit par donation d'un atome d'hydrogène ou un électron. Il est également très important dans la régénération d'autres antioxydants comme l'ascorbate [27].

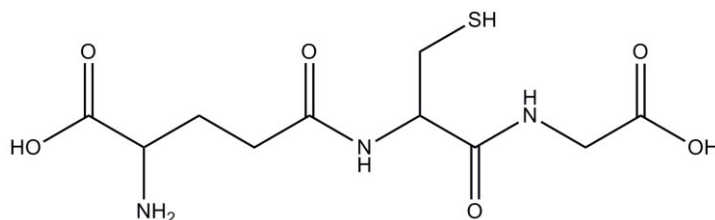


Figure 8 : Structure de glutathion

Acide ascorbique (vitamine C): La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant puissant hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. L'acide ascorbique capable de piéger / neutraliser à des concentrations très faibles les espèces réactives de l'oxygène et l'oxyde d'azote réactif, comme elle est un réducteur susceptible de limiter la peroxydation lipidique et intervient dans la régénération des autres antioxydants tels que le α -tocophérol [15,28].

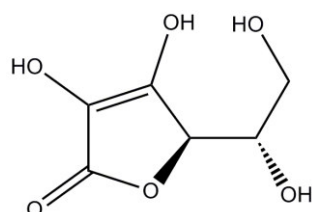
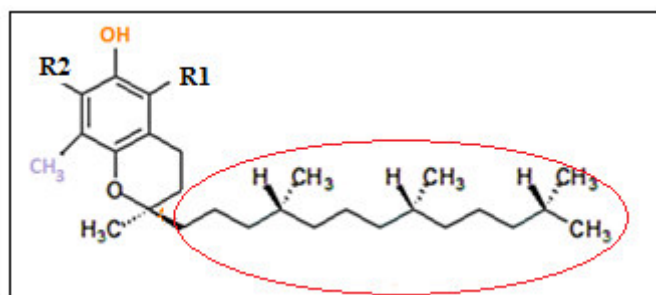


Figure 9 : Acide ascorbique

Tocophérols (incluant la vitamine E): Le α -tocophérol (vitamine E) est l'antioxydant liposoluble le plus important. La vitamine E arrête la peroxydation des lipides en faisant un don de son hydrogène phénolique aux radicaux peroxydes et former des radicaux tocophéroxyl qui sont peu réactif [29]. Ensuite, le radical migre à la surface de la membrane où il est reconverti en α -tocophérol via l'ascorbate. La fonction de la queue phytyl du tocophérol (*voir fig. 10*) est d'améliorer la solubilité du tocophérol dans les lipides et n'affecte pas leur action antioxydante.



R1= R2 = CH₃, α - Tocophérol (le plus puissant)
 R2 = CH₃, R1 = H, γ -Tocophérol
 R1= CH₃, R2 =H, β - Tocophérol
 R1= R2 = H, δ Tocophérol

Figure 10 : Structures des tocophérols

Les acides phénoliques : sont les acides hydroxy-cinnamiques et hydroxy- benzoïques. Ils sont présents sous forme d'esters et de glycosides. Ils ont une activité antioxydante en tant que piègeurs des radicaux libres hydroxyles et peroxydes, les anions superoxydes, et peroxyntrites. L'un des composés les plus étudiés et les plus prometteurs dans le groupe hydroxybenzoïque est l'acide gallique qui est également le précurseur de nombreux tanins, tandis que l'acide cinnamique est le précurseur de tous les acides hydroxy-cinnamiques [30].

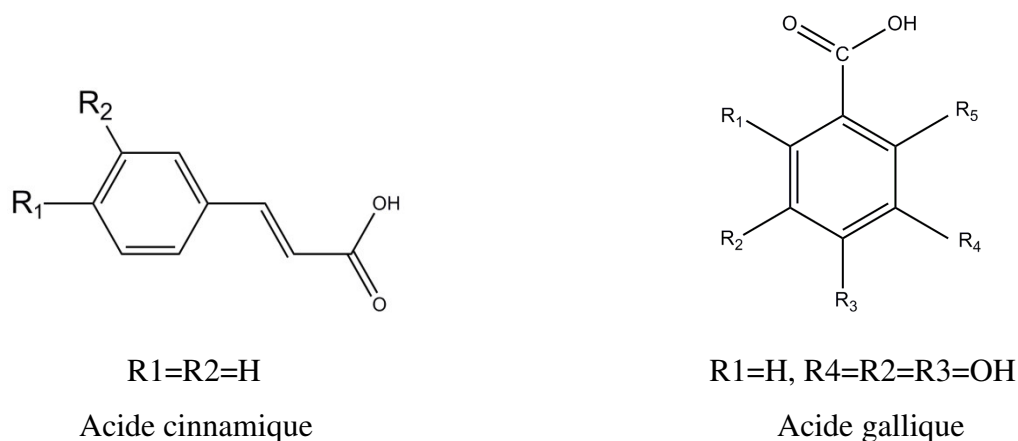


Figure 11 : Quelques exemples des acides hydroxycinnamiques et hydroxybenzoïques.

Caroténoïdes: Ils peuvent être séparés en deux grands groupes: les hydrocarbures caroténoïdes connu comme les carotènes qui contiennent des groupes terminaux spécifiques comme le β -carotène et lycopène; et les caroténoïdes oxygénés connus comme la zéaxanthine, les xanthophyles et la lutéine. Les caroténoïdes sont relativement non réactifs, mais peuvent aussi se désintégrer et former des composés non radicaux qui peuvent mettre fin aux attaques des radicaux libres en se liant à ces radicaux. [31].

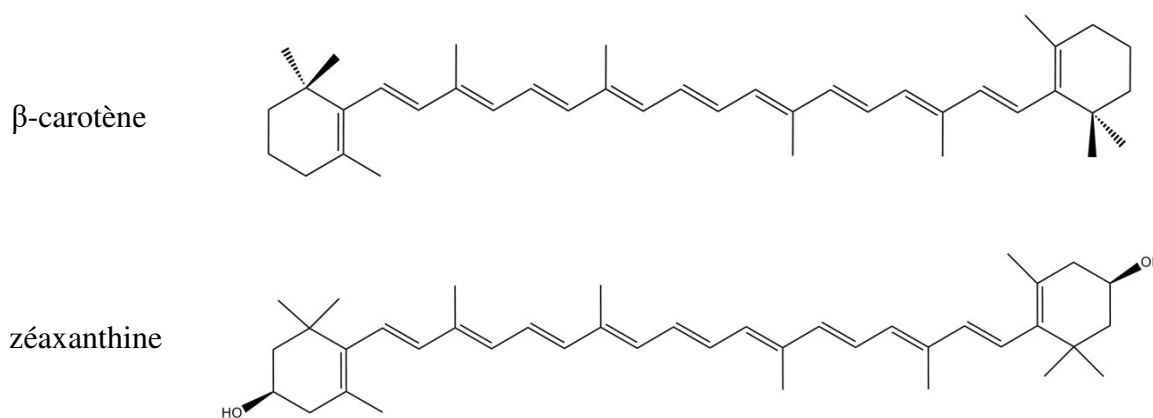


Figure 12 : Structures des caroténoïdes

Les minéraux (*éléments-traces*): les minéraux plus importants sont le sélénium et le zinc.

Le sélénium (Se) peut être trouvé à la fois organique (sélénocystéine et sélénométhionine) et inorganique (sélénite) dans le corps humain. Il n'agit pas directement sur les radicaux libres, mais il constitue une partie indispensable de la plupart des enzymes antioxydantes (métalloenzymes, glutathion peroxydase, thioredoxine réductase) [32].

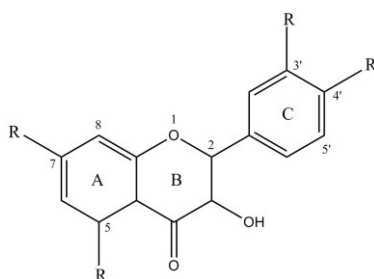
Le zinc (Zn) comme le sélénium, il n'agit pas directement sur les radicaux libres. C'est un inhibiteur des NADPH oxydase qui catalyse la production du radical oxygène singulet.

Les flavonoïdes : sont un groupe antioxydant des composés de flavonols, isoflavonoïdes, flavanones, flavones, flavanols, dihydroflavonols, chalcones et dihydrochalcones. Tous ces sous-groupes de composés partagent le même squelette de diphenylpropane (C6-C3-C6). Les propriétés antioxydants des flavonoïdes sont conférées par les groupes hydroxyles phénoliques attachés à la structure aromatique [33].

Tableau 1 : Classes et structures chimiques des flavonoïdes les plus importants.

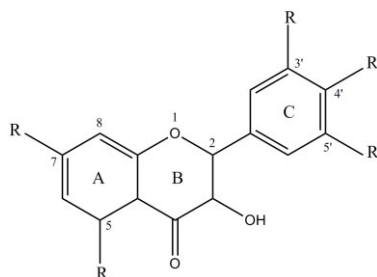
Classe	Structure chimique	Exemples
Flavones		Apigénine Lutéoline Diosmétine
Flavonols		Kaempférol Quercétine Myrecétine
Flavanones		Naringenin Eriodictyo Hespertin

Flavanols



Catéchine

Dihydroflavonols

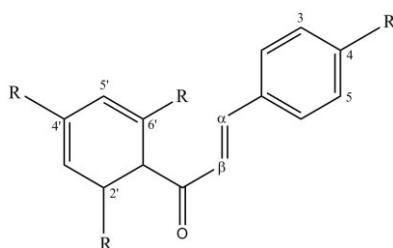


Aromanderin

Taxifolin

Ampelopsin

Chalcones et dihydrochalcone

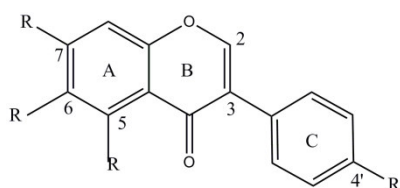


2'-hydroxychalcone

2',4',4'-trihydroxychalcone

Phloretin

Isoflavones



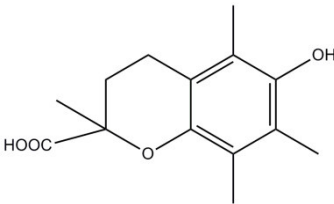
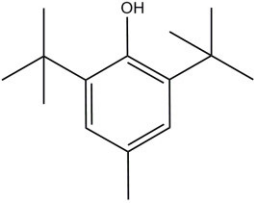
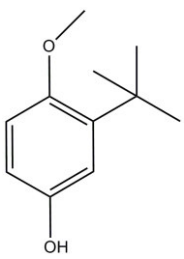
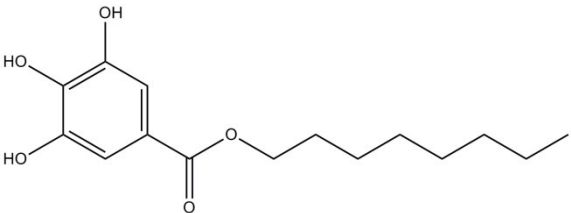
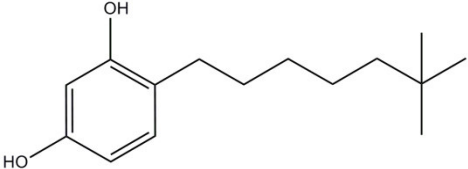
Genisteine

Daidezine

II.3. Les antioxydants de synthèse

Il existe des nombreux antioxydants synthétiques dont les squelettes sont souvent dérivés des antioxydants naturels [15]. L'objectif principal des antioxydants synthétiques est la prévention de l'oxydation des aliments, en particulier les acides gras. Les antioxydants synthétiques les plus importants et les plus largement disponibles ainsi que leurs utilisations sont donné dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Structures et applications des antioxydants synthétiques les plus importants

Composés	Applications
<p>Trolox</p> 	Antioxydant de référence
<p>BHT (butylated hydroxytoluene)</p> 	Antioxydant alimentaire
<p>BHA (butylated hydroxyanisole)</p> 	Antioxydant alimentaire
<p>OG (octyl gallate)</p> 	Antioxydant alimentaire et cosmétique
<p>4-Hexylresorcinol</p> 	Prévention du brunissement des aliments

II.4. Méthodes de mesure in vitro de la capacité antioxydante**II.4.1. Le test au radical 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl DPPH****➤ Principe :**

Pour évaluer l'activité antioxydante, on utilise souvent la méthode du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) (*voir fig.13*) selon le protocole décrit par Sanchez-Moreno et al., (1998). Dans ce test, les antioxydants réduisent le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ayant une couleur violette en un composé jaune, le DPPH, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents à donner un atome d'hydrogène dans le milieu. Les absorbances mesurées à 515 nm servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH ; qui est proportionnel au pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon (Parejo et al., 2002).

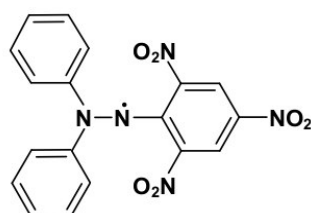


Figure 13 : Radical DPPH[•]

➤ Procédure de travail

On ajoute 50 µl de chaque solution des extraits dissous à différentes concentrations ou de standard (acide ascorbique) à 1,95 ml de la solution du DPPH (0,0025g/l). En parallèle, le contrôle négatif est préparé en mélangeant 50µl de méthanol avec 1,95 ml de la solution de DPPH. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 515nm après 30 minutes d'incubation à l'obscurité et à la température ambiante.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons.

Le pourcentage de réduction du radical libre DPPH est exprimé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Abs \text{ c} - Abs \text{ e}) / Abs \text{ c}] \times 100$$

Abs c : Absorbance du contrôle

Abs e : Absorbance de l'échantillon testé

➤ **Calcul des concentrations inhibitrices (EC50) :**

Pour chaque extrait on détermine la valeur EC50 qui est la concentration du substrat qui cause la perte de 50% de l'activité du DPPH (Samarth et al.; 2008). La variation des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations d'extrait nous a permis de calculer la concentration efficace (efficient concentration value : EC50).

Les résultats peuvent être aussi exprimés en puissance anti-radicalaire (Brand-williams et al.; 1995).

$$ARP = 1 / EC50$$

ARP : Puissance anti-radicalaire

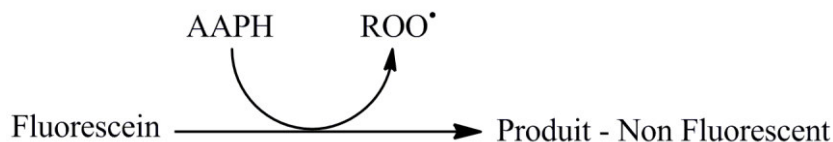
EC50 : Concentration de l'extrait nécessaire pour réduire à 50% la concentration initiale du radical DPPH.

II.4.2. Dosage de la capacité d'absorbance de radical oxygène (ORAC) :

➤ **Principe :**

Le test ORAC [34] est une méthode standardisée pour la détermination de la capacité antioxydante. Il est basé sur l'inhibition du radical peroxyde HOO[•] induite l'oxydation initiée par la décomposition thermique de composés azoïques tels que AAPH [35].

Le dosage mesure la perte de fluorescence au cours du temps en raison de la formation des radicaux peroxydes par la dégradation de AAPH (2, 2'-azobis-2-méthyl-propanimidamide, dichlorhydrate) à 37° C. La réduction de la fluorescence est suivie optiquement, et l'activité antioxydante est déterminée par le ralentissement de la perte de fluorescence en présence d'antioxydant.



L'acide Trolox [6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique], un analogue de la vitamine E soluble dans l'eau, sert de témoin positif inhibant la désintégration de la fluorescéine (3', 6'-dihydroxy-spiro [isobenzofuran-1 [3H], 9' [9H] - xanthen] -3-one) d'une manière dépendante de la dose.

Le radical peroxyde peut oxyder la fluorescéine (*voir fig.15*) pour générer un produit sans fluorescence. Les antioxydants suppriment cette réaction par un mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène, inhibant la dégradation oxydative du signal de fluorescéine. Le signal de fluorescence est mesuré sur 30 minutes par excitation à 485 nm, émission à 538 nm et coupure à 530 nm. La concentration d'antioxydant dans l'échantillon d'essai est proportionnelle à l'intensité de la fluorescence au cours du test et est évaluée en comparant la surface nette sous la courbe à celle d'un antioxydant connu, le Trolox.

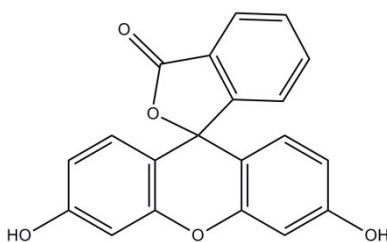


Figure 15 : Structure de fluorescéine.

II.4.3. Radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS) :

➤ **Principe :**

La première utilisation du radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS) pour tester l'activité antioxydant, a été réalisée par Miller et al. [36]. Cette méthode fut appelée capacité antioxydant en équivalent Trolox (TEAC) étant l'une des premières à utiliser le Trolox comme antioxydant de référence.

On lui préfère maintenant le nom plus explicite de méthode à l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique, ou méthode ABTS. La méthode originale fut basée sur l'oxydation de l'ABTS de coloration bleu-verte en radical cation ABTS^{•+} incolore (*voir fig.16*). Ce radical cation présente un spectre d'absorption avec un λ_{\max} de 415 nm et des maxima d'absorption secondaire à 660, 734 et 820 nm ; propriétés spectrales qui sont perdues lorsque le radical cation est réduit par un antioxydant. Notons que la mesure est le plus souvent réalisée à 734 nm.

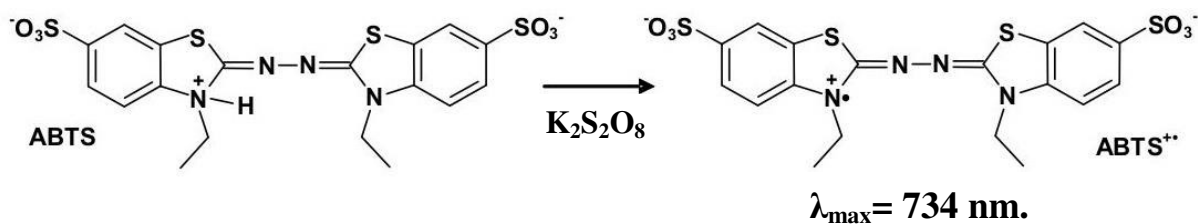
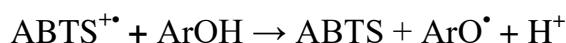


Figure 16 : Réaction de formation du radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$ par oxydation de l'ABTS.



Cette méthodologie a été appliquée à l'étude de la relation existante entre la structure moléculaire et l'activité antioxydant de phénols substitués par différents groupements ainsi que de dérivés de flavonoïdes et de tocophérols [37].

II.4.4. Méthode de piégeage de radical Peroxyl total TRAP (Total Peroxyl radical Trapping Antioxidant Parameter)

➤ *Principe :*

Cette méthode utilise R-phycoérythrine (R-PE) comme sonde fluorescente. La structure de la R-phycoérythrine (*voir fig.17*). La progression de la réaction de R-PE avec AAPH a été surveillée par fluorimétrie ($\lambda_{\text{ex}} = 495 \text{ nm}$ et $\lambda_{\text{em}} = 575 \text{ nm}$). R-PR est le colorant fluorescent le plus brillant jamais identifié et à l'origine isolé de l'algue rouge Gracilaria.

Les valeurs de TRAP sont calculées à partir de la longueur de la phase de latence causée par l'antioxydant par rapport à celle de Trolox [38].

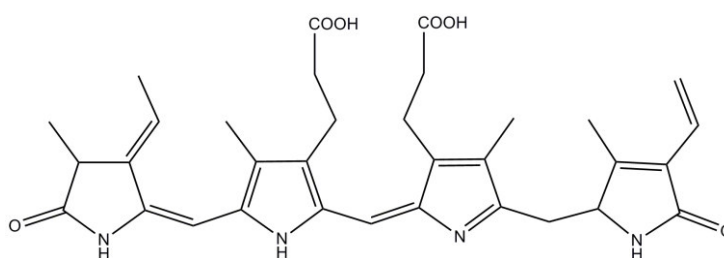
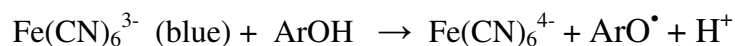


Figure 17 : Structure de R-phycoérythrine.

II.4.5. Méthode de la réduction du fer FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

➤ **Principe :**

L'activité réductrice du fer des extraits est déterminée selon la méthode décrite par Oyaizu [39], basée sur la réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ en Fe^{2+} .



➤ **Procédure de travail**

- Un millilitre de l'extrait à différentes concentrations est mélangé avec 2,5ml d'une solution tampon phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 2,5ml d'une solution de ferricyanure de potassium $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ à 1%.
- L'ensemble est incubé au bain marie à 50°C pendant 20 minutes ensuite ;
- 2,5ml d'acide trichloroacétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction ;
- Les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 minutes ;
- 2,5ml du surnageant sont mélangés à 2,5ml d'eau distillée et 0,5ml d'une solution de chlorure ferrique fraîchement préparé à 0,1%.

La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant l'extrait par de l'eau distillée qui permet de calibrer l'appareil (spectrophotomètre UV-VIS).

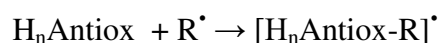
Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons. L'augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés [40].

II.5. Mécanismes d'action contre les radicaux libres

Les stratégies de calcul impliquent de nombreuses difficultés. Elle est principalement liée à l'utilisation des modèles, mais aussi à la disponibilité de stratégies fiables pour intégrer correctement des facteurs environnementaux tels que les effets de solvants, ce qui constitue la meilleure façon de traiter cette partie importante de l'activité antioxydante en combinant des efforts expérimentaux et théoriques. Certains des mécanismes de réaction les plus importants impliqués dans la protection antioxydante sont présentés dans cette section, avec intention d'analyser séparément les voies chimiques possibles contribuant à l'activité antioxydante globale et observable.

II.5.1. Mécanismes à une seule étape (RAF, SET, HAT)**(i) Formation d'adduit radicalaire (RAF)**

Le rôle potentiel de ce mécanisme est régi par la structure d'antioxydant, en particulier par la présence des liaisons multiples. La nature du radical libre a également un effet sur sa viabilité. Généralement les radicaux libres électrophiles (déficients) sont les plus susceptibles d'être impliqués dans les réactions RAF. En outre, le site de réaction devrait être posé, et la taille des radicaux libres devrait être petite ou moyenne pour éviter les effets stériques importants qui peuvent empêcher les réactions d'avoir lieu. Le mécanisme RAF peut être schématisé et représenté par:



Où $H_n\text{Antiox}$ et R^\bullet sont l'antioxydant et le radical libre, respectivement.

Il y a plusieurs exemples d'antioxydants qui peuvent réagir rapidement via RAF. Par exemple, il a été proposé que ce mécanisme est particulièrement important pour les caroténoïdes agissant avec les radicaux suivants: HOO^\bullet , [41] glutathion et 2-mercaptoéthanol thiyle, [42] alkyle, alcoyle et alkylperoxy, [43] benzylperoxy [44].

(ii) Transfert d'un seul électron (SET)

La viabilité de ce mécanisme est généralement régie par le caractère accepteur d'électrons du radical libre et par le caractère donneur d'électrons de l'antioxydant. En fait, la relation entre eux (radical libre-antioxydant) a été rationalisée en termes de l'énergie d'ionisation (IE) du donneur et l'affinité électronique (EA) de l'accepteur. Ainsi, il a été

proposé que la condition pour que les réactions de SET soient viables est ce donneur d' $IE < EA$ accepteur. Sur la base de cette condition, une carte connue sous le nom de carte d'accepteur donneur d'électrons (FEDAM) a été proposée (voir fig.17). Cela permet une analyse rapide et qualitative de flux des électrons possibles dans les réactions SET. [45]

Par conséquent, sur la base de leur emplacement dans la FEDAM, il est possible de prédire les bons piègeages de radicaux libres, via SET.

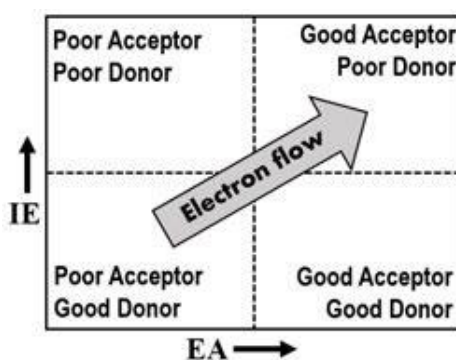
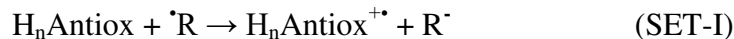
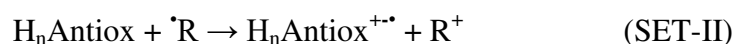


Figure 17 : Carte complète des accepteurs-donneurs d'électrons (FEDAM).

Il est important de noter que, bien que la méthode de piégeage la plus courante consiste à transférer l'électron d'un antioxydant à une radical libre:



il y a aussi des cas où ce processus peut se produire dans le sens opposé direction:

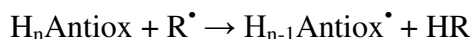


La position relative des espèces $H_n\text{Antiox}$ et $\cdot R$ dans le FEDAM permettrait de prédire la direction de l'électron transfert.

Par exemple, les radicaux peroxydes halogénés possèdent des valeurs IE et EA plus élevées, ils agissent généralement comme électro-accepteurs, c'est-à-dire, ils sont piégés par des antioxydants via SET-I. Par contre, la voie SET-II a été proposée pour être impliquée dans les réactions de l'anion radicalaire superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) avec les carotènes [46] et les xanthones, [47] et dans les réactions de radical NO avec l'acide urique, l'acide caféique, le trolox et la génistéine [48].

(iii) Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

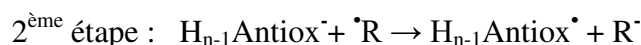
Ce mécanisme de réaction correspond au transfert d'un atome d'hydrogène, en une seule étape, de l'antioxydant au radical libre:



Il a été rapporté que la HAT joue un rôle crucial dans l'activité antioxydant d'une grande quantité de composés chimiques. Son rôle est particulièrement important pour les composés phénoliques dans leur formes neutres, c'est-à-dire non déprotonées. On note que le mécanisme HAT est influencé par l'environnement. Par exemple, c'est généralement le mécanisme de réaction principal pour l'activité antioxydante des composés phénoliques non polaires, lipidiques, où les processus de déprotonation devraient être négligeables.

II.5.2. Mécanismes à plusieurs étapes(i) Perte séquentielle du proton suivi du transfert de l'électron (SPLET)

Le mécanisme SPLET a été proposé par Litwinienco et Ingold [49,50] pour les réactions entre les phénols substitués et le radical DPPH. Il se compose de deux étapes, la première correspondant à la déprotonation de composé antioxydante, et la seconde à une réaction SET, avec l'électron transféré de l'antioxydant déprotoné au radical libre:

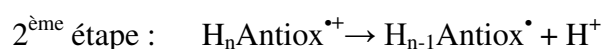
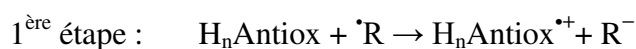


Ce mécanisme est favorisé surtout dans les milieux polaires qui ont la capacité de déprotoner l'antioxydant (étape 1).

(ii) Transfert séquentiel de l'électron suivi de la perte du proton (SET-PT)

Ce mécanisme comprend deux étapes :

La 1^{ère} étape est une réaction du transfert de l'électron de la molécule mère au radical libre donnant la molécule oxydée (cation radical). La 2^{ème} étape est la déprotonation de ce cation radical:



Lorsque l'antioxydant est une molécule neutre, un cation radical est formé comme l'intermédiaire de cette réaction. La 1^{ère} étape de ce mécanisme est favorisée pour les systèmes qui ont une capacité très élevée de donner les électrons c'est-à-dire un potentiel d'ionisation très faible.

Cependant, SET-PT n'est pas seulement impliqué dans l'activité antioxydante des composés chimiques, mais aussi sur les dommages oxydatifs imposés aux biomolécules par des radicaux réactifs tels que $\cdot\text{OH}$. Par exemple, il a été démontré, dans une étude théorique, que le mécanisme SET-PT est le principal mécanisme de la réaction guanosine + $\cdot\text{OH}$ [51] qui permis d'expliquer les données expérimentales associées au UV-Visible. Le mécanisme SEPT a été également identifié comme mécanisme responsable de l'oxydation de la 2'-désoxyguanosine sites dans l'ADN double brin [52] et pour la réaction de l'état excité du kétoprofène avec les acides aminés et les nucléosides [53].

II.6. Caractéristiques des antioxydants idéaux

Il existe plusieurs caractéristiques souhaitables pour les antioxydants idéaux. [54]

Toxicité: De toute évidence, c'est l'aspect le plus important à considérer. En effet, pour l'utilisation potentielle d'un composé comme antioxydant, il devrait être non toxique. En outre, il est également important d'être conscient des interactions possibles avec le médicament qui peut être consommé simultanément.

Disponibilité: L'antioxydant devrait être disponible et il devrait être facilement acquis à travers le régime alimentaire ou produit dans son environnement naturel. L'antioxydant il peut également être administré comme compléments alimentaires.

Lieu et concentration: Un antioxydant efficace devrait être non seulement omniprésent, mais aussi adéquat en quantité dans les cellules. D'autre part, la plupart des radicaux libres ont des courtes demi-vies dans les systèmes biologiques en raison de leur haute réactivité. En conséquence, ils sont susceptibles de réagir avec les molécules qui se trouvent à proximité de leurs sites de formation. Ainsi, les antioxydants devraient être présents dans ces sites à tout moment où les radicaux libres sont produits afin de les piéger avant d'atteindre des cibles biologiques.

Polyvalence: Un bon antioxydant devrait pouvoir facilement réagir avec différents radicaux libres car il en existe une grande variété dans les systèmes biologiques. Par conséquent, un antioxydant idéal devrait avoir la capacité de les désactiver tous, car il n'y a aucun moyen de prédire les radicaux libres se trouvant en premier.

Réactions rapides: Sur la base de la définition même de l'antioxydant, il devient évident pour que les antioxydants protègent efficacement les cibles biologiques, ils doivent réagir plus rapidement que les molécules à protéger.

Traversée des barrières physiologiques: On s'attend à ce qu'un bon antioxydant peut être capable de traverser les barrières physiologiques et d'être rapidement transporté dans les cellules. Par conséquent un antioxydant idéal doit avoir un caractère amphiphile, c'est-à-dire ayant à la fois un caractère hydrophile et lipophile. Cette propriété lui confère une capacité de piégeage dans le sérum sanguin et dans les lipides. En outre, la taille de l'antioxydant est également importante car elle devrait être optimale pour le transport à travers les membranes cellulaires.

Régénération: Dans ce contexte, le terme régénération renvoie à des antioxydants capables de piéger plusieurs équivalents de radicaux libres. Les antioxydants qui ont des mécanismes physiologiques qui régénèrent leurs formes originales sont particulièrement efficaces pour réduire le stress oxydatif, puisqu'ils seraient capables de piéger plus d'un radical libre.

Perte minimale: Pour éviter de grandes pertes urinaires qui peuvent causer des demi-vies assez courtes, les antioxydants idéaux devraient être capables d'être réabsorbés après avoir été filtrés par les reins. De plus, la concentration de tout composé chimique est réduite dans les environnements physiologiques par voie métabolique. Par conséquent, un antioxydant idéal doit être efficace même après métabolisme.

Références

- [1] K. Dipika & al. A theoretical study on the antioxydant property of gallic acid and its derivatives. *J. T.C.C.* **2012**, 391-402.
- [2] W. Blot, P. Taylor, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease – specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 1483 -1491.
- [3] G. Bjelakovic & al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases, Cochrane Database of Systematic. *Reviews*, **2008**, 10-1002.
- [4] L. M. Sayre, G. Perry, M. A. Smith. Oxidative stress and neurotoxicity *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, 21, 172-188.
- [5] P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* **2007**, 87, 315-424.
- [6] M. Valko, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, **160**, 1-40.
- [7] L. A. Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.* **2008**, 4, 89-96.
- [8] W. Droge. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **2002**, 82, 47-95.
- [9] B. Halliwell. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, 35, 1147-1150.
- [10] H. R. Griffiths, et al. Analysis of radicals and radical reaction products in cell signalling and biomolecular damage: the long hard road to gold-standard measures. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, 39, 1273-1278.
- [11] L. Benameur, et al. Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols. *Bio-Med. Mater. Eng.* **2015**, 25, S41-S46.
- [12] M. Shiraiwa, K. Selzle, U. Pöschl. Hazardous components and health effects of atmospheric aerosol particles: reactive oxygen species, soot, polycyclic aromatic compounds and allergenic proteins. *Free Rad. Res.* **2012**, 46, 927-939.
- [13] J A. Burlaka, et al. Over production of free radical species in embryonal cells exposed to low intensity radiofrequency raddiation. *Exp. Oncol.* **2013**, 35, 219-225.

- [14] C. Rice Evans, N.J. Miller, G. Paganga. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci.* **1997**, 2, 152.
- [15] C. Boubekri. Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. *Thèse de Doctorat: Université Mohamed Khider – Biskra*, **2014**.
- [16] L. Guillaume. Caractérisation et modélisation de la réactivité de molécules dérivées de la coumarine avec HO[•]. *Thèse de Doctorat: Université de Paris 11, Orsay*, **2005**.
- [17] J. D. Michael, R. T. Dean. Radical-Mediated Protein Oxidation: From Chemistry to Medicine. : *Oxford University Press*, **1997**.
- [18] J.S. Beckman, J. Chen, H. Ischiropoulos, J.P. Crow. Oxidative chemistry of peroxynitrite. *Methods of Enzymology*, **1994**, 233, 229-40.
- [19] H. Ohshima, H. Bartsch. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. **1994**, 305, 253-64.
- [20] H. Amzal. Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. *Thèse de doctorat: Université Mohammed V -Rabat*, **2010**.
- [21] J. Pincemail, J. Defraigne. Les antioxydants un vaste réseau de defenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène. Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, *Pro biox SA. Sart Tilman 4000 Liège, Belgique*, **2004**.
- [22] D.V. Ratnam, D.D. Ankola, V. Bhardwaj, D.K. Sahana, N.M.V.R. Kumar. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J. Control Release* **2006**, 113, 189–207.
- [23] J. Jee, S. Lim, J. Park, C. Kim. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2006**, 63, 134–139.
- [24] L.M.T. Vervoort, J.E. Ronden, H.H.W. Thijssen. The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle in microsomal lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 54, 871–876.
- [25] M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta.* **2004**, 1660, 171–199.
- [26] R. Kand'ár, P. Z'áková, V. Muz'áková. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta.* **2006**, 365, 249–256.
- [27] D.P.T. Steenvoorden, G.M.J.B. Henegouwen. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J. Photochem. Photobiol.* **1997**, B 41, 1-10.

- [28] A.I.R.N.A. Barros, F.M. Nunes, B. Gonçalves, R.N. Bennett, A.P. Silva. . Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). *Food Chem.* **2011**, 128, 165–172.
- [29] G.W. Burton, M.G. Traber. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu. Rev. Nutr.* **1990**, 10, 357–382.
- [30] P. Terpinč, T. Polak, N. Šegatin, A. Hanzlowsky, N.P. Ulrih, H. Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. *Food Chem.* **2011**, 128, 62–68.
- [31] S.A.R. Paiva, R.M. Russell. β -Carotene and other carotenoïdes as antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr.* **1999**, 18, 426–433.
- [32] A. Tabassum, R.G. Bristow, V. Venkateswaran. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing? *Cancer Treat. Rev.* **2010**, 36, 230–234.
- [33] D. Procházková, I. Boušová, N. Wilhelmová. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, **2011**, 82, 513–523.
- [34] G. Cao, H.M. Alessio, R.G. Cutler. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Rad. Biol. Med.* **1993**, 14, 303-11.
- [35] A.N. Glazer. Phycoerythrin fluorescence-based assay for reactive oxygen species. *Methods Enzymol*, **1990**, 186, 161-8.
- [36] N.J. Miller, C. Rice-Evans, M.J. Davies, V. Gopinathan, A. Milner. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*, **1993**, 84, 407-412.
- [37] E.J. Lien, S. Ren, H.H. Bui, R. Wang. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Rad. Biol. Med.* **1999**, 26, 285-294.
- [38] A.M. Pisoschi, G.P. Negulescu. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Biochem and Anal Biochem.* **2011**, 1, 1-10.
- [39] M. Oyaizu. Studies on products of browning reaction-Antioxidant activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese J. of Nutrition*, **1986**, 44, 307-315.
- [40] J. Hubert. Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja. Etude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines, *Thèse de Doctorat: Université de Toulouse –France*, **2006**.
- [41] A. Galano, M. Francisco-Marquez. Reactions of OOH Radical with β -Carotene, Lycopene, and Torulene: Hydrogen Atom Transfer and Adduct Formation

- Mechanisms. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 11338-11345.
- [42] A. Mortensen, et al. Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants. *FEBS Lett.* **1997**, 418, 91-97.
- [43] D. C. Liebler, T. D. McClure. Antioxidant reactions of β -carotene: identification of carotenoid– radical adducts. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 8-11.
- [44] A. Mortensen. Scavenging of benzylperoxyl radicals by carotenoids. *Free Radic. Res.* **2002**, 36, 211-216.
- [45] A. Martínez, R. Vargas, A. Galano. What is important to prevent oxidative stress? A theoretical study on electron-transfer reactions between carotenoids and free radicals. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 12113-12120.
- [46] A. Galano, R. Vargas, A. Martínez. Carotenoids can act as antioxidants by oxidizing the superoxide radical anion. *PCCP.* **2010**, 12, 193-200.
- [47] A. Martínez, E. Hernández-Marin, A. Galano. Xanthenes as antioxidants: a theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism. *Food and Function.* **2012**, 3, 442-450.
- [48] Y. Sueishi, et al. Nitric oxide (NO) scavenging capacity of natural antioxidants. *Food Chem.* **2011**, 129, 866-870.
- [49] G. Litwinienko, K. U. Ingold. Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstractions. 1. The Reactions of Phenols with 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (dpph \cdot) in Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3433-3438.
- [50] G. Litwinienko, K. U. Ingold. Solvent effects on the rates and mechanisms of reaction of phenols with free radicals. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 222-230.
- [51] A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy. Guanosine+ OH radical reaction in aqueous solution: a reinterpretation of the UV–Vis data based on thermodynamic and kinetic calculations. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5114-5117.
- [52] A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy. On the evolution of one-electron-oxidized deoxyguanosine in damaged DNA under physiological conditions: a DFT and ONIOM study on proton transfer and equilibrium. *PCCP.* **2012**, 14, 12476-12484.
- [53] V. Lhiaubet-Vallet, et al. The long-lived triplet excited state of an elongated ketoprofen derivative and its interactions with amino acids and nucleosides. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, 111, 8277-8282.
- [54] R. C. Rose, A. M. Bode. Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate. *FASEB J.* **1993**, 7, 1135-1142.

CHAPITRE II

METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Introduction

Le but de toute méthode quantique est la résolution de l'équation de Schrödinger, dont la forme indépendante du temps est donnée par l'équation suivante [1].

$$H \Psi = E \Psi \tag{1}$$

Les solutions de cette équation apparaissent alors sous la forme de fonctions propres Ψ , appelées fonctions d'onde, associées à leurs valeurs propres E qui quantifient les énergies des états d'écrits par la fonction d'onde Ψ , celle-ci étant dépendante de la position des noyaux et des électrons. L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{K=1}^N \frac{\Delta_K}{M_K} + \sum_{i < j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K < L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{r_{Ki}} \tag{2}$$

Cependant, la résolution analytique **exacte** de cette équation (Eq.2) est impossible pour les systèmes poly-électroniques. Afin de trouver des solutions approchées à cette équation, certaines approximations doivent être introduites. La première étant l'approximation de Born-Oppenheimer [2] (ou l'approximation des noyaux fixes) qui repose sur le simple fait que le mouvement du noyau est très lent par rapport au mouvement de l'électron. Par conséquent, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée et la répulsion noyaux-noyaux devient une constante. Ceci revient alors à étudier les électrons dans un champ fixe de noyaux via l'hamiltonien électronique simplifié de la forme :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i > j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \tag{3}$$

En utilisant les unités atomiques, l'hamiltonien H s'écrit :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K}{R_{Ki}} + \sum_{i > j}^n \frac{1}{r_{ij}} \tag{4}$$

II.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree

Selon l'approximation du champ moyen de Hartree [3], chaque électron ressent l'ensemble des autres électrons comme un champ moyen, ce qui permet de remplacer le potentiel bi-électronique $\sum_j e^2 / r_{ij}$ qui exprime la répulsion entre l'électron i et les autres électrons $j \neq i$ par un potentiel mono-électronique moyen de l'électron i. En se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques :

$$\Psi = \Psi_1(1) \Psi_2(2) \Psi_3(3) \dots \Psi_n(n) \tag{5}$$

II.1.2. Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde représentée par l'équation (Eq.4) n'est pas encore adéquate, car elle ne prend pas en compte ni l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde sous forme d'un déterminant, appelé «déterminant de Slater» [5]. Pour un système à couches fermées, la forme abrégée (diagonale) de ce déterminant est telle que :

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \left| \Phi_1(1) \overline{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \overline{\Phi}_m(2m) \right| \tag{6}$$

$$\text{Avec : } \Phi_1(1) \equiv \phi_1(1)\alpha(1) \tag{7}$$

$$\overline{\Phi}_1(2) \equiv \phi_1(2)\beta(2) \tag{8}$$

Φ est une spin-orbitale moléculaire mono-électronique, ϕ est une orbitale spatiale. α et β sont les fonctions de spin.

II.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

En introduisant l'approximation OM-CLOA et en procédant par la méthode de variations on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [6] :

$$\sum_{s=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \epsilon_k S_{rs}) = 0 \quad r = 1, 2, \dots, N \quad (9)$$

$$\text{Avec : } \begin{cases} F_{rs} = H_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle \} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ H_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (10)$$

Où :

r, s, p et q : symbolisent les OA.

P_{pq} : élément de la matrice densité.

$\langle rs | pq \rangle$: Intégrale bi-électronique coulombienne.

$\langle rq | ps \rangle$: Intégrale bi-électronique d'échange.

S_{rs} : Intégrale de recouvrement.

H_{rs}^c : Intégrale mono-électronique de coeur.

II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

II.2.1. 1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn

Enoncé : « L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x,y,z)$ ». [7]

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système poly-électronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i v(r_i) \quad (11)$$

$$\text{Avec } v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (12)$$

$v(r_i)$: Potentiel externe de l'électron i :

Ce potentiel correspond à l'attraction de l'e⁻ (i) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(r)$: exprime la densité électronique au point r (nombre d'électrons). En intégrant cette densité ponctuelle sur toute l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (13)$$

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles :

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (14)$$

Avec :

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (15)$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (16)$$

Avec

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (17)$$

La fonctionnelle $F[\rho_0]$ est inconnue

II.2.2. 2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn

Enoncé : « Pour une densité d'essai $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$, telle que $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$ et $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n$, l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (18)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

II.2.3. Méthode de Kohn et Sham

La méthode de Hohenberg et Kohn (en 1965) représentent une méthode pratique pour déterminer l'énergie E_0 comme fonctionnelle de la densité ρ_0 [8]. Dans cette méthode on considère un système fictif de référence, noté s, constitué par les n électrons non interagissant.

Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (19)$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-1/2\nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{\text{KS}} \quad (20)$$

Avec

$$h_i^{\text{KS}} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (21)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{\text{KS}} \theta_i^{\text{KS}} = \varepsilon_i^{\text{KS}} \theta_i^{\text{KS}} \quad (22)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

II.2.4. Terme d'échange-corrélation

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissant) et le système fictif (électrons non-interagissant).

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (23)$$

et

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (24)$$

ΔV_{ee} est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (25)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (26)$$

II.2.5. Fonctionnelle hybride B3LYP

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

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{\text{LSDA}} + a_0 E_x^{\text{exact}} + a_x E_x^{\text{B88}} + (1 - a_c) E_c^{\text{VWN}} + a_c E_c^{\text{LYP}} \quad (27)$$

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont [9] :

$$a_0 = 0.20 ; a_x = 0.72 ; a_c = 0.81$$

II.2.6. Fonctionnelle hybride méta-GGA: M05-2X

La fonctionnelle méta hybride M05-2X possède une meilleure performance pour les calculs des grandeurs cinétiques (énergies d'activation et constantes de vitesse) et grandeurs thermochimiques (fonctions d'état thermodynamiques). Cette fonctionnelle est recommandée pour les systèmes présentant des interactions non covalentes (les liaisons hydrogène, les énergies de dissociation des liaisons d'alkyle, l'empilement $\pi \cdots \pi$ et les interactions des bases nucléiques,...) [10].

L'énergie d'échange-corrélation correspondant à cette fonctionnelle est de la forme :

$$E_{xc}^{hyb} = 0.56E_x^{HF} + 0.44E_x^{DFT} + E_c^{DFT} \tag{28}$$

II.3.Bases d'orbitales atomiques

La base **6-31+G**** est une *Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ)* dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3 et 1 primitives respectivement avec des orbitales diffuses, et de polarisation pour tous les atomes. La base **6-311++G**** désigne une base SV-DZ 6-311G avec des orbitales diffuses et de polarisation sur tout les atomes.

Exemple: Base d'orbitales atomique pour H₂O

Base d'OA	Fonctions de base	Gaussiens primitives
6-31G(d)	19	36
6-311G(d,p)	30	48
6-31+G(d,p)	29	46
6311++G(d,p)	36	54

II.4. Thermodynamique statistique :**Introduction :**

Le but de la présentation de cette partie est de montrer la méthodologie utilisé dans le programme GAUSSIAN pour le calcul de l'enthalpie H° et l'enthalpie libre G° à une température de 25°C et une pression $P=1\text{atm}$ en utilisant les formules de la thermodynamique statistique.

L'énergie totale d'une molécule isolée est la somme des énergies de translation, de rotation, de vibration, électronique et de répulsions nucléaires [11] :

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{tr}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{nuc}} \quad (29)$$

II.4.1. Fonction de partition :

Pour définir la fonction de partition, il est nécessaire de faire appel à la statistique de distributions donnée par l'équation de Boltzmann [12] :

$$\frac{N_i}{N_0} = e^{-(\varepsilon_i - \varepsilon_0)/K_B T} \quad (30)$$

N_i et N_0 les nombres de molécules réparties sur les niveaux i et 0 , respectivement.

ε_i : énergie du niveau i .

$\varepsilon_0 = 0$: énergie du niveau 0 .

k_B : constante de Boltzmann.

S'il existe plusieurs niveaux de même énergie, on doit écrire :

$$\frac{N_i}{N_0} = \left(\frac{g_i}{g_0} \right) e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (31)$$

Ou g_i , g_0 sont les facteurs statistiques (degrés de dégénérescence) pour les niveaux i et 0 , respectivement. On obtient ainsi ;

$$N_i = \left(\frac{N_0}{g_0} \right) g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (32)$$

Soit N le nombre total de molécules (N_0/g_0 est une constante) :

$$N = \sum N_i = \left(\frac{N_0}{g_0}\right) \sum g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (33)$$

Finalement, la fonction de partition peut être écrite comme suit :

$$q = \sum g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (34)$$

Puisque l'énergie est une somme de contributions indépendantes, on peut écrire la fonction de partition sous la forme d'un produit des facteurs de translation, rotation, vibration et électronique [13]:

$$q = \sum_i e^{-\beta \varepsilon_i} = \sum_{i(\text{tous les états})} e^{-\beta \varepsilon_i^T - \beta \varepsilon_i^R - \beta \varepsilon_i^V - \beta \varepsilon_i^E} = q^T q^R q^V q^E \quad (35)$$

Avec

$$\beta = 1/K_B T \quad (36)$$

II.4.1.1. Expression de l'énergie en fonction de la fonction de partition

L'énergie totale pour N molécules d'un gaz parfait vaudra :

$$E - E_0 = \Delta E = \sum_i N_i \varepsilon_i \quad \text{à n'importe quelle température} \quad (37)$$

En pratique, les ε_i se réfèrent aux énergies de translation (E_{trans}), de rotation (E_{rot}), et de vibration (E_{vib}). Dans ce cas E_0 correspond à la somme des énergies électronique (E_{elec}) et nucléaire (E_{nucl}), à $T=0$ K.

En utilisant la relation (33), on peut écrire :

$$\Delta E = \left(\frac{N_0}{g_0}\right) \sum_i g_i \varepsilon_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (38)$$

En combinant (33) et (38) on obtient :

$$\Delta E = \frac{NK_B T^2}{q} \left(\frac{\partial q}{\partial T} \right)_V = NK_B T^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (39)$$

Si $N=N_A$ (une mole de gaz parfait), on aura $Nk_B=R$, d'où :

$$\Delta E = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (40)$$

II.4.1.2. Expression de la capacité calorifique en fonction de la fonction de partition

En dérivant (40) par rapport à T et à volume constant, la capacité calorifique à volume constant se ramène à :

$$C_v = \left(\frac{\partial E}{\partial T} \right) = \frac{\partial}{\partial T} \left[RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right) \right]_V \quad (41)$$

II.4.1.3. Expression de l'entropie en fonction de la fonction de partition

L'entropie varie avec la température selon l'expression (41) :

$$S - S_0 = \Delta S = \int_0^T \frac{C_v}{T} dT \quad (42)$$

$$S - S_0 = RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + R \ln q - R \ln q_0 \quad (43)$$

A $T=0$ K, les N molécules sont au niveau 0, et comme les N molécules sont indiscernables, on aura :

$$S_0 = K_B \ln \frac{g_0^N}{N!} = NK_B \ln g_0 - K_B \ln N! = R \ln g_0 - K_B \ln N! \quad (44)$$

et $q_0 = g_0 e^{-0/K_B T} = g_0$

Ce qui nous donne donc :

$$S_0 = R \ln q_0 - K_B \ln N! \quad (45)$$

En remplaçant S_0 dans l'équation (43), on obtient finalement :

$$S = RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + R \ln q - K_B L n N! \quad (46)$$

En connaissant les fonctions de partition q des molécules à plusieurs températures on peut donc évaluer l'entropie. C_v est déterminable également grâce à l'équation (40). On note que la mécanique quantique donne les fonctions de partition pour les molécules isolées.

La pression P et les autres fonctions d'état thermodynamiques U , H , G s'expriment en fonction de la fonction de partition comme suit [14,15]:

$$P = - \left(\frac{\partial A}{\partial V} \right)_T = kT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T$$

$$U = K_B T^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_{N,V}$$

$$H = U + PV = kT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + kTV \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T$$

$$S = K_B \ln q + K_B T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_{N,V} \quad S = RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + R \ln q = R \left[\ln q + T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \right]$$

$$G = H - TS = k_B TV \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T - k_B T \ln q$$

II.4.2. Thermochimie dans le programme Gaussian (Exemple : Molécule H₂O):

Fichier Input

```

-----
# b3lyp/6-31g* freq
-----
Symbolic Z-matrix:

Charge = 0      Multiplicity = 1
O
H                1      0.96
H                1      0.96      2      105.
    
```

Fichier Output

```

E(RB3LYP) = -76.4087871

-----
- Thermochemistry -
-----
Temperature      298.150 Kelvin.  Pressure      1.00000 Atm.

Zero-point vibrational energy      56757.6 (Joules/Mol)
13.56538 (Kcal/Mol)

A1      A1 B2
Frequencies -- 1678.73893838.6873      3971.6967

Zero-point correction=              0.021618 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=              0.024453
Thermal correction to Enthalpy=            0.025397
Thermal correction to Gibbs Free Energy=    0.003981
Sum of electronic and zero-point Energies= -76.387169
Sum of electronic and thermal Energies=     -76.384334
Sum of electronic and thermal Enthalpies=   -76.383390
Sum of electronic and thermal Free Energies=-76.404806

              E (Thermal)              CV              S
              KCal/Mol                 Cal/Mol-Kelvin   Cal/Mol-Kelvin
Total                15.344                6.001                45.073
Electronic            0.000                0.000                0.000
Translational         0.889                2.981                34.608
Rotational            0.889                2.981                10.459
Vibrational          13.56                70.040               0.005

              Q              Log10(Q)              Ln(Q)
Total Bot      0.147499D-01      -1.831212      -4.216522
Total V=0      0.129500D+09        8.112270      18.679193
Vib (Bot)      0.113933D-09      -9.943351     -22.895411
Vib (V=0)      0.100030D+01        0.000132        0.000303
Electronic      0.100000D+01        0.000000        0.000000
Translational    0.300432D+07        6.477746      14.915562
Rotational      0.430916D+02        1.634392        3.763327
    
```

- L'énergie de la molécule H₂O avec la méthode b3LYP est U₀ (l'énergie à 0K) qui est l'énergie électronique + l'énergie de répulsion noyau-noyau (en u.a).
Pour une mole on a :

$$E = -76.4087871 \times 627.5095 = 47947.2397 \text{ Kcal. mol}^{-1}$$

- L'énergie ZPE est calculée à l'aide des fréquences réelles par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} E_{ZPE} &= \sum_{K=1}^3 hc\bar{\nu}_K \left(v + \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{2} hc(\bar{\nu}_1 + \bar{\nu}_2 + \bar{\nu}_3) \\ &= \frac{1}{2} \cdot 6.626 \cdot 10^{-34} \cdot 3 \cdot 10^8 (1678.7389 + 3838.6873 + 3971.6967) \times 10^2 \\ &= 9.43 \cdot 10^{-20} \times 6.023 \cdot 10^{23} = 56804.3 \text{ J. mol}^{-1} \\ &= 56804.3 \times (10^{-3}/4.184) = 13.56538 \text{ Kcal. mol}^{-1} \end{aligned}$$

- La correction thermique de l'énergie interne :

$$\begin{aligned} \Delta U_{cor} &= \Delta U_{cor}^E + \Delta U_{cor}^T + \Delta U_{cor}^R + \Delta U_{cor}^V = 0 + 0.889 + 0.889 + 13.567 \\ &= 15.344 \text{ Kcal. mol}^{-1} = 0.02445 \text{ u. a} \end{aligned}$$

- La correction thermique de l'enthalpie :

$$\begin{aligned} \Delta H_{cor} &= \Delta U_{cor} + RT = 15.344 + (1.987 \cdot 10^{-3} \times 298.15) = 15.93 \text{ Kcal. mol}^{-1} \\ &= 0.025397 \text{ u. a} \end{aligned}$$

Avec

$$R = 1.987 \cdot 10^{-3} \text{ cal. mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

- L'enthalpie à 298.15 K :

$$\begin{aligned} H_{298.15} &= H_0 + \Delta H_{cor} = (U_0 + RT) + \Delta H_{cor} = U_0 + \Delta H_{cor} \\ &= -76.408871 + 0.002539 \\ &= -76.38339 \text{ u. a} \end{aligned}$$

- La correction thermique de l'enthalpie libre :

$$G_{cor} = H_{cor} - TS = 0.025397 - (298.15 \times 7.18 \cdot 10^{-5}) = 0.003981 \text{ u. a}$$

- L'enthalpie libre à 298.15 K :

$$\begin{aligned} G_{298.15} &= H_{298.15} - TS = -76.38339 - (298.15 \times 7.18 \cdot 10^{-5}) \\ &= -76.404806 \text{ u. a} \end{aligned}$$

Avec : 1 u. a = 627.5095 Kcal. mol⁻¹

II.5. Prédiction de la vitesse de réaction

Introduction

La théorie de l'état de transition TST vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses [16,17,18]:

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactifs et la région des produits (*voir fig.1*).

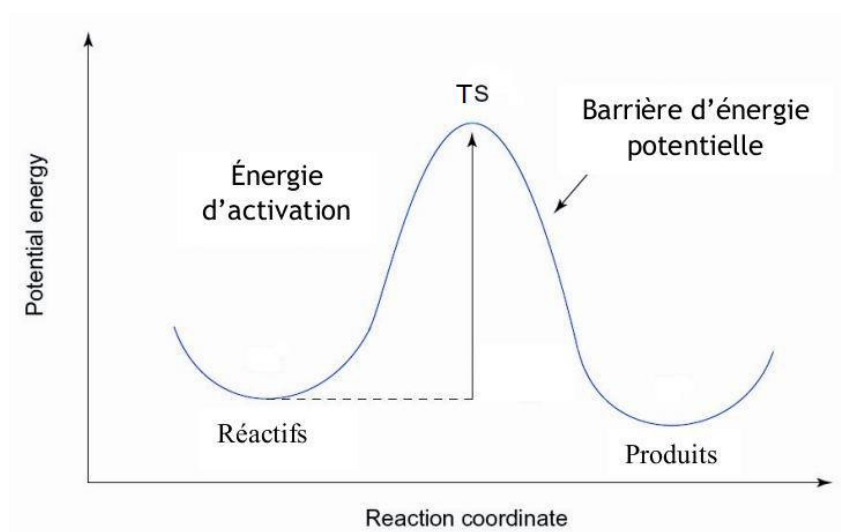


Figure 1. Illustration schématique du chemin de la réaction

Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la réaction des réactifs et en direction de la région des produits ne peuvent conduire qu'à la formation des produits.

- Même lorsque réactifs et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactifs sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactifs sont à l'équilibre thermique.
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k_{TST} est donnée par l'équation d'Eyring :

$$k_{TST} = \frac{k_B T}{h} \exp^{-\Delta G^\ddagger / RT} \tag{86}$$

k_B : Constante de Boltzmann,

h : Constante de Planck,

R : Constante des gaz parfaits,

T : Température,

ΔG^\ddagger : Enthalpie libre d'activation

II.5.1. Correction tenant compte de l'effet Tunnel

Les valeurs calculées pour la constante de vitesse k par la méthode TST est faible par rapport aux valeurs expérimentales. Donc, pour passer à des valeurs très proches à celle des résultats expérimentaux, il est nécessaire de faire appel au facteur de correction du à l'effet tunnel donnée par l'équation de Wigner [17]:

$$k_{TST/W} = \chi(T) k_{TST} \tag{87}$$

Où :

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h |\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \tag{88}$$

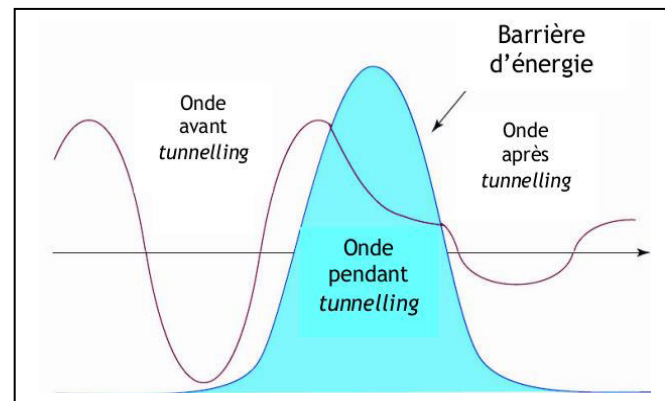
$\chi(T)$: Coefficient de transmission

ω^\ddagger : Fréquence imaginaire correspond au TS

h : Constante de Planck

k_B : Constante de Boltzmann

T : Température absolue



On que l'effet tunnel quantique joue un rôle très important dans la correction des constantes de vitesse calculées, puisque les valeurs prédites par la TST classique sont souvent plus faibles par rapport aux données expérimentales.

II.6. Etude les modèles de la solvation**Introduction**

Les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. La modélisation moléculaire permet de préciser les propriétés de la matière à l'échelle atomique et de mieux rationaliser la relation entre la structure chimique et l'activité biologiques. Le solvant joue un rôle très important dans la structure, la stabilité et la réactivité des édifices moléculaires. Il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes manières se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les modèles implicite et explicite.

II.6.1. Les modèles explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié. Cependant le cout de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent les molécules de solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilisé [19].

II.6.2. Les modèles implicites (modèles de continuum)

Le modèle de solvation implicite ou de continuum est utilisé pour représenter le milieu liquide contenant un soluté émergé dans un solvant désigné par le continuum. Le terme continuum signifie que le solvant n'est pas traité de manière explicite, il est considéré comme un milieu continu de constant diélectrique donné. Ces modèles modélisent tous la solvation de la même façon :

1. Une cavité est créée dans un continuum diélectrique.
2. Le système moléculaire à solvater est placé dans cette cavité.

De cette façon, l'enthalpie libre de solvation peut s'écrire comme la somme de trois termes :

$$\Delta G_{\text{solvation}} = \Delta G_{\text{cavité}} + \Delta G_{\text{électrostatique}} + \Delta G_{\text{dispersion}} + \Delta G_{\text{répulsion}} \quad (89)$$

où $\Delta G_{\text{cavité}}$ est la variation d'enthalpie libre due à la formation de la cavité en 1. $\Delta G_{\text{dispersion/répulsion}}$ est la variation d'enthalpie libre due à l'établissement d'interactions de dispersion et de répulsion entre le continuum et le système en 2. Enfin $\Delta G_{\text{électrostatique}}$ traduit le fait que la distribution des charges du système polarise le continuum, ce qui a tendance en retour à produire une stabilisation électrostatique du système. La façon dont est définie la cavité et dont est calculée la contribution électrostatique donne lieu à différentes classes de modèles.

Le modèle implicite le plus simple est celui de Born (1912) qui considère une charge ponctuelle placée dans une cavité de solvant de forme sphérique (Figure 1). Onsager (1936) l'étend à un dipôle placé dans une cavité sphérique (*Voir Fig. 1*) [20]. Alors que le modèle de Born n'est approprié que pour les espèces chimiques possédant une charge formelle, celui d'Onsager est applicable aux nombreuses molécules.

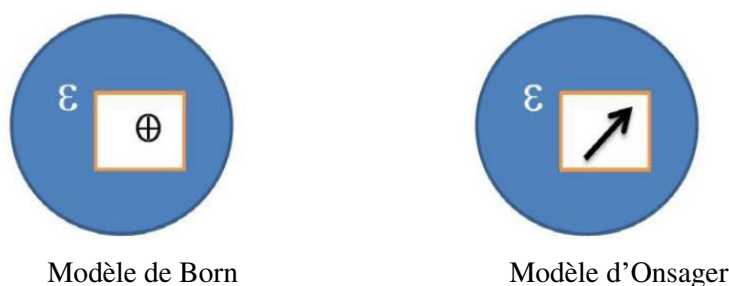


Figure 1: Modèle de Born et d'Onsager.

- **Modèle PCM (Polarized continuum model)**

Le modèle PCM [21-23] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques (appelées tesserae) assez petites pour considérer constant le $\sigma(s)$ de chacun de ces tesserae. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (*Voir Fig. 3*). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. Les triangles à l'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiées avec un

algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge $\sigma(r_k)$ [24].

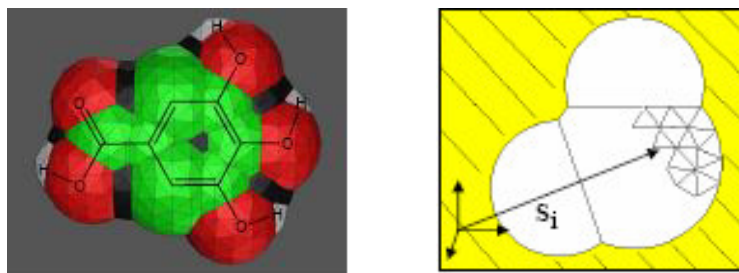


Figure 3: découpage de la surface d'une cavité en un ensemble de tesserae.

Le modèle C-PCM (*Conductor Polarized Continuum Model*) est une extension améliorée du modèle PCM. Ce modèle permet de simplifier et d'améliorer le calcul des densités de charge à la surface de la cavité [25].

- **Modèle SMD (Solvation Model based on Density)**

Le modèle SMD [26] est un modèle de continuum de solvation universel désigné applicable à tous les solvants, et "continuum" signifie que le solvant ne soit pas explicitement représenté mais plutôt en tant qu'un milieu diélectrique avec des tensions surfaciques à l'interface de soluté-solvant ("continuum" solvation modèles sont parfois appelés modèles «implicites» de solvation). Le modèle SMD est basé sur la densité électronique du soluté dans un espace réel. SMD est applicable à tout soluté chargé ou neutre dans tout solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs principaux sont connus, en particulier: la constante diélectrique, la tension surfacique, et les paramètres d'acidité et de basicité. Le modèle SMD calcule directement l'énergie libre de solvation à 298 K et 1 atm de pression. Les calculs donnent également la fonction d'onde polarisée de soluté dans une solution dans laquelle diverses propriétés, telles que des charges partielles en phase liquide, peuvent être calculés.

Références

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, **1926**, 76, 361.
- [2] M. Born and J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, **1927**, 84, 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine and R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire*, Edition Mir, Moscou, **1982**.
- [4] V. Fock, *Z. Physik.*, **1930**, 61, 126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293; **1931**, 38, 38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 23, 69.
- [7] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, **1964**, 136, B846.
- [8] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, 140, A1133.
- [9] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [10] Y. Zhao, N.E. Schultz, and D.G. Truhlar. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364-382
- [11] R. J. Cvetanovic', *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 376.
- [12] J.W. Ochterski, *Thermochemistry in Gaussain*, **2000**.
- [13] P. Atkins, Jade Paula, *chimie physique*, chap[16,17], De Boeck, 4^{ème} Edition , **2013**.
- [14] A. R. Leach, *Molecular Modelling Principles and Applications*, 2nd edition, Prentice-Hall ed. 2nd edition, **2001**.
- [15]] N. M. Laurendeau, *Statistical thermodynamics: fundamentals and applications*, Cambridge University Press, **2005**.
- [16] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, "Current status of Transition-State Theory", *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12771.
- [17] E. Wigner, "The transition state method", *Trans. Faraday Soc.*, **1938**, 34, 29-41.
- [18] K. J. Laidler, "Theories of chemical reaction rates", McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc., **1969**.
- [19] B. Nathalie. Thèse de doctorat. Université d'Evry-Val d'Essonne, **2003**.
- [20] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1486.
- [21] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117.
- [22] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2027.
- [23] R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, **1995**, 16, 1449.

- [24] S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics*, **1981**, 55, 117.
- [25] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, "Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model," *J. Comp. Chem.*, **2003**, 24, 669-81.
- [26] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, 113 , 6378.

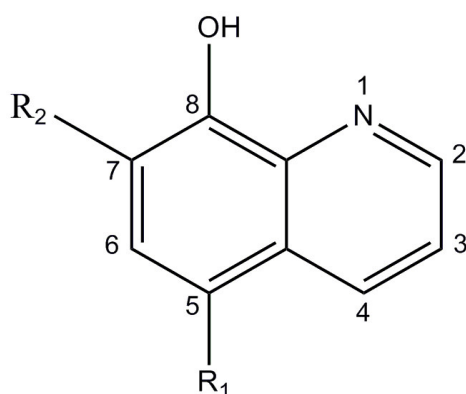
CHAPITRE III

*Etude Théorique de l'effet de substituant sur l'activité
antioxydante des dérivés du 8-hydroxyquinoléine en
phase gazeuse et dans les solvants polaires*

Introduction

Le 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) qui est un dérivé de la quinoléine possède plusieurs fonctionnalités. Il est utilisé comme agent antimicrobien, antioxydant, anti-inflammatoire et anti-neurodégénératif [1-3].

Les dérivés A, B, C et D du composé 8-HQ (*voir Schéma 1*) ont été synthétisés et testés avec succès pour l'activité antioxydante [4] en utilisant le DPPH (radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) [5]. Les résultats expérimentaux montrent que le composé D portant le groupement amino en position 5 présente une activité antioxydante élevée par rapport aux autres dérivés A-C et également par rapport à la molécule de référence qui est le α -tocophérol (Vitamine E).



Dérivés expérimentaux A-D

A: R ₁ = R ₂ = H	(IC ₅₀ =614.77 μ M)
B: R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H	(Inactif)
C: R ₁ = Cl, R ₂ = H	(IC ₅₀ =1050.67 μ M)
D: R ₁ = NH ₂ , R ₂ = H	(IC ₅₀ =8.71 μ M)

Dérivés conçus E-H

E: R ₁ = NH ₂ , R ₂ = CHO
F: R ₁ = NH ₂ , R ₂ = Me
G: R ₁ = NH ₂ , R ₂ = <i>t</i> -But
H: R ₁ = NH ₂ , R ₂ = NH ₂

Schéma 1: Les dérivés expérimentaux A-D et conçus E-H du 8-HQ

Plusieurs travaux cités dans la littérature [6-8] ont montré que l'activité antioxydante des composés phénoliques peut être augmentée par l'inclusion des substituants donneurs en positions *ortho* du groupement OH phénolique. Cet objectif peut être atteint en abaissant la valeur de la BDE (*Bond Dissociation Enthalpy*) en phase gazeuse et dans les solvants faiblement polaires ou la valeur de l'ETE (*Electron Transfer Enthalpy*) dans les solvants polaires.

Notre objectif dans ce travail est de rationaliser les résultats obtenus expérimentalement sur l'activité antioxydante des dérivés expérimentaux A-D (D>A>C>>B) du 8-HQ et d'essayer de concevoir de nouveaux dérivés E-H du 8-HQ plus puissants que les dérivés expérimentaux.

Dans la présente étude, l'atome H en position *ortho* du composé D (le meilleur antioxydant des dérivés expérimentaux A-D) est remplacé par un groupement électro-

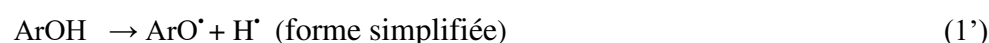
attracteur : composé E (R=CHO) et des groupements électro-donneurs: composé F (R=Me), composé G (R=t-Bu) et composé H (R=NH₂) (*voir schéma 1*).

Dans notre étude, trois mécanismes [9-19] ont été analysés à savoir :

- le mécanisme HAT (transfert de l'atome d'hydrogène)
 - le mécanisme SPLET (transfert séquentiel d'un électron suivi de la perte d'un proton).
 - le mécanisme SET-PT (transfert d'un seul électron suivi du transfert de protons)
- ont été étudiés en phase gazeuse et en solvants (méthanol et l'eau) afin de prédire le mécanisme préféré qui domine thermodynamiquement.

i. Mécanisme HAT:

Ce mécanisme consiste en une seule étape dans laquelle l'atome d'hydrogène est transféré en radical libre.



ii. Mécanisme SPLET:

Ce mécanisme comporte deux étapes. La première étape est la déprotonation de la molécule mère et la formation de l'anion ArO⁻. Dans la deuxième étape, l'anion formé perd un électron et conduit à la formation du radical phénoxy ArO[•].



iii. Mechanism SET-PT:

Ce mécanisme comporte aussi deux étapes. La première étape est caractérisée par le transfert d'un électron au radical libre, et la formation de radical cation ArOH^{•+}. Dans la deuxième étape, le radical cation est déprotoné et conduit à la formation du radical phénoxy ArO[•].



Ces trois mécanismes sont élucidés par le calcul des descripteurs thermochimiques, à savoir l'enthalpie de dissociation de la liaison (BDE), l'affinité protonique (PA), l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation du proton (PDE).

Ces quantités sont calculées en utilisant les équations. (4a-e):

$$\text{HAT: } \text{BDE} = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(\text{H}^{\bullet}) - H(\text{ArOH}) \quad (4a)$$

$$\text{SPLET: } \text{PA} = H(\text{ArO}^{-}) + H(\text{H}^{+}) - H(\text{ArOH}) \quad (\text{étape 1}) \quad (4b)$$

$$\text{ETE} = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(e^{-}) - H(\text{ArO}^{-}) \quad (\text{étape 2}) \quad (4c)$$

$$\text{SET-PT: } \text{IP} = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(e^{-}) - H(\text{ArOH}) \quad (\text{étape 1}) \quad (4d)$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(\text{H}^{+}) - H(\text{ArOH}^{\bullet+}) \quad (\text{étape 2}) \quad (4e)$$

H (S) dénote l'enthalpie du système S à la température de 298,15 K et la pression de 1 atm.

Tous les descripteurs sont calculés en utilisant la procédure adiabatique qui consiste à la relaxation de la géométrie après addition et/ou arrachement d'un électron ou d'un proton et les positions nucléaires peuvent être réorganisées. En d'autres termes, l'optimisation de la géométrie est systématiquement suivie d'un calcul de fréquences de vibration pour toutes les espèces neutres et chargées.

III.1. Méthodologie des calculs

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09 [20] et les structures moléculaires ont été visualisées avec le logiciel GaussView [21]. On note que la géométrie initiale du composé A correspond à la structure RX (ORTEP) obtenue expérimentalement à l'état cristallin [22]. Cette structure cristalline a été optimisée en phase gazeuse et en solution (méthanol et eau en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p). Le choix de cette fonctionnelle est justifié par ses bonnes performances pour l'optimisation de la géométrie et par la prédiction assez précise des enthalpies de réaction [14,23-29]. Les fréquences vibratoires harmoniques ont été calculées au même niveau de la théorie pour confirmer l'obtention des points stationnaires. Pour les systèmes à couches ouverte (radicaux et cations radicalaires), la méthode non restreinte UB3LYP / 6-311++G (d,p) a été utilisée. Les effets de solvants ont été considérés en utilisant le modèle C-PCM (*conductor polarized continuum model*) [30-31] caractérisé par une précision satisfaisante et un temps de calcul réduit [32-33].

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Etude structurale

La géométrie d'équilibre de la molécule neutre de 8-HQ (composé A) a été optimisée en phase gazeuse et dans des solvants polaires au niveau B3LYP / 6-311++G (d,p) et comparée avec les données expérimentales aux rayons X [22] (voir le **tableau 1**).

Les faibles écarts absolus entre les longueurs de liaisons calculées et expérimentales montrent que la méthode B3LYP/ 6-311++G(d,p) est un niveau de calcul adéquat pour l'optimisation de la géométrie des structures de type 8-HQ. La structure obtenue expérimentalement par les RX a été optimisée et la superposition atome par atome est donnée dans le **Schéma 2**.

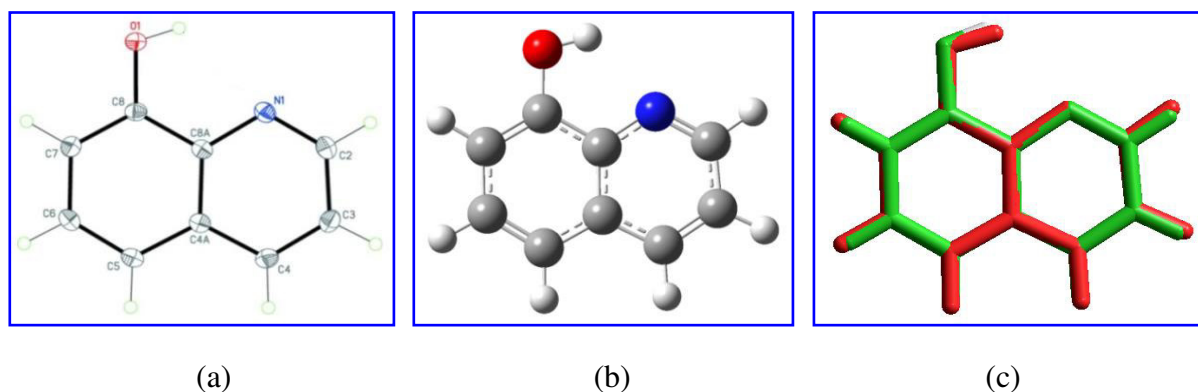


Schéma 2: (a) Structure de R-X; (b) Structure Optimisée en phase gazeuse; (c) Superposition atome-atome des deux structures (a) et (b) (RMS=0.107Å).

Tableau 1: Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour le composé A

	Exp.	B3LYP/6-31G(d)		
		Gaz	Méthanol	Eau
Longueurs de liaison(Å)				
O1 C8	1.357	1.356	1.357	1.357
N1 C2	1.321	1.320	1.320	1.319
N1 C8A	1.367	1.360	1.360	1.360
C2 C3	1.412	1.415	1.415	1.414
C3 C4	1.366	1.375	1.375	1.374
C4 C4A	1.415	1.417	1.418	1.418
C4A C5	1.414	1.418	1.419	1.419
C4A C8A	1.422	1.424	1.424	1.424
C5 C6	1.372	1.377	1.377	1.377
C6 C7	1.409	1.413	1.414	1.414
C7 C8	1.374	1.377	1.377	1.376
C8 C8A	1.425	1.428	1.427	1.427
Angles de liaison (°)				
C2 N1 C8A	117.2	118.1	118.0	117.9
N1 C2 C3	123.9	123.2	123.2	123.2
C4 C3 C2	119.1	119.1	119.2	119.2
C3 C4 C4A	119.5	119.7	119.6	119.6
C5 C4A C4	123.1	124.5	124.3	124.3
C5 C4A C8A	119.9	119.2	119.2	119.2
C4 C4A C8A	117.0	116.3	116.4	116.4
C6 C5 C4A	119.6	119.6	119.6	119.6
C5 C6 C7	121.2	121.8	121.6	121.6
C8 C7 C6	120.4	119.9	119.8	119.8
O1 C8 C7	119.2	121.5	121.4	121.4
O1 C8 C8A	120.7	118.6	118.5	118.5
C7 C8 C8A	120.1	120.0	120.1	120.1
N1 C8A C4A	123.2	123.6	123.5	123.5
N1 C8A C8	118.0	116.7	117.0	117.0
C4A C8A C8	118.8	119.7	119.6	119.6

^a Déviations absolues: 0.003 Å (gaz), 0.004 Å (méthanol), and 0.002 Å (eau)

^b Déviations absolues: 0.91° (gaz), 0.76° (méthanol), and 0.75° (eau)

III.2.2. Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de 8-HQ en phase gazeuse

- Les valeurs des descripteurs thermochimiques, définies dans les équations (4a-e), ont été calculés en utilisant la méthode B3LYP/ 6-311++G(d, p) et sont présentés dans le *tableau 2* pour les systèmes expérimentaux A-D et les dérivés conçus E-H.
- L'enthalpie en phase gazeuse de l'atome d'hydrogène H[•] a été calculée au même niveau de calcul et elle est égale à -313,69 kcal/mol (-0.499896 u.a).
- L'enthalpie du proton H⁺ en phase gazeuse a été calculée à l'aide des équations de thermodynamique statistique et est égale à (5/2)RT = 1,48 kcal/mol.
- La valeur de l'enthalpie, 0,752 kcal/mol (0.001198 u.a), de l'électron est prise de la littérature. On note que cette valeur a été estimée en phase gazeuse (vide) en utilisant la solution numérique des équations de la physique statistique de Fermi-Dirac [34].

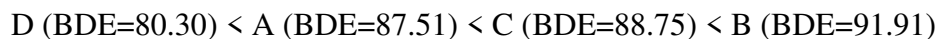
Tableau 2: Descripteurs thermochimiques pour les dérivés A-H en phase gazeuse.

Composé	HAT	SPLET		SET-PT	
	BDE	PA (étape 1)	ETE (étape 2)	IP (étape 1)	PDE (étape 2)
<i>Expérimentaux</i>					
A	87.51	348.16	55.27	181.13	222.31
B	91.91	325.36	82.47	196.50	211.33
C	88.75	342.47	62.20	180.82	223.85
D	80.30	351.56	44.67	158.56	237.66
<i>Conçus</i>					
E	82.26	338.58	59.60	165.76	232.42
F	78.87	351.88	42.90	155.11	239.68
G	78.84	349.89	44.86	153.48	241.28
H	73.07	351.93	37.06	148.53	240.46
<i>Référence</i>					
Phénol	82.90	346.59	52.23	192.91	205.91

Le tableau 2 indique que les valeurs BDE (mécanisme HAT) sont inférieures aux valeurs PA (étape 1 du mécanisme SPLET) et IP (étape 1 du mécanisme SET-PT). Par conséquent, le processus HAT est plus favorisé en phase gazeuse. Ceci est justifié par la facilité de

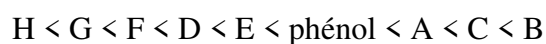
l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la molécule mère en phase gazeuse par rapport à sa déprotonation (étape 1 de SPLET) ou son ionisation (étape 1 de SET-PT).

Les valeurs de BDE pour les composés expérimentaux A-D sont classées dans l'ordre suivant:



Ce résultat montre que le composé D est prédit d'être un antioxydant plus puissant en phase gazeuse par rapport aux autres dérivés expérimentaux A-C et le système de référence (phénol).

La comparaison des valeurs de BDE des dérivés conçus E-H avec celle du composé expérimental D montre que la valeur de BDE est augmentée pour le composé E (R=CHO électro-attracteur) et elle est diminuée pour les composés F (R=Me), G (R=*t*-Bu) et H (R=NH₂), indiquant que la substitution dans les positions ortho par un groupement électro-donneur (GED) permet de réduire la valeur de BDE. Les valeurs de BDE calculées, données dans le **tableau 2**, permettent d'établir la classification du pouvoir antioxydant en phase gazeuse comme suit :

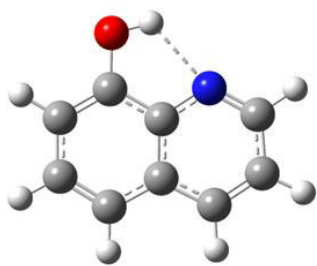


En conclusion, le composé H (R=NH₂) est prédit d'être le dérivé le plus antioxydant en phase gazeuse dans la série étudiée.

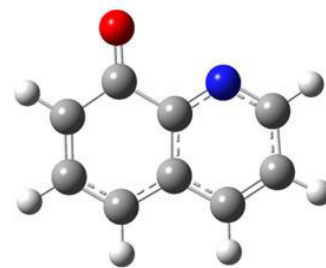
Les structures géométriques, en phase gazeuse des molécules mères ArOH et des radicaux ArO[•] des dérivés expérimentaux A-D et conçus E-H sont données dans les **figures 1-2** .

On note que les solvants (MeOH et eau) n'ont pas une grande influence sur les paramètres géométriques des composés étudiés (**voir Tableau 1**).

Composé A

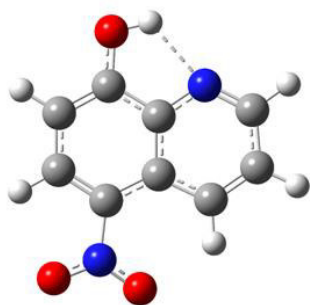


Neutre

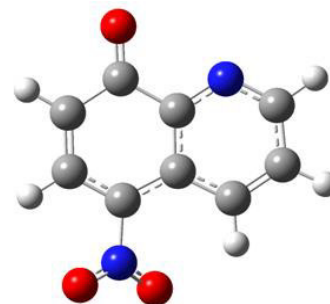


Radical

Composé B

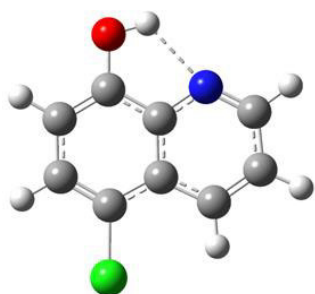


Neutre

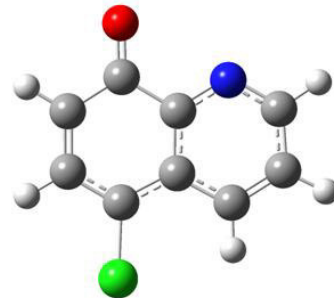


Radical

Composé C

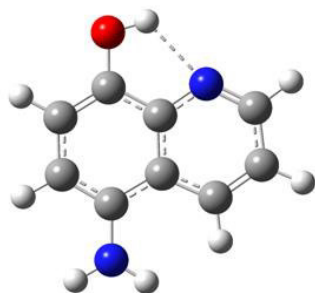


Neutre

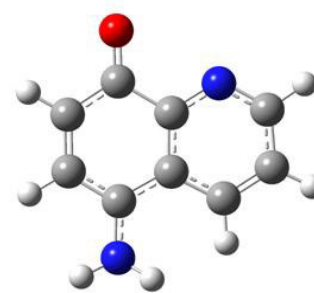


Radical

Composé D



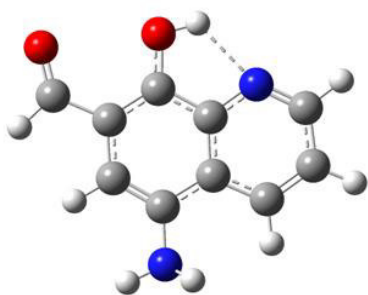
Neutre



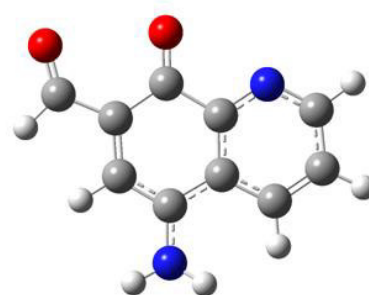
Radical

Figure 1 : Structures (systèmes neutres et radicaux) des composés expérimentaux A-D

Composé E

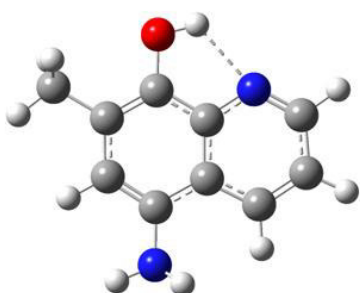


Neutre

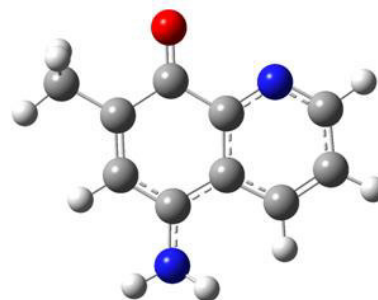


Radical

Composé F

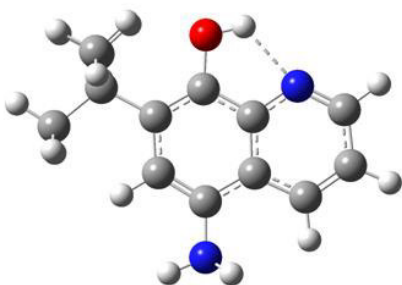


Neutre

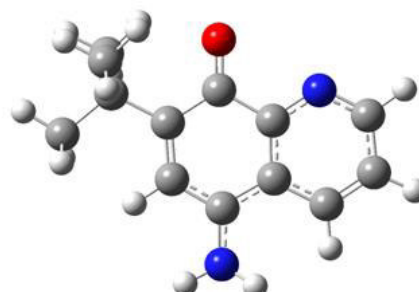


Radical

Composé G

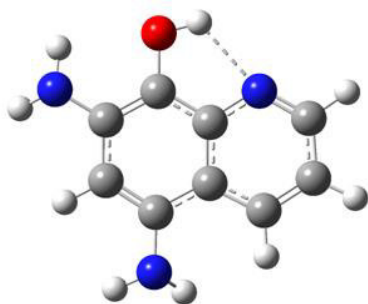


Neutre

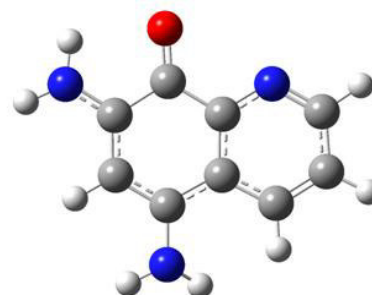


Radical

Composé H



Neutre



Radical

Figure 2 : Structures (systèmes neutres et radicaux) des composés conçus E-H

III.2.3. Evaluation de l'activité antioxydanté des dérivés 8-HQ dans le méthanol et l'eau

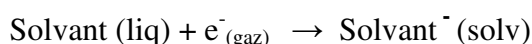
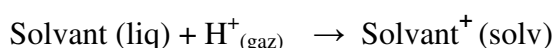
Les valeurs d'enthalpies standard de l'hydrogène H[•] dans le méthanol et dans l'eau, calculées au niveau de la théorie B3LYP / 6-311++G (d, p), sont -313,71kcal/mol (-0.499928 u.a) et -313,70 kcal/mol (-0.499912 u.a), respectivement.

Les enthalpies standard (T=298,15K, P=1atm) du proton H⁺ et de l'électron e⁻ dans le méthanol et l'eau sont estimées à l'aide des équations suivantes:

$$H(H^+)_{\text{solv}} = H(H^+)_{\text{gaz}} + \Delta H_{\text{solv}}(H^+) \quad (5a)$$

$$H(e^-)_{\text{solv}} = H(e^-)_{\text{gaz}} + \Delta H_{\text{solv}}(e^-) \quad (5b)$$

Etant donné que les enthalpies de solvation du proton et de l'électron dans le méthanol et dans l'eau ne sont pas disponibles dans la littérature, nous les avons estimés comme les variations d'enthalpie dans les processus suivants:



La particule (H⁺ ou e⁻) est attachée à une molécule du même solvant. Le solvant liquide est approché par le modèle CPCM (modèle implicite).

Les enthalpies et les enthalpies de solvation du proton et de l'électron, sont calculées au niveau B3LYP / 6-311++G (d, p) et sont présentées dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Enthalpies H et enthalpies de solvation ΔH_{solv} (en kcal / mol) de H⁺ et e⁻

Particule	Méthanol		Eau	
	H	ΔH_{solv}	H	ΔH_{solv}
H ⁺	-240.26	-241.74	-234.0	-235.45
e ⁻	-25.85	-26.60	-31.32	-32.08

Dans les tableaux 4a-b sont reportés les descripteurs thermochimiques calculés dans le méthanol et l'eau respectivement pour les mécanismes HAT, SPLET et SET-PT.

Tableau 4a : Descripteurs thermochimiques pour les dérivés A-H dans le méthanol.

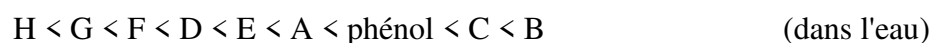
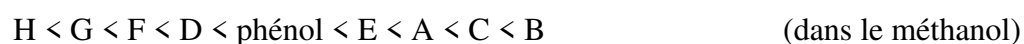
Composés	HAT	SPLET		SET-PT	
	BDE	PA (étape 1)	ETE (étape 2)	IP (étape 1)	PDE (étape 2)
<i>Expérimentaux</i>					
A	82.29	54.19	75.69	113.18	16.70
B	88.46	40.91	95.16	126.28	9.79
C	82.04	51.89	77.74	113.41	16.23
D	72.28	57.65	62.23	91.63	28.15
<i>Conçus</i>					
E	73.23	48.61	72.22	97.01	23.83
F	71.29	58.92	59.98	89.85	29.04
G	71.82	60.29	59.14	89.52	30.91
H	67.16	58.75	56.01	85.25	29.51
<i>Référence</i>					
Phénol	82.14	59.34	71.19	114.14	16.39

Tableau 4b : Descripteurs thermochimiques pour les dérivés A-H dans l'eau.

Composés	HAT	SPLET		SET-PT	
	BDE	PA (étape 1)	ETE (étape 2)	IP (étape 1)	PDE (étape 2)
<i>Expérimentaux</i>					
A	82.14	59.37	71.15	106.95	23.57
B	88.58	46.35	90.42	119.99	16.78
C	81.92	57.16	73.14	107.18	23.12
D	72.04	62.80	57.62	85.40	35.02
<i>Conçus</i>					
E	72.95	53.86	67.48	90.72	30.62
F	71.06	64.09	55.36	83.65	35.80
G	71.62	65.53	54.47	82.32	37.68
H	66.12	63.91	50.60	79.11	35.40
<i>Référence</i>					
Phénol	82.11	58.32	72.17	113.28	17.27

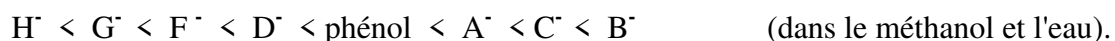
Les tableaux 4a-b montrent que les valeurs PA (étape 1 du mécanisme SPLET) dans les deux solvants (méthanol et eau) sont inférieures aux valeurs BDE (mécanisme HAT) et IP (étape 1 du mécanisme SET-PT) pour tous les dérivés A-H et également pour la molécule de référence (phénol), indiquant que le processus SPLET devrait être plus favorisé dans les milieux polaires (MeOH, eau).

C'est la deuxième étape qui conduit à la formation du radical final Aryloxy ArO^\bullet qui permet de classer le pouvoir antioxydant des dérivés A-H. Cette étape est caractérisée par le descripteur ETE. Les valeurs ETE calculées diminuent dans l'ordre suivant:



On remarque que la valeur ETE est augmentée pour le composé E (R=CHO) et elle est diminuée pour les composés F (R=Me), G (R=*t*-Bu) et H (R=NH₂). Par conséquent, les groupements électro-donneurs GED substitués en position *ortho* (dérivés F-H) est une bonne option pour réduire la valeur ETE et pour améliorer le pouvoir antioxydant du composé expérimental D (IC₅₀=614.77 μM), et le dérivé conçu H (R=NH₂) devrait être le meilleur antioxydant de la série A-H dans les solvants polaires.

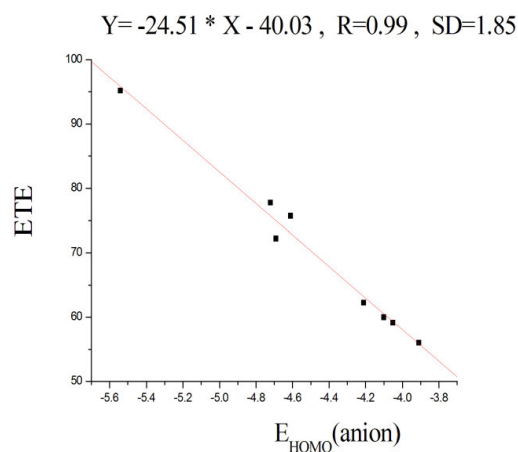
Il est fort intéressant de noter que le descripteur ETE, qui exprime l'enthalpie de transfert d'électrons de l'anion ArO^\bullet (*voir Eq. 2b*), peut être corrélé de manière appropriée avec l'énergie HOMO de l'anion, notée EHOMO (anion). En effet, un anion avec un niveau d'énergie HOMO élevé présente une meilleure propriété de donation d'électrons. En d'autres termes, les faibles valeurs du descripteur ETE correspondent à des valeurs élevées du descripteur EHOMO (anion) et vice-versa. Sur la base des résultats donnés dans le *tableau 5*, l'anion H^\bullet possède la valeur d'énergie HOMO la plus élevée, alors que l'anion B^\bullet possède la valeur la plus basse. Les valeurs calculées d'EHOMO (anion) décroissent dans l'ordre suivant:



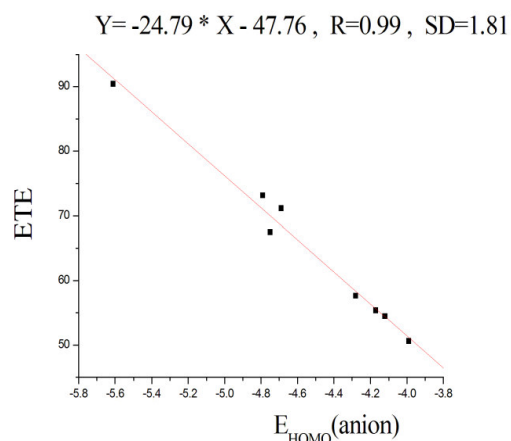
Ces résultats sont en bon accord avec les valeurs ETE calculées et une excellente corrélation linéaire entre ETE et EHOMO (anion) est obtenue (voir *Fig..2a-b*).

Tableau 5 : Les énergies HOMO (ev) des systèmes anioniques dans les solvants polaires.

Anion X ⁻	E _{HOMO} (anion)	
	Méthanol	Eau
<i>Expérimentaux</i>		
A ⁻	-4.61	-4.69
B ⁻	-5.54	-5.61
C ⁻	-4.72	-4.79
D ⁻	-4.21	-4.28
<i>Conçus</i>		
E ⁻	-4.69	-4.75
F ⁻	-4.10	-4.17
G ⁻	-4.05	-4.12
H ⁻	-3.91	-3.99
<i>Référence</i>		
Phénol ⁻	-4.65	-4.73



(a)



(b)

Figure 3: Corrélations linéaires entre les valeurs ETE (en kcal/mol) et EHOMO (anion) en eV (a) dans le méthanol et (b) dans l'eau.

Les densités HOMO des systèmes anioniques A-H sont représentées dans la *Figure 4*. Il est intéressant de noter que cette densité est concentrée sur les cycles aromatiques et également sur l'atome d'oxygène de l'anion ArO^- . Les énergies HOMO sont influencées par les effets des substituants en position ortho les valeurs sont comprises entre -5.54 eV (anion B^-) et -3.91 eV (anion H^-).

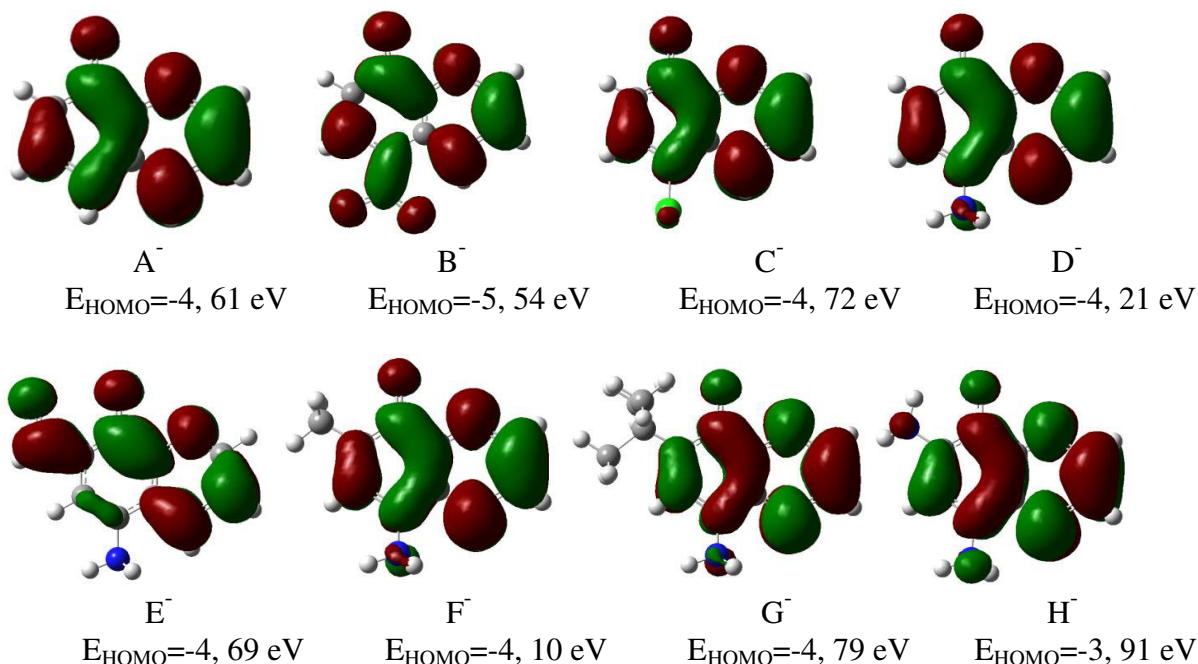


Figure 4: Densités et énergies HOMO des systèmes anioniques dans le méthanol.

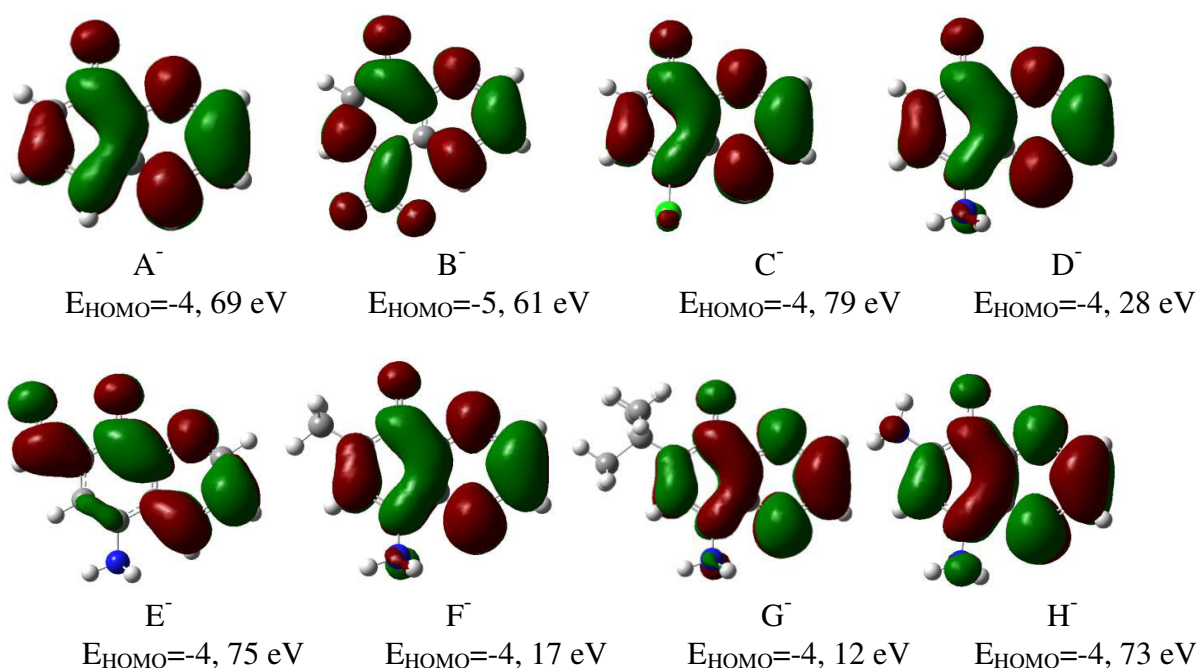


Figure 5: Densités et énergies HOMO des systèmes anioniques dans l'eau.

Les distributions des densités de spin dans les radicaux ArO[•]

La distribution de densité de spin est un paramètre fiable qui fournit une meilleure représentation de la stabilité d'un radical. En effet, on peut prévoir que le radical ArO[•] sera plus stable si la densité de spin n'est pas fortement concentrée sur l'atome d'oxygène mais plutôt délocalisée sur l'ensemble de la molécule.

Comme on peut le voir sur la *Figure 6a*, les densités de spin atomiques en phase gazeuse sur l'atome d'oxygène des dérivés A-H sont comprises entre 0,21 et 0,32, indiquant que la densité totale des spins est délocalisée sur les différents atomes des systèmes. Par conséquent, les radicaux aryloxy formés ArO[•] devraient être stables et les molécules mères correspondantes devraient être de puissants antioxydants.

La faible valeur de la densité de spin sur l'atome d'oxygène du dérivé E (R=CHO), 0,23, est justifiée par la conjugaison de la liaison π du groupement carbonyle avec le cycle aromatique. De même, pour le composé H (R=NH₂), la conjugaison du doublet libre d'azote du groupement amino avec le cycle aromatique explique la grande délocalisation et la faible valeur de densité de spin de l'atome d'oxygène (0,21). On note que les densités de spin calculées dans les solvants polaires (MeOH, eau) suivent les mêmes tendances (voir *Figures.6b-c*). Les distributions de densité de spin dans les ROS HO[•] et HOO[•] dans les 3 milieux (gaz, MeOH, eau) sont données dans le Tableau 6.

Les valeurs des densités de spin dans les ROS HO[•] et HOO[•] et DPPH dans les 3 milieux (gaz, MeOH, eau) sont données dans le *tableau 6*. Les valeurs élevées montrent clairement la grande réactivité des deux espèces et que le radical HO[•] est plus réactif que le radical HOO[•]. La faible valeur de la densité de spin sur l'atome N du DPPH justifie sa grande stabilité.

Tableau 6 : Valeurs des densités de spin dans les ROS HO[•] et HOO[•] dans les 3 milieux

ROS		Gaz	Méthanol	Eau
•OH	O	1.022	1.022	1.022
	H	-0.022	-0.022	-0.022
•OOH	O	0.741	0.718	0.718
	O	0.269	0.292	0.292
	H	-0.010	-0.010	-0.010
DPPH	N	0.363	0.262	0.316

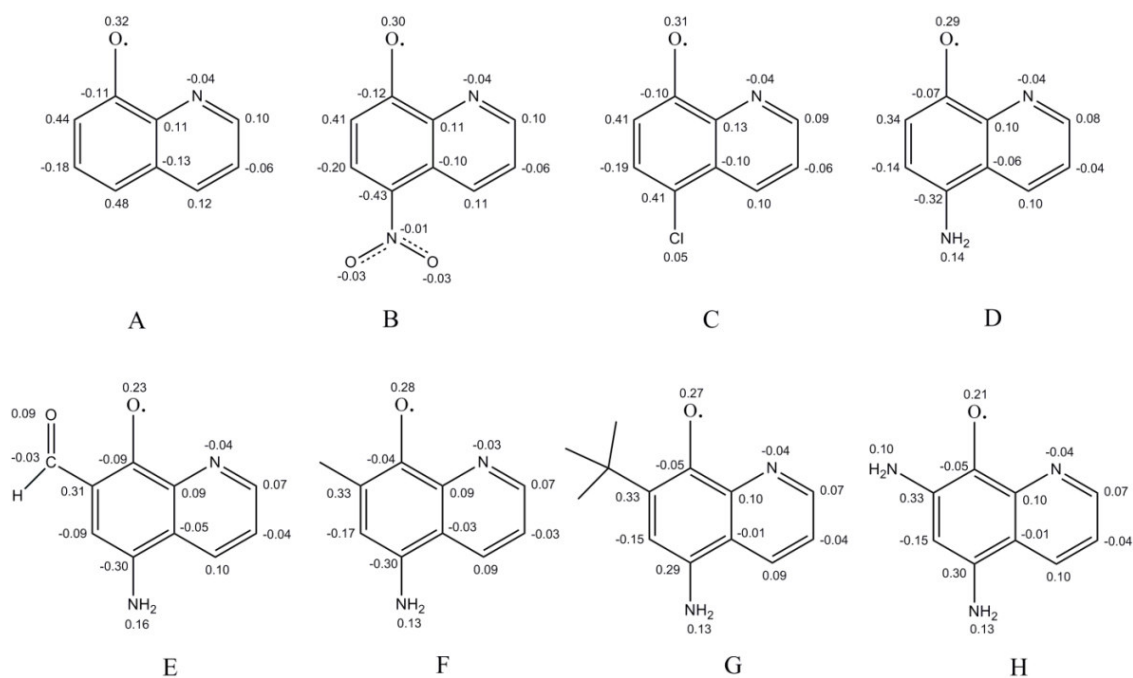


Figure 6a: Les distributions de densité de spin dans les radicaux ArO• en phase gazeuse.

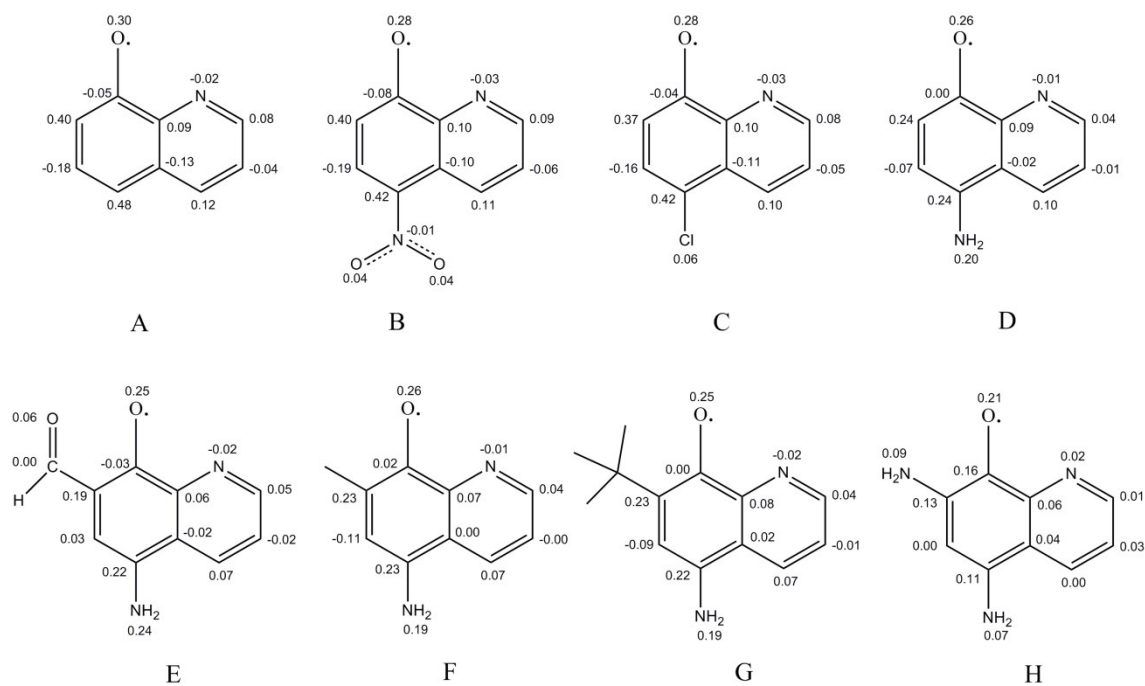


Figure 6b: Les distributions de densité de spin dans les radicaux ArO• dans le méthanol.

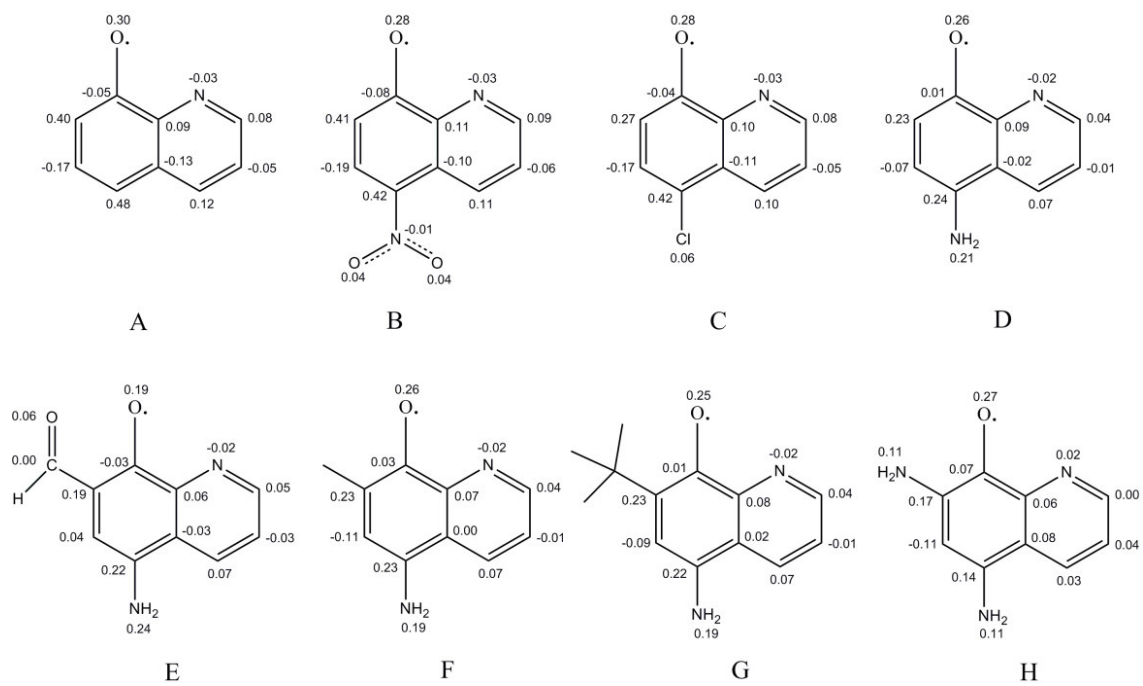


Figure 6c: Les distributions de densité de spin dans les radicaux ArO• dans l'eau.

Conclusion

Les propriétés antioxydantes des composés expérimentaux A-D et conçus E-H des dérivés du 8-hydroxyquinoléine ont été étudiées en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p).

Les valeurs numériques des descripteurs thermochimiques caractérisant cette activité ont été calculées en phase gazeuse et dans les solvants polaires (MeOH, eau) afin de mettre en évidence le mécanisme le plus probable impliqué dans le processus de piégeage radicalaire des composés étudiés.

Les calculs effectués en phase gazeuse ont mis en évidence la préférence du mécanisme HAT et le classement suivant du pouvoir antioxydant a été obtenu.



Par contre, les calculs effectués dans les solvants polaires indiquent la préférence du mécanisme SPLET et le même classement a été obtenu.



En conclusion, le dérivé conçu H ($R=NH_2$) est supposé être un puissant piègeur des radicaux libres par rapport aux autres dérivés A-G dans les milieux apolaire (phase gazeuse) et polaires (MeOH, eau) et il mérite une investigation *in vitro* comme un dérivé à grande capacité antioxydante.

Références

- [1] J. Kos, I. Zadrazilova, E. Nevin, M. Soral, T. Gonec, P. Kollar, M. Oravec, A. Coffey, J. O'Mahony, T. Liptaj, K. Kralova, J. Jampilek. *Bioorg. Mid. Chem.* **2015**, 23, 4188.
- [2] V. Prachayasittikul, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul. *J. Drug Des. Dev. Ther.* **2013**, 7, 1157–1178.
- [3] W. Chan On, N. T. B. Huyen, N. Songtawee, W. Suwanjang, S. Prachayasittikul, V. Prachayasittikul. *J. Drug Des. Dev. Ther.* **2015**, 9, 2033–2047.
- [4] R. Cherdtrakulkiat, S.b. Boonpangrak, N. Sinthupoom, , S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul. *J. Biochem. Biophy. Rep.* **2016**, 6, 135–141.
- [5] R. Cherdtrakulkiat, S. Boonpangrak, R. Pingaew, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul. *J. App. Pharm. Sci.* **2015**, 5, 046-050.
- [6] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio. *J. A.C.S.* **2001**, 123, 1173-1183.
- [7] M. Najafi, M. Zahedi, E. Klein. *J.Comput.Theor.Chem.* **2011**, 978, 16–28.
- [8] A. T. E. Ardjani, S. M. Mekelleche. *J. Mol. Mod.* **2016**, 22, 302.
- [9] J.S. Wright, D. J. Carpenter, D. J. McKay, K. U. Ingold. *J. American Chem. Soc.* **1997**, 119, 4245-4252.
- [10] L. Estevez, R.A. Mosquera. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 12, 10614–10623.
- [11] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Velez, A. Gil, R. Notario, *J. Mol. Struct.Theochem.* **2008**, 877, 1–6.
- [12] C. Iuga, J. Raúl Alvarez-Idaboy, N. Russo. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3868–3877.
- [13] M.E. Alberto, N. Russo, A. Grand. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 4642.
- [14] G. Mazzone, M. Toscano, N. Russo. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 9650–9657.
- [15] M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano. *Food Chemistry*, **2011**, 125, 288–306.
- [16] G. Mazzone, A. Galan, J. Raú l Alvarez-Idaboy, N. Russo. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, 56, 662–670.
- [17] J.J. Guardia, M. Moral, J. M. Granadino-Roldán, A. Garzón. *Computational & Theoretical Chemistry*, **2015**, 15, 271-444.
- [18] T. Marino, A. Galano, N. Russo. *J. Phys. Chem. B.* **2014**.
- [19] J. Lengyel, J. Rimarcik, A. Vaganek, E. Klein. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 10895.

- [20] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G.W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [21] M.J. Frisch, A.B. Nielsm, A.J. Holder. Gaussview User Manual Gaussian, Pittsburgh, **2008**.
- [22] R. Castañeda, S. A. Antal, S. Draguta, T.V. Timofeeva, and V. N. Khurstalev. *J. Acta Cryst. E*, **2014**, 70, 924–925.
- [23] M. Toscano, N. Russo. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, 1077-119.
- [24] M. Leopoldini, I. Prieto Pitarch, N. Russo, M. Toscano. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 92.
- [25] M. Leopoldini, N. Russo, S. Chiodo, M. Toscano. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 6343.
- [26] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 4916.
- [27] G. Mazzone, N. Malaj, N. Russo, M. Toscano. *Food Chem.* **2013**, 141, 2017.
- [28] G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, N. Russo, M. Toscano. *RSC Adv.* **2015**, 5, 565.
- [29] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano. *Theor. Chem. Acc.* **2004**, 111, 210.
- [30] M. Guerra, G. R. Amorati, G.F. Pedulli. *J. Org.Chem.* **2004**, 69, 5460.
- [31] E. Klein, V. Lukes. *J. Chem. Phys.* **2006**, 330, 515–525.
- [32] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi. *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117–129.
- [33] J.L. Pascual–Ahuir, E. Silla, J. Tomasi, R. Bonaccorsi. *J. Comput. Chem.* **1987**, 8, 778–787.
- [34] J.E. Bartmess. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 6420–6424.

CHAPITRE IV

Etude cinétique et mécanistique des réactions de piégeage des radicaux libres du 5-tert-butylbenzène-1,2,3-triol et 3,5-di-tert-butylbenzène-1,2-diol avec le radical OOH

Introduction

Les espèces réactives d'oxygène (ROS) sont un terme général utilisé par les biologistes pour se référer à des radicaux centrés sur l'oxygène, tels que le superoxyde (O_2^{\bullet}) et le radical hydroxyle ($\bullet OH$), ainsi que certains dérivés non radicaux de O_2 tels que l'hydrogène peroxyde (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2) et les hypohalites (Ex., Acide hypochloreux ($HOCl$)) [1-2]. Les dérivés organiques de l'oxygène excité tels que les radicaux alcoylés (RO^{\bullet}), les radicaux peroxyés (ROO^{\bullet}) sont également des exemples importants des ROS qui peuvent altérer sérieusement les structures cellulaires telles que les lipides, les protéines et l'ADN [3-4]. Ainsi, ce phénomène est fortement impliqué dans le processus de vieillissement naturel, des troubles cardiovasculaires, neurodégénératifs, diabète, maladie d'Alzheimer et cancer [5-6].

Les antioxydants sont des substances qui empêchent la formation des radicaux libres dans les cellules. Un processus d'appariement des antioxydants et des radicaux libres le rend moins nocif. Les cycles aromatiques tels que les composés phénoliques ou les polyphénols sont les produits naturels antioxydants les plus courants [7-8], en raison de leur forte demande dans plusieurs applications médicales, pharmaceutiques et commerciales. Les antioxydants biologiques et naturels sont également obtenus par synthèse chimique. On note que la liste des antioxydants synthétiques augmente de jour en jour [9]. Trolox (un analogue soluble dans l'eau de α -tocopherol noté α -T), l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT) sont des exemples d'antioxydants commerciaux synthétisés [10-11].

Notre objectif de cette partie est d'explorer les aspects thermodynamique et cinétique de l'activité antioxydante du composé synthétisé (système A). Pour cela, nous avons choisi le radical hydroperoxyl (HOO^{\bullet}) en raison de sa réactivité modérée, considérée comme une caractéristique attrayante pour l'étude des tendances des activités antioxydantes [13-14]. En outre, ce radical joue un rôle central dans la médiation des effets secondaires toxiques de la respiration aérobie, en raison de sa haute réactivité avec les biomolécules et il a été établi que les constantes de vitesse correspondant aux dommages causés par HOO^{\bullet} aux acides gras polyinsaturés sont dans l'intervalle $[1,18 \times 10^3 - 3,05 \times 10^3] M^{-1}.s^{-1}$ [15]. Cette valeur a été proposée comme un seuil pour identifier les composés qui devraient être efficaces pour retarder la dégradation oxydante des lipides [16].

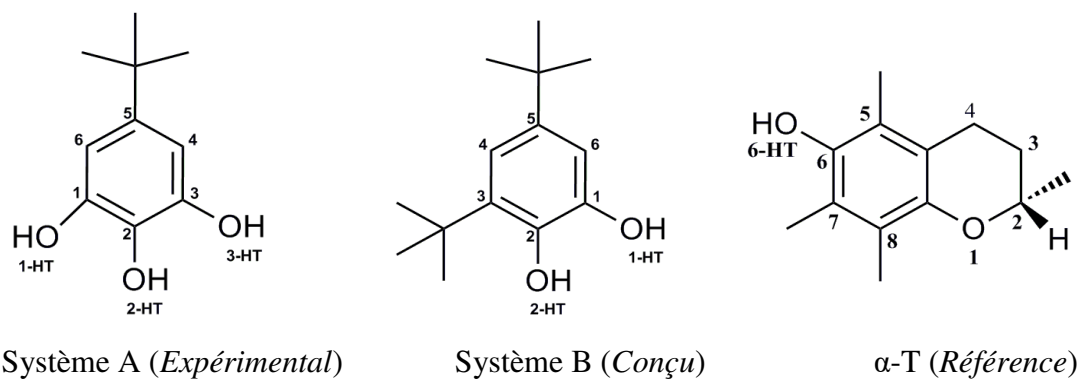


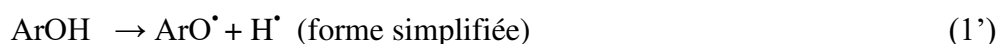
Schéma 1: Les structures chimiques des systèmes A, B et α-Tocophérol.

Les réactions entre les composés phénoliques ou les polyphénols avec les ROS tels que l'hydroperoxyl (HOO^\bullet) dans les milieux lipidiques (faiblement polaires) se déroulent selon l'un des trois mécanismes principaux suivants:

- Le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène / transfert d'électrons couplé au proton (HAT / PCET) [17].
- Le mécanisme de transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT) [18].
- La formation des adduits radicalaire (RAF) [19].

1. Mécanismes HAT / PCET:

Dans le mécanisme HAT, on suppose que le proton et l'électron migrent dans la même orbitale moléculaire, alors qu'ils peuvent être transférés dans des orbitales moléculaires distinctes dans le cas du mécanisme PCET. Néanmoins, les mécanismes HAT et PCET mènent aux mêmes produits finaux.



2. Mécanisme SET-PT:

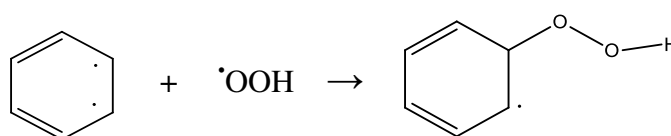
Ce mécanisme comporte deux étapes. La première étape est caractérisée par le transfert d'un électron au radical libre, et la formation de radical cation $\text{ArOH}^{+\bullet}$. Dans la deuxième étape, la déprotonation du radical cation conduit à la formation du radical phénoxy ArO^\bullet .



On note que les mécanismes HAT et SET-PT sont caractérisés par la même valeur $\Delta_r G$ puisque les réactifs initiaux et les produits finaux sont identiques.

3. Mécanisme RAF:

Ce mécanisme correspond à l'addition du radical HOO^\bullet à la double liaison carbone-carbone de cycle aromatique donnant à la formation d'un produit d'addition radicalaire.



Les énergies libres de Gibbs ΔG_r pour ces trois mécanismes sont calculées en utilisant les équations. (4a-d):

$$\text{HAT: } \Delta G_r^{\text{HAT}} = [G(\text{ArO}^\bullet) + G(\text{HOOH})] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}^\bullet)] \quad (4a)$$

$$\text{SET-PT: } \Delta G_r^{\text{SET-PT}} = \Delta G_r^{\text{SET}} + \Delta G_r^{\text{PT}}$$

Où:

$$\Delta G_r^{\text{SET}} = [G(\text{ArOH}^{*\bullet}) + G(\text{HOO}^-)] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}^\bullet)] \quad (4b)$$

$$\Delta G_r^{\text{PT}} = [G(\text{ArO}^\bullet) + G(\text{HOOH})] - [G(\text{ArOH}^{*\bullet}) + G(\text{HOO}^-)] \quad (4c)$$

$$\text{RAF: } \Delta G_r^{\text{RAF}} = [G(\text{ArOH-OOH}^\bullet)] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}^\bullet)] \quad (4d)$$

IV.1. Méthodologie des calculs

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09 [20] au niveau M05-2X [21] en combinaison avec la base standard 6-31+G(d,p). Le choix de cette fonctionnelle DFT est justifié par sa fiabilité pour le calcul des énergies de réaction et d'activation relatives aux systèmes radicalaires [22]. Les minima locaux des points stationnaires ont été vérifiés par les minimums absolus (absence des fréquences imaginaires) et les états de transition (TS) ont été identifiés par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. Les calculs des coordonnées intrinsèques (IRC) ont été effectués pour connecter le TS avec les points stationnaires (réactifs et produits). Le solvant toluène ($\epsilon=2,37$) a été utilisé pour approcher le milieu lipidique comme continuum diélectrique. Le modèle implicite SMD (*Solvation Model based on Density*) a été choisi pour les calculs dans le solvant en raison de son applicabilité aux solutés chargés et non chargés [23]. Les constantes de vitesse (k) ont été calculées à l'aide de la formule dérivée de la thermodynamique et la théorie d'état de transition classique (TST) [24] et corrigées par l'inclusion du coefficient de transmission $\chi(T)$ en utilisant la formule de Wigner [25]:

$$k_{\text{TST/W}} = \chi(T) k_{\text{TST}} \quad (4a)$$

Où :

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h |\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \quad (4b)$$

ω^\ddagger est la fréquence imaginaire correspondant à l'état de transition TS

k_B est la constante de Boltzmann,

h est la constante de Planck

T est la température absolue.

IV.2. Résultats et discussion**IV.2.1. Étude thermochimique**

Les énergies libres de réaction de Gibbs ΔG_r , calculées au niveau de la théorie M05-2X/6-31+G (d,p) pour les mécanismes HAT, SET-PT et RAF sont données dans le **tableau 1**. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et dans le toluène. Pour les mécanismes HAT et SET-PT, les positions 1-HT, 2-HT, 3-HT, 6-HT ont été considérées (*voir schéma 1*). Pour le mécanisme RAF, toutes les possibilités de l'addition du radical HOO^\bullet sur les carbones sp^2 du cycle aromatique sont étudiées.

Tableau 1: Les énergies libres de réaction (kcal.mol^{-1}) en phase gazeuse et dans le toluène

	Système A		Système B		α -T (Référence)	
	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène
HAT						
1-HT	5.17	1.43	3.01	1.28	–	–
2-HT	-3.07	-6.21	-10.77	-10.62	–	–
3-HT	-2.15	-3.42	–	–	–	–
6-HT	–	–	–	–	-7.07	-10.34
SET-PT						
<i>SET</i>	157.79	94.69	150.73	90.48	138.87	77.43
<i>PT</i>						
1-HT	-152.61	-93.27	-147.71	-89.20	–	–
2-HT	-160.86	-100.90	-161.49	-101.20	–	–
3-HT	-159.94	-98.11	–	–	–	–
6-HT	–	–	–	–	-145.95	-87.77
RAF						
1	22.11	23.32	20.97	22.65	15.45	17.48
2	18.61	19.62	19.15	22.59	10.03	11.20
3	16.73	17.27	16.42	19.97	8.74	10.68
4	14.92	15.42	11.12	14.68	10.66	12.09
5	15.26	15.67	13.61	15.40	–	–
6	16.70	18.42	17.04	20.37	–	–

Il s'avère que, pour le mécanisme SET-PT, la première étape (SET) est endergonique ($\Delta G_r > 0$) tandis que la deuxième étape (PT) est exergonique ($\Delta G_r < 0$) et elle peut se produire spontanément. Cela signifie que la première étape SET est l'étape qui limite la réaction et constitue donc l'étape cruciale de la réaction globale. Cependant, les valeurs ΔG_r de l'étape SET du mécanisme SET-PT sont considérablement supérieures à celles du mécanisme HAT. Par conséquent, le mécanisme SET-PT est thermodynamiquement défavorisé en phase gazeuse et dans le toluène.

Pour le mécanisme RAF, les valeurs ΔG_r pour les six positions sont également supérieures à celles du mécanisme HAT, ce qui indique que ce processus est également défavorisé en phase gazeuse et dans le toluène.

Pour le mécanisme HAT, en comparant avec les positions 1-HT et 3-HT, la position 2-HT correspond à la valeur de ΔG_r la plus basse pour les deux systèmes A et B. En conséquence, l'abstraction de l'atome H de la position 2-HT via le mécanisme HAT est, thermodynamiquement, la plus favorisée en comparant avec les autres chemins réactionnels HAT, SET-PT et RAF.

Dans le mécanisme HAT, la rupture de la liaison O-H est homolytique et la capacité de ce mécanisme est essentiellement gouvernée par le paramètre physicochimique de l'enthalpie de la liaison dissociée (BDE). On note que la BDE est un paramètre intrinsèque qui aide à estimer la capacité du composé à perdre un atome d'hydrogène.

Les valeurs de la BDE ont été calculées pour chaque groupement OH en tant que différence entre les enthalpies des produits [$\text{ArO}^\bullet + \text{H}^\bullet$] et l'enthalpie du réactif ArOH. Les valeurs d'enthalpie de l'atome d'hydrogène $\text{H}(\text{H}^\bullet)$ en phase gazeuse et dans le toluène, calculées avec la méthode M05-2X/6-31+G (d, p), sont -310,96 et -310,69 kcal/mol respectivement. Les valeurs BDE correspondant aux positions 1-HT, 2-HT, 3-HT des systèmes A et B et la position 6-HT du α -Tocophérol sont données dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Les valeurs BDE calculées (kcal.mol^{-1}), à M05-2X / 6-31+G (d,p) en phase gazeuse et en toluène.

	Système A		Système B		α -T (Référence)	
	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène
HAT						
1-HT	87.68	86.42	87.51	85.78	–	–
2-HT	79.84	78.75	73.12	73.90	–	–
3-HT	80.77	81.08	–	–		
6-HT	–	–	–	–	77.34	76.70

Le tableau 2 montre que, pour les systèmes A et B, les valeurs BDE correspondant à la position 2-HT sont inférieures à celles des positions 1-HT et 3-HT en phase gazeuse et dans le toluène, ce qui indique que l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la position 2-HT est plus facile par rapport aux autres positions. La comparaison entre les BDE des systèmes A-B et celle de α -T permet d'établir l'ordre suivant:

$$\text{BDE (B)} < \text{BDE } (\alpha\text{-T}) < \text{BDE (A)} \text{ (en phase gazeuse et dans le toluène)}$$

En se basant sur les valeurs de la BDE, on peut conclure que le pouvoir antioxydant des systèmes A, B et α -T augmente dans l'ordre suivant: **A** < **α -T** < **B**, indiquant que le dérivé conçu **B** est prédit d'être un antioxydant plus puissant que le composé synthétisé **A** et le système de référence **α -T**. Les résultats obtenus en phase gazeuse et dans le toluène suivent la même tendance.

IV.2.2. Distributions de densité de spin

Les distributions des densités de spin sur les atomes d'une molécule constituent une représentation adéquate de la réactivité d'un système radicalaire. Les densités de spin calculées sur l'atome d'oxygène des radicaux phénoxy ArO^\bullet des systèmes A, B et α -T sont données dans le *tableau 3*. Les distributions des densités de spin sur les radicaux ArO^\bullet en phase gazeuse et dans le toluène sont représentées dans la *figure 1*.

Tableau 3 : Distribution de densité de spin sur l'atome d'oxygène d' ArO^\bullet en phase gazeuse et en toluène.

	Radical A	Radical B	Radical α -T
Gaz	0.368	0.322	0.354
Toluène	0.357	0.316	0.338

Le tableau 3 indique que la densité de spin sur l'atome d'oxygène du radical B est inférieure à celle des radicaux A et α -T en phase gazeuse et en toluène. Cela signifie que le radical B devrait être moins réactif dans les réactions radicalaires en comparant avec les deux autres systèmes radicalaires.

Par conséquent, le composé conçu B est prédit d'être un antioxydant plus puissant que le composé expérimental A et le système de référence α -Tocophérol.

Comme le montre les *Figures 1-2*, la densité de spin dans les trois radicaux phénoxy (ArO^\bullet), calculées en phase gazeuse et dans le toluène, n'est pas concentrée sur l'atome d'oxygène mais délocalisée sur toute la molécule.

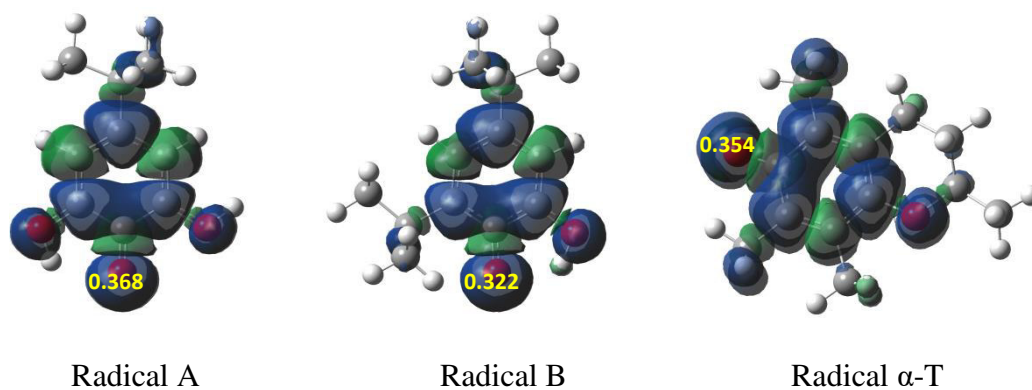


Figure 1: Les distributions des densités de spin en phase gazeuse.

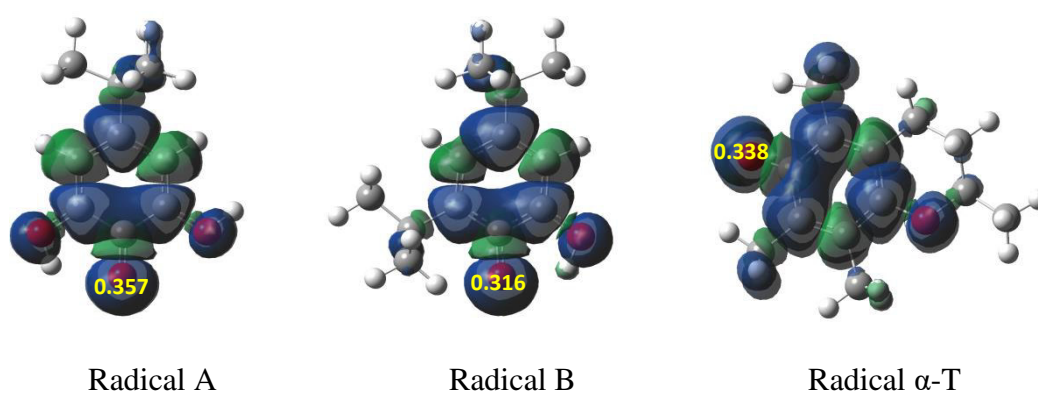


Figure 2: Les distributions des densités de spin dans le toluène.

IV.2.3. Indices de Fukui

Les indices locaux de Fukui radicalaires, notés $f^0(r)$, sont largement utilisés pour prédire les sites préférés pour les attaques radicalaires.

En utilisant l'approximation des différences finies, cet indice est exprimé par la formule suivante:

$$f^0(r) = 1/2 [q_{N+1}(r) - q_{N-1}(r)]$$

$q_{N-1}(r)$: population électronique totale de l'atome r dans le système cationique (N-1 électrons)

$q_{N+1}(r)$: population électronique totale de l'atome r dans le système anionique (N+1 électrons)

Le système cationique correspond à l'abstraction d'un seul électron de la HOMO de la molécule neutre. Par contre, le système anionique correspond à l'ajout d'un seul électron de la LUMO de la molécule neutre.

Dans le tableau 4, nous avons reporté les valeurs des indices de Fukui radicalaires calculés pour l'atome d'oxygène des radicaux ArO[•] en phase gazeuse et dans le toluène en utilisant les analyses de population Milliken (MPA), naturelle (NPA) et électrostatique (MK).

Il s'avère que les valeurs les plus faibles correspondent au système radicalaire B. Cela indique que ce système est le moins réactif dans les réactions radicalaires en comparant avec les radicaux des systèmes A et α -T.

Tableau 4 : Les indices de Fukui calculés pour l'atome d'oxygène des radicaux ArO[•].

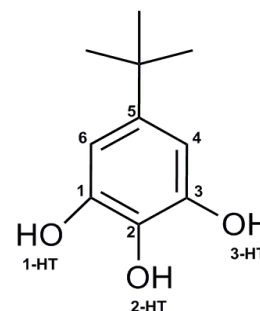
	MPA		NPA		MK	
	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène	Gaz	Toluène
Radical A	0.210	0.238	0.221	0.222	0.237	0.217
Radical B	0.190	0.195	0.205	0.203	0.215	0.210
Radical α -T	0.205	0.210	0.208	0.204	0.194	0.192

IV.2.4. Étude cinétique

Pour l'étude cinétique, nous n'avons considéré que les mécanismes de réaction exergoniques (c'est-à-dire le mécanisme HAT). En effet, même si les mécanismes endergoniques (SET-PT et RAF) peuvent avoir lieu avec un taux significatif, ils seraient **réversibles** et les produits formés ne seront pas observés expérimentalement [26].

IV.2.4.1. Étude cinétique du composé A avec le radical hydroperoxyl HOO[•] en phase gazeuse et dans le toluène

L'étude thermochimique (*voir Tableau 1*) montre que le mécanisme 1-HT correspondant à l'abstraction de l'atome H de la position 1 est défavorisé thermodynamiquement car le processus est endergonique ($\Delta G_r > 0$). Pour cette raison, l'étude cinétique ne sera considérée que pour les positions 2 et 3 c'est-à-dire les mécanismes exergoniques 2-HT et 3-HT ($\Delta G_r < 0$).



a/Géométries des réactifs, produits et états de transition

- Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse (R-A-2HT-g, R-A-3HT-g, HOO-g) et dans le toluène (R-A-2HT-t, R-A-3HT-t, HOO-t) sont données dans *fig. 3*
 - Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse (P-A-2HT-g, P-A-3HT-g, HOOH-g) et dans le toluène (P-A-2HT-t, P-A-3HT-t, HOOH-t) sont données dans *fig. 4*
 - Les géométries optimisées des TSs en phase gazeuse (TS-A-2HT-g, TS-A-3HT-g) et dans le toluène (TS-A-2HT-t, TS-A-3HT-t) sont données dans *fig. 5*
 - Les courbes IRC (coordonnée de réaction intrinsèque) pour les 4 TS sont données dans *fig. 6*
- La comparaison des géométries des réactifs entre la phase gazeuse et le toluène montre que l'effet de toluène qui est un solvant très faiblement polaire ($\epsilon=2,37$) sur les longueurs de liaison OH phénolique du système A et sur la liaison O-O du radical HOO[•] est négligeable (*voir fig. 3*).
 - La comparaison des géométries des produits entre la phase gazeuse et le toluène montre que l'effet de toluène sur les longueurs de liaison C-O phénolique du système A et sur les liaisons O-O et O-H de la molécule HOOH est négligeable (*voir fig. 4*).
 - Dans les deux états de transitions en phase gazeuse (TS-A-2HT-g) et dans le toluène (TS-A-2HT-t), le radical HOO[•] est situé dans une orientation perpendiculaire aux réactifs.

Les deux TSs impliquant le radical HOO^\bullet montrent des géométries proches des réactifs. La longueur de la liaison $\text{O}\cdots\text{H}$ rompue est de l'ordre de 1,06 Å (phase gazeuse) et 1,08 Å (toluène), alors que la liaison $\text{H}\cdots\text{O}$ formée est significativement plus longue et elle est de l'ordre de 1,34 Å (phase gazeuse) et 1,37 Å (toluène).

- Dans les deux états de transitions en phase gazeuse (TS-A-3HT-g) et dans le toluène (TS-A-2HT-t), le radical HOO^\bullet est également situé dans une orientation perpendiculaire aux réactifs. La longueur de la liaison $\text{O}\cdots\text{H}$ rompue est de l'ordre de 1,12 Å (phase gazeuse) et 1,11 Å (toluène) alors que la liaison $\text{H}\cdots\text{O}$ formée est plus longue et elle est de l'ordre 1,26 Å (phase gazeuse et toluène); ce qui indique que l'effet de solvant est négligeable pour ces deux états de transition.
- Les calculs IRC effectués pour les 4 TSs (TS-A-2HT-g, TS-A-3HT-g, TS-A-2HT-t, TS-A-3HT-t) montrent que les TSs localisés sont bien connectés aux produits finaux. En effet, l'optimisation de la géométrie de la dernière structure obtenue sur la courbe IRC dans la direction des produits nous a donné une structure identique au produit final (*voir fig.6*). ($|\Delta E(\text{dernière structure de l'IRC}) - E(\text{produit})| \approx 3,74 \text{ kcal/mol}$).

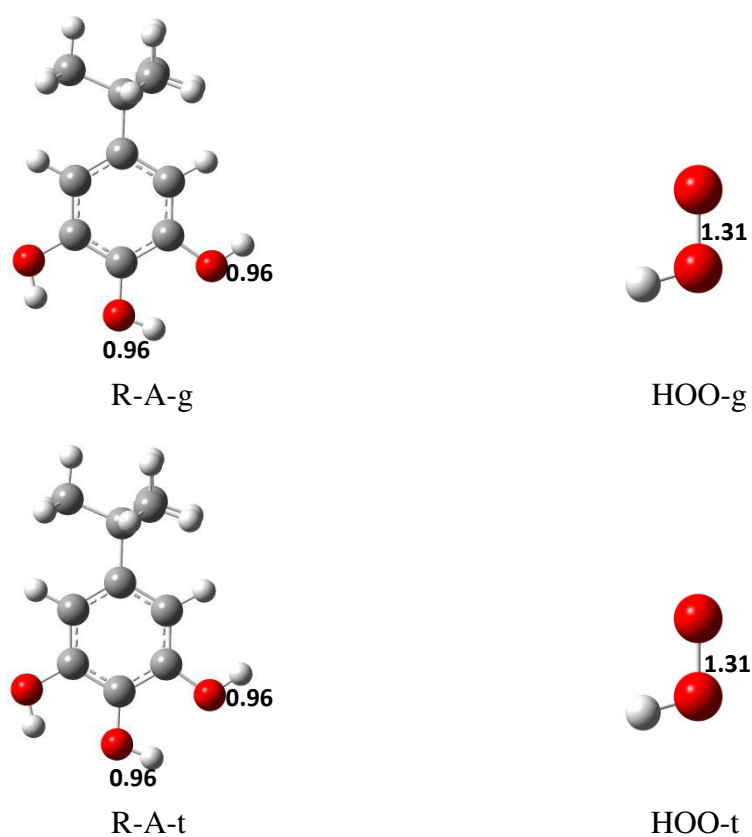


Figure 3 : Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse et dans le toluène

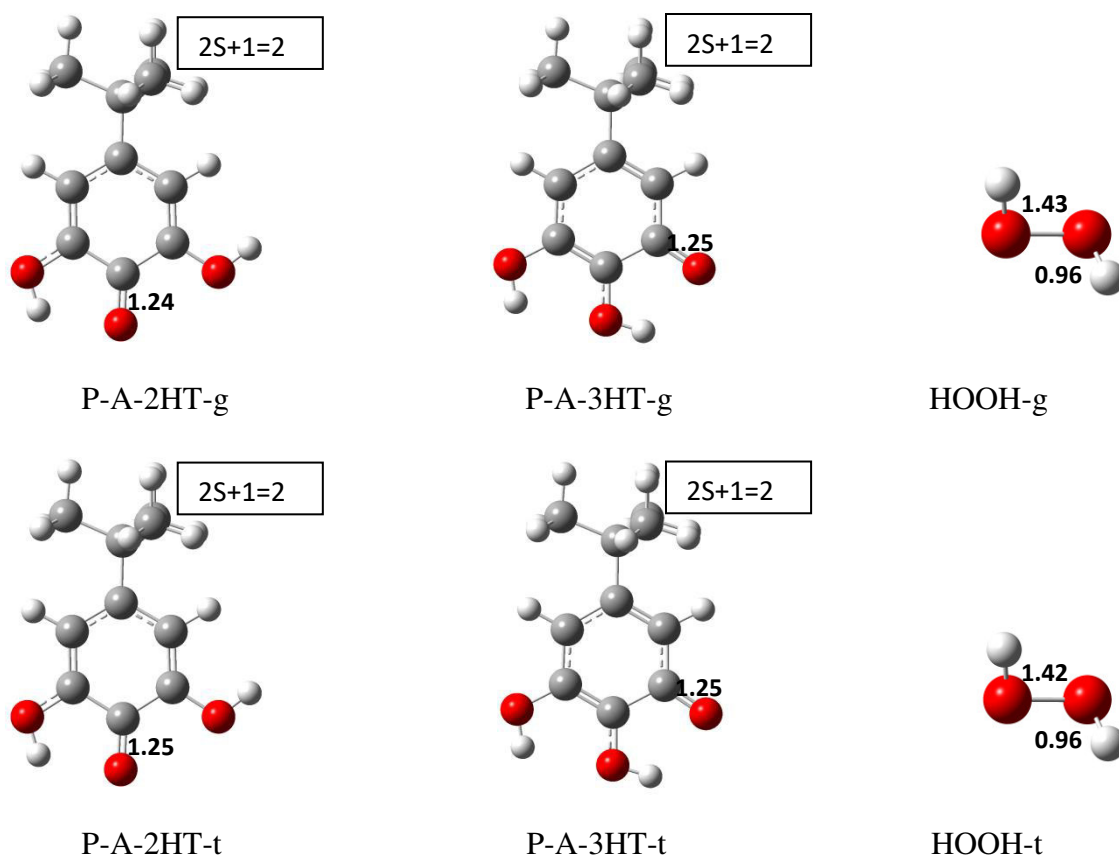


Figure 4 : Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse et dans le toluène

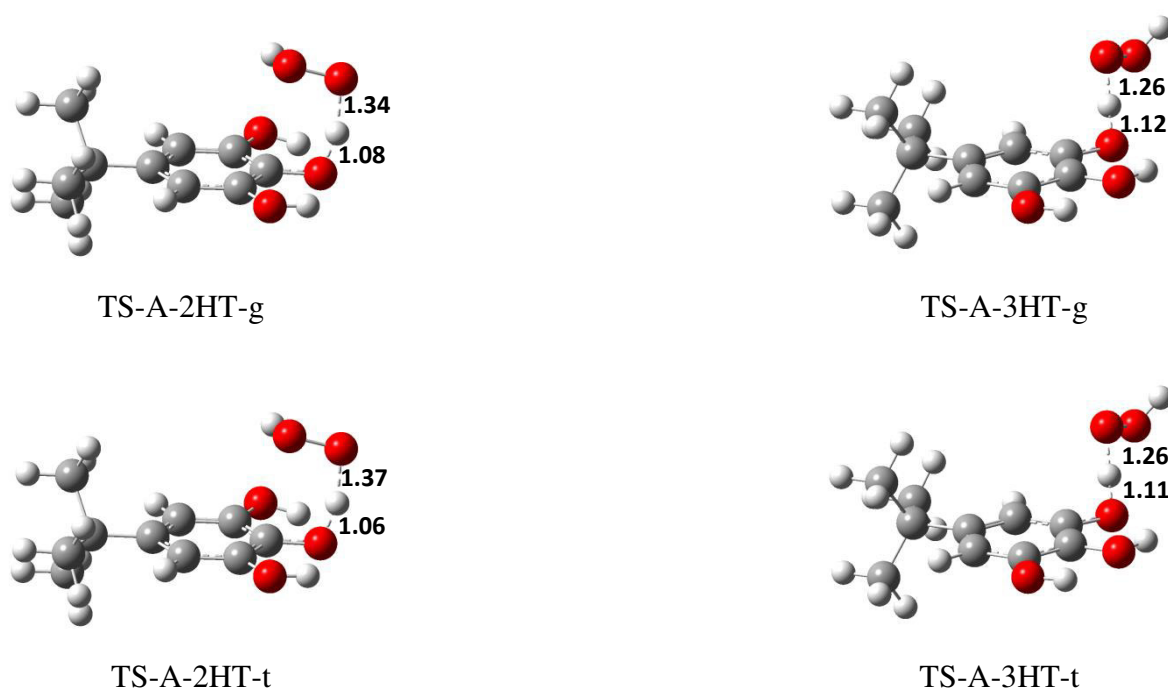


Figure 5 : Les géométries optimisées des TSs en phase gazeuse et dans le toluène

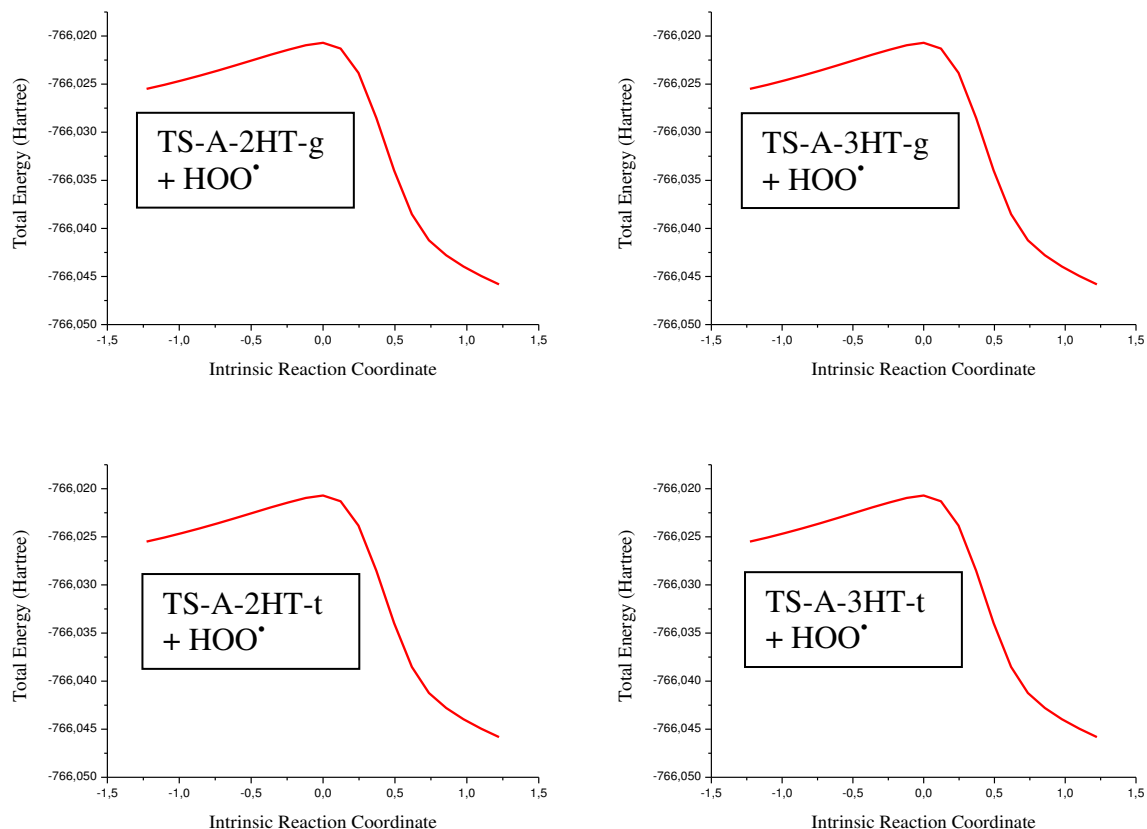


Figure 6 : Les courbes IRC pour les 4 TS

b/Calcul des enthalpies libres d'activation et de réaction en phase gazeuse et dans le toluène

Les enthalpies libres d'activation et de réaction en phase gazeuse sont données dans le tableau 5a pour les positions 2HT et 3HT. Il s'avère que :

- $\Delta G^\#(2HT) < \Delta G^\#(3HT)$ avec $\Delta\Delta G^\# = 6.57 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Par conséquent, le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement que le processus 3HT.
- Les deux processus 2 HT et 3HT sont exergoniques ($\Delta G_r < 0$)
- $\Delta G_r(2HT) < \Delta G_r(3HT)$ avec $\Delta\Delta G_r = 0.92 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Par conséquent, le processus 2HT est plus favorisé thermodynamiquement que le processus 3HT.
- Le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement que le processus 3HT en phase gazeuse.

Les enthalpies libres d'activation et de réaction dans le toluène sont données dans le tableau 5b pour les positions 2HT et 3HT. Il s'avère que :

- $\Delta G^\ddagger(2HT) < \Delta G^\ddagger(3HT)$ avec $\Delta \Delta G^\ddagger = 6.51 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Par conséquent, le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement que le processus 3HT.
- Les deux processus 2HT et 3HT sont exergoniques ($\Delta G_r < 0$)
- $\Delta G_r(2HT) < \Delta G_r(3HT)$ avec $\Delta \Delta G_r = 2.79 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Par conséquent, le processus 2HT est plus favorisé thermodynamiquement que le processus 3HT.
- Le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement que le processus 3HT dans le toluène.

Remarque : Les processus 2HT et 3HT sont légèrement plus favorisés en phase gazeuse ($\epsilon = 1$) par rapport au toluène ($\epsilon = 2,37$). Cela montre que la réactivité et la cinétique du système A vis-à-vis du radical HOO^\bullet diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu.

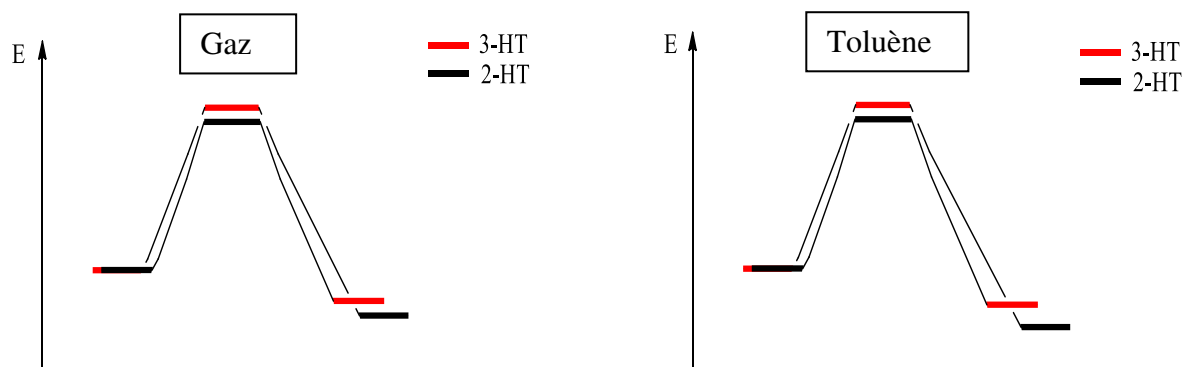
Conclusion : Le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement que le processus 3HT en phase gazeuse et dans le toluène.

Tableau 5a: valeurs des enthalpies libres d'activation ΔG^\ddagger et de réaction $\Delta_r G_r$ en phase gazeuse

Système	G (u.a.)	Système	G (u.a.)
R-A-2HT	-614.95098	R-A-3HT	-614.95098
HOO [•]	-150.89007	HOO [•]	-150.89007
TS-A-2HT	-765.82205	TS-A-3HT	-765.81158
	$\Delta G^\ddagger = 0.019000 \text{ u.a.}$ $\Delta G^\ddagger = 11.92 \text{ kcal.mol}^{-1}$		$\Delta G^\ddagger = 0.029473 \text{ u.a.}$ $\Delta G^\ddagger = 18.49 \text{ kcal.mol}^{-1}$
P-A-2HT	-614.325965	P-A-3HT	-614.324501
HOOH	-151.519985	HOOH	-151.519985
	$\Delta G_r = -0.004898 \text{ u.a.}$ $\Delta G_r = -3.07 \text{ kcal.mol}^{-1}$		$\Delta G_r = -0.003434 \text{ u.a.}$ $\Delta G_r = -2.15 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Tableau 5b : valeurs des enthalpies libre d'activation ΔG^\ddagger et de réaction $\Delta_r G$ dans le toluène.

Système	G (u.a.)	Système	G (u.a.)
R-A-2HT	-614.96262	R-A-3HT	-614.96262
HOO [•]	-150.89599	HOO [•]	-150.89599
TS-A-2HT	-765.83742	TS-A-3HT	-765.82803
	$\Delta G^\ddagger = 0.021179$ u.a $\Delta G^\ddagger = 13.29$ kcal.mol ⁻¹		$\Delta G^\ddagger = 0.030573$ u.a $\Delta G^\ddagger = 19.18$ kcal.mol ⁻¹
P-A-2HT	-614.342090	P-A-3HT	-614.337642
HOOH	-151.526411	HOOH	-151.526411
	$\Delta G_r = -0,0099$ u.a $\Delta G_r = -6,21$ kcal.mol ⁻¹		$\Delta G_r = -0,005452$ u.a $\Delta G_r = -3,42$ kcal.mol ⁻¹



c/ Calcul des constantes de vitesse en phase gazeuse et dans le toluène

Les valeurs des constantes de vitesse, en phase gazeuse, sans tenir compte de l'effet tunnel, k_{TST} , et en tenant compte de l'effet tunnel (correction de Wigner (Eq. 4b)), $k_{TST/W}$ sont données dans le tableau 6a pour les deux processus 2HT et 3HT.

Il s'avère que :

- $k_{TST}(2HT) > k_{TST}(3HT)$ car $\Delta G^\ddagger(2HT) < \Delta G^\ddagger(3HT)$
- les coefficients de transmission $\chi(3HT) > \chi(2HT)$ car $|\omega^\ddagger|(3HT) > |\omega^\ddagger|(2HT)$
- $k_{TST/W}(2HT) > k_{TST/W}(3HT)$ avec $k_{TST/W}(2HT)/k_{TST/W}(3HT) = 2.08 \times 10^4$.
Par conséquent, le processus 2HT est 2.08×10^4 fois plus rapide que le processus 3HT en phase gazeuse.
- $k_{système} \approx k_{TST/W}(2HT)$ car $k_{TST/W}(3HT)$ est négligeable devant $k_{TST/W}(2HT)$.

Les valeurs des constantes de vitesse, dans le toluène, sans tenir compte de l'effet tunnel, k_{TST} , et en tenant compte de l'effet tunnel (correction de Wigner (Eq. 4b)), $k_{TST/W}$ sont données dans le tableau 6b pour les deux processus 2HT et 3HT.

Il s'avère que :

- k_{TST} (2HT) > k_{TST} (3HT) car $\Delta G^\ddagger(2HT) < \Delta G^\ddagger(3HT)$
- les coefficients de transmission χ (3HT) > χ (2HT) car $|\omega^\ddagger|(3HT) > |\omega^\ddagger|(2HT)$
- $k_{TST/W}$ (2HT) > $k_{TST/W}$ (3HT) avec $k_{TST/W}$ (2HT)/ $k_{TST/W}$ (3HT) = 4.2×10^3 .

Par conséquent, le processus 2HT est 4.2×10^3 fois plus rapide que le processus 3HT dans le toluène.

- $k_{système} \approx k_{TST/W}$ (2HT) car $k_{TST/W}$ (3HT) est négligeable devant $k_{TST/W}$ (2HT).

Remarque :

En comparant les constantes de vitesse totales dans les deux phases, il s'avère que :

$$k_{système} (gaz) > k_{système} (toluène) \text{ avec } k_{système} (gaz)/k_{système} (toluène) = 10.94.$$

Cela signifie que la réaction du système A avec le radical HOO[•] est 10.94 fois plus rapide en phase gazeuse en comparant avec le toluène. Par conséquent, la vitesse de cette réaction diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu. Cela est justifié par le fait que le mécanisme HAT est favorisé dans les milieux apolaires.

Tableau 6a : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{TST/W}$, $k_{système}$), fréquences imaginaire (ω^\ddagger), et coefficient de transmission χ (T) en phase gazeuse.

Système	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	ω^\ddagger (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{TST/W}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
2-HT	1.13×10^4	-1176.37	2.35	2.66×10^4
3-HT	1.73×10^{-1}	-2566.84	7.41	1.28

$$k_{système} = k_{TST/W}^{2-HT} + k_{TST/W}^{3-HT} \approx k_{TST/W}^{2-HT} = 2.66 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}.$$

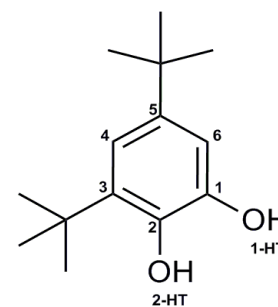
Tableau 6b : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{TST/W}$, $k_{système}$), fréquences imaginaire (ω^\ddagger), et coefficient de transmission χ (T) dans le toluène.

Système	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	ω^\ddagger (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{TST/W}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
2-HT	1.12×10^3	-1091.37	2.16	2.43×10^3
3-HT	5.40×10^{-2}	-3164.32	10.7	5.78×10^{-1}

$$k_{système} = k_{TST/W}^{2-HT} + k_{TST/W}^{3-HT} \approx k_{TST/W}^{2-HT} = 2.43 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}.$$

IV.2.4.2. Étude cinétique du composé B avec le radical hydroperoxyl HOO' en phase gazeuse et dans le toluène

Les calculs thermochimiques (*voir Tableau 1*) montre que le mécanisme 1-HT correspondant à l'abstraction de l'atome H de la position 1 est défavorisé thermodynamiquement car le processus est endergonique ($\Delta G_r > 0$). Pour cette raison, l'étude cinétique ne sera considérée que pour la position 2 c'est-à-dire le mécanisme exergonique 2-HT ($\Delta G_r < 0$).



Composé B

a/Géométries des réactifs, produits et états de transition

- Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse (R-B-2HT-g, HOO-g) et dans le toluène (R-B-2HT-t, HOO-t) sont données dans *fig. 7*
- Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse (P-B-2HT-g, HOOH-g) et dans le toluène (P-B-2HT-t, HOOH-t) sont données dans *fig. 8*
- Les géométries optimisées des TSs en phase gazeuse (TS-B-2HT-g) et dans le toluène (TS-B-2HT-t) sont données dans *fig.9*. Le mode de vibration correspondant la fréquence imaginaire à l'état de transition indique que cette vibration est essentiellement le mouvement caractéristique de l'atome H entre l'atome d'oxygène phénolique et le radical HOO' (rupture de la liaison OH phénolique et formation de nouvelle liaison HO conduisant à HOOH).
- Les courbes IRC (coordonnée de réaction intrinsèque) pour les 2 TS (TS-B-2HT-g, TS-B-2HT-t) sont données dans *fig. 9*

- La comparaison des géométries des réactifs entre la phase gazeuse et le toluène montre que l'effet de toluène sur les longueurs de liaison OH phénolique du système B et sur la liaison O-O du radical HOO' est négligeable (*voir fig. 7*)
- La figure 8 montre également que l'effet de solvant (toluène) sur les géométries des produits.
- La figure 9 montre que, aux états de transition TS-B-2HT-g (phase gazeuse) et TS-B-2HT-t (dans le toluène), le radical HOO' est situé dans une orientation perpendiculaire aux réactifs. Les deux TSs ont des structures proches des réactifs. La longueur de la liaison O-H rompue est de l'ordre de 1,10 Å (phase gazeuse) et 1,06 Å

(toluène), alors que la liaison H \cdots O formée est significativement plus longue et elle est de l'ordre de 1,30 Å (phase gazeuse) et 1,37 Å (toluène).

- Les calculs IRC effectués pour les 2 TSs (TS-B-2HT-g, TS-B-2HT-t,) montrent que les TSs localisés sont bien connectés aux produits finaux. En effet, l'optimisation de la géométrie de la dernière structure obtenue sur la courbe IRC dans la direction des produits nous a donné une structure identique au produit final (*voir fig. 9*)
- ($\Delta|E(\text{dernière structure de l'IRC})-E(\text{produit})| \approx 2,45 \text{ kcal/mol}$).

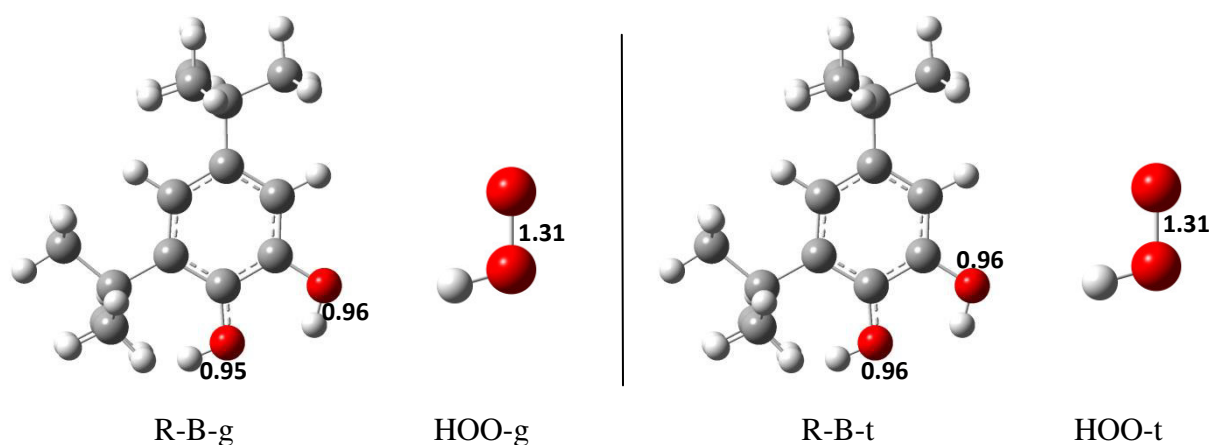


Figure 7 : Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse et dans le toluène

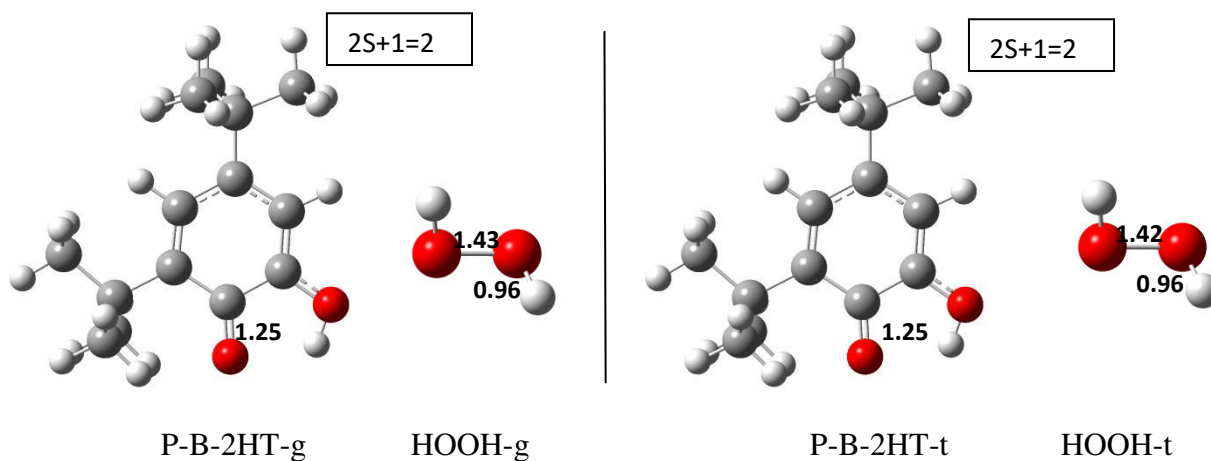
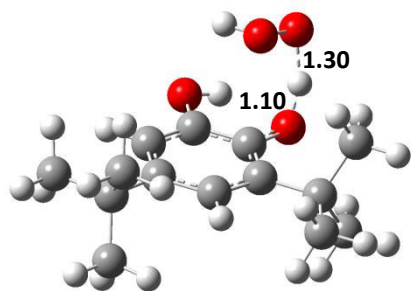
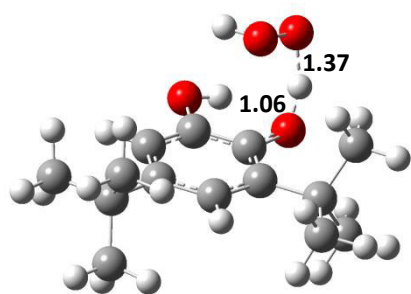
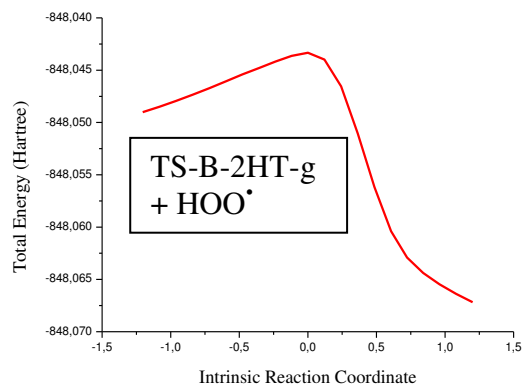


Figure 8 : Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse et dans le toluène



TS-B-2HT-g



TS-B-2HT-t

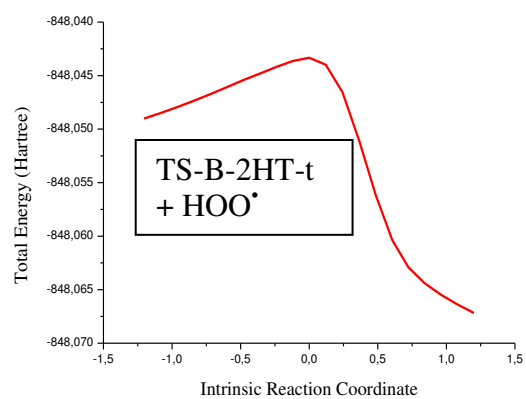


Figure 9 : Les géométries optimisées et les courbes IRC pour les 2 TSs en phase gazeuse et dans le toluène

b/ Calcul des enthalpies libres d'activation et de réaction en phase gazeuse et dans le toluène

Les enthalpies libres d'activation et de réaction en phase gazeuse et dans le toluène sont données dans le tableau 7 pour la position 2HT.

Tableau 7 : valeurs des enthalpies libre d'activation ΔG^\ddagger et de réaction ΔG_r en phase gazeuse et dans le toluène.

Système (gaz)	G (u.a.)	Système (toluène)	G (u.a.)
R-B-2HT	-696.86483	R-B-2HT	-696.87979
HOO [•]	-150.89007	HOO [•]	-150.89599
TS-B-2HT	-847.73977	TS-B-2HT	-847.75625
	$\Delta G^\ddagger = 0.01513$ u.a. $\Delta G^\ddagger = 9.49$ kcal.mol ⁻¹		$\Delta G^\ddagger = 0.019524$ u.a. $\Delta G^\ddagger = 12.25$ kcal.mol ⁻¹
P-B-2HT	-696.25207	P-B-2HT	-696.26629
HOOH	-151.519985	HOOH	-151.526411
	$\Delta G_r = -0.017159$ u.a. $\Delta G_r = -10.77$ kcal.mol ⁻¹		$\Delta G_r = -0.016926$ u.a. $\Delta G_r = -10.62$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 7 montre que :

- Le processus 2-HT correspondant à la réaction ($B + \text{HOO}^\bullet \rightarrow B^\bullet + \text{HOOH}$) est exergonique ($\Delta G_r < 0$) en phase gazeuse et dans le toluène. C'est-à-dire que le sens 1 est probable dans les deux phases. Cependant, les valeurs de ΔG_r sont très voisines dans la marge d'erreur de la méthode de calcul utilisée.
- Les barrières d'activation calculées en phase gazeuse ($\Delta G^\ddagger = 9.49$ kcal/mol) et dans le toluène ($\Delta G^\ddagger = 12.25$ kcal/mol) montrent que le processus 2HT est plus favorisé cinétiquement en phase gazeuse ($\epsilon=1$) par rapport au toluène ($\epsilon=2,37$). Cela montre que la réactivité et la cinétique du système B vis-à-vis du radical HOO[•] diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu. Pour comparer la cinétique de la réaction dans les deux phases d'une manière quantitative, il est nécessaire de calculer les constantes de vitesse.

c/ Calcul des constantes de vitesse en phase gazeuse et dans le toluène

Les valeurs des constantes de vitesse, en phase gazeuse et dans le toluène, sans tenir compte de l'effet tunnel, k_{TST} , et en tenant compte de l'effet tunnel (correction de Wigner (Eq. 4b)), $k_{TST/W}$ sont données dans les tableaux 8a-b pour le processus 2HT.

Tableau 8a : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{TST/W}$, $k_{système}$), fréquences imaginaire ($\omega^\#$), et coefficient de transmission χ (T) en phase gazeuse.

Système B	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$\omega^\#$ (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{TST/W}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
2-HT	6.86×10^5	-1246.80	2.51	17.20×10^5

$$k_{système} = k_{TST/W}^{2-HT} = 17.20 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}.$$

Tableau 8b : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{TST/W}$, $k_{système}$), fréquences imaginaire ($\omega^\#$), et coefficient de transmission χ (T) dans le toluène.

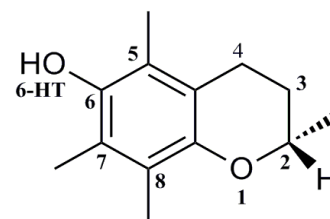
Système B	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$\omega^\#$ (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{TST/W}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
2-HT	6.50×10^3	-1245.48	2.51	16.31×10^3

$$k_{système} = k_{TST/W}^{2-HT} = 16.31 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}.$$

Les tableaux montrent que la constante de vitesse en phase gazeuse est 105.45 fois plus grande à celle dans le toluène. Cela signifie que la réaction du système B avec le radical HOO^\bullet est 105.45 fois plus rapide en phase gazeuse en comparant avec le toluène. Par conséquent, la vitesse de cette réaction diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu. Cela est justifié par le fait que le mécanisme HAT est plus favorisé dans les milieux apolaires (lipidiques) que les milieux polaires (eau par exemple).

IV.2.4.3. Étude cinétique de la réactivité du α -Tocophérol avec le radical hydroperoxyl HOO^\bullet en phase gazeuse et dans le toluène

L'étude cinétique ne sera considérée que pour la position 6 c'est-à-dire le processus exergonique 6-HT ($\Delta G_r < 0$) du α -T (voir *Tableau 1*, page 81).



α -Tocophérol (Référence)

a/Géométries des réactifs, produits et états de transition

- Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse (R- α T-6HT-g, HOO-g) et dans le toluène (R- α T-6HT-t, HOO-t) sont données dans *fig. 10*

- Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse (P- α T-6HT-g, HOOH-g) et dans le toluène (P- α T-6HT-t, HOOH-t) sont données dans *fig. 11*

- Les géométries optimisées et les courbes IRC pour les TS en phase gazeuse (TS- α T-6HT-g) et dans le toluène (TS- α T-6HT-t) sont données dans *fig. 12*

- La comparaison des géométries des réactifs et des produits entre la phase gazeuse et le toluène montre que l'effet de toluène sur les longueurs de liaison OH phénolique du système α -T et sur la liaison O-O du radical HOO^\bullet est négligeable (voir *fig. 10-11*).
- Aux états de transition en phase gazeuse (TS- α T-6HT-g) et dans le toluène (TS- α T-6HT-t), le radical HOO^\bullet est situé dans une orientation perpendiculaire aux réactifs. La longueur de la liaison O \cdots H rompue est de l'ordre de 1,06 Å (phase gazeuse) et 1,05 Å (toluène), alors que la liaison H \cdots O formée est significativement plus longue et elle est de l'ordre de 1,36 Å (phase gazeuse) et 1,41 Å (toluène).
- Les calculs IRC effectués pour les 2 TSs (TS- α T-6HT-g, TS- α T-6HT-t) montrent que les TSs localisés sont bien connectés aux produits finaux. En effet, l'optimisation de la géométrie de la dernière structure obtenue sur la courbe IRC dans la direction des produits nous a donné une structure identique au produit final (voir *fig. 12*).
- ($\Delta|E(\text{dernière structure de l'IRC})-E(\text{produit})| \approx 1,92 \text{ kcal/mol}$).

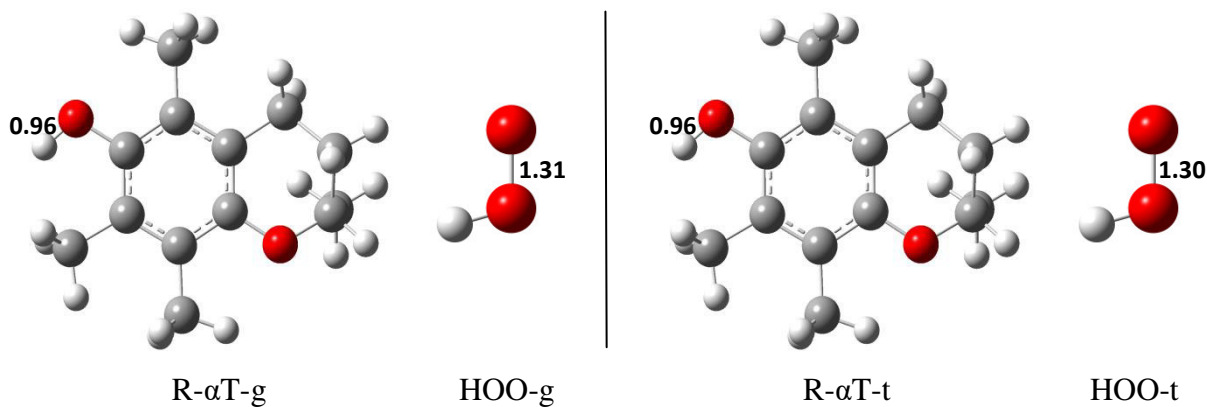


Figure 10 : Les géométries optimisées des réactifs en phase gazeuse et dans le toluène

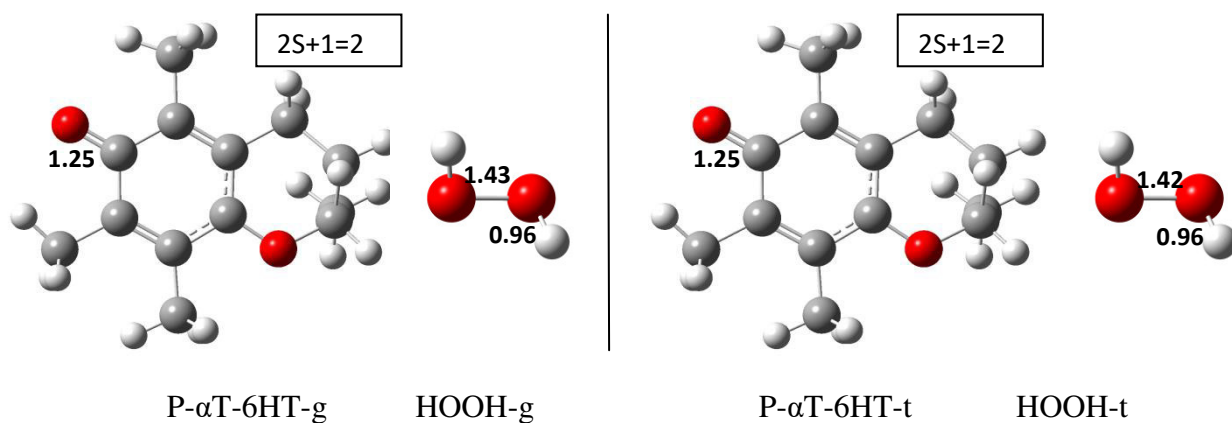


Figure 11: Les géométries optimisées des produits en phase gazeuse et dans le toluène

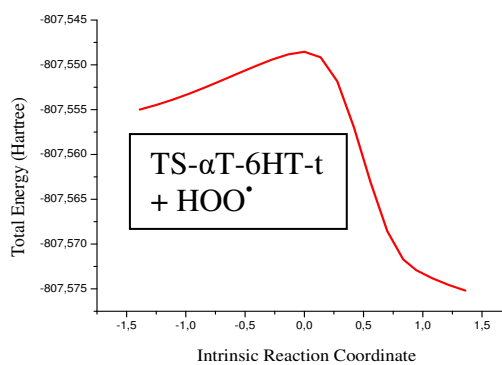
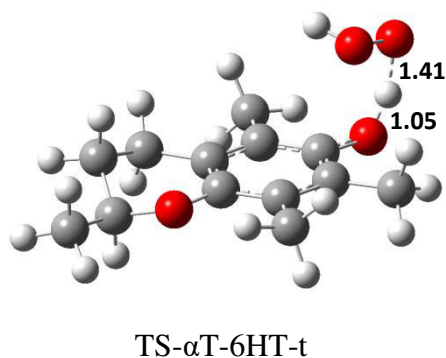
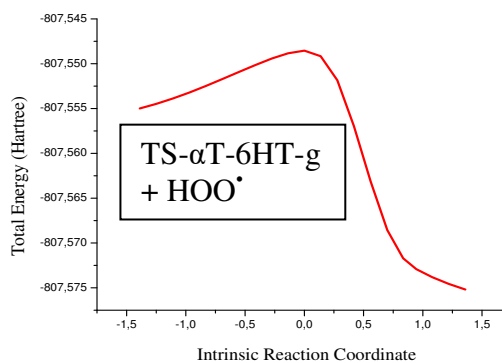
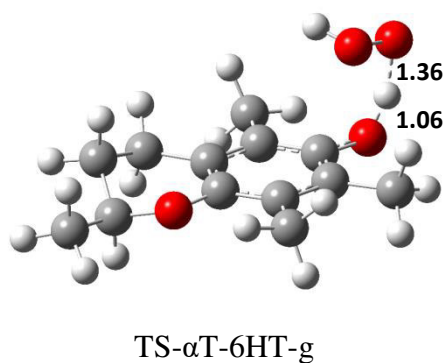


Figure 12 : Les géométries optimisées et les courbes IRC pour les 2 TS en phase gazeuse et dans le toluène.

b/ Calcul des enthalpies libres d'activation et de réaction en phase gazeuse et dans le toluène

Les enthalpies libres d'activation ΔG^\ddagger et de réaction ΔG_r en phase gazeuse et dans le toluène sont données dans le tableau 9 pour la position 6HT.

Tableau 9 : valeurs des enthalpies libre d'activation ΔG^\ddagger et de réaction ΔG_r en phase gazeuse et dans le toluène

Système (gaz)	G (u.a.)	Système (toluène)	G (u.a.)
R- α T- 6HT	-656.40238	R- α T- 6HT	-656.41696
HOO \cdot	-150.89007	HOO \cdot	-150.89599
TS- α T- 6HT	-807.27598	TS- α T- 6HT	-807.29294
	$\Delta G^\ddagger = 0.016471$ u.a. $\Delta G^\ddagger = 10.34$ kcal.mol $^{-1}$		$\Delta G^\ddagger = 0.019997$ u.a. $\Delta G^\ddagger = 12.55$ kcal.mol $^{-1}$
P- α T- 6HT	-655.78375	P- α T- 6HT	-655.80301
HOOH	-151.519985	HOOH	-151,526411
	$\Delta G_r = -0.011285$ u.a. $\Delta G_r = -7.07$ kcal.mol $^{-1}$		$\Delta G_r = -0.016485$ u.a. $\Delta G_r = -10.34$ kcal.mol $^{-1}$

Le tableau 9 montre que :

- Les enthalpies libres de réaction en phase gazeuse et dans le toluène sont négatives (exergoniques) et par conséquent la réaction (α T + HOO \cdot \rightarrow α T \cdot + HOOH) est probable dans le sens direct dans les deux phases bien que la réaction est plus probable dans le toluène.
- Les enthalpies libres d'activation en phase gazeuse ($\Delta G^\ddagger = 10.34$ kcal.mol $^{-1}$) est plus faible à celle dans le toluène ($\Delta G^\ddagger = 12.55$ kcal.mol $^{-1}$). Pour comparer la cinétique (la vitesse) de la réaction dans les deux phases, il est nécessaire de calculer les constantes de vitesse sans et avec la correction de l'effet tunnel.

c/ Calcul des constantes de vitesse en phase gazeuse et dans le toluène

Les valeurs des constantes de vitesse de la réaction ($\alpha\text{T} + \text{HOO}^\bullet \rightarrow \alpha\text{T}^\bullet + \text{HOOH}$) en phase gazeuse et dans le toluène, sans tenir compte de l'effet tunnel, k_{TST} , et en tenant compte de l'effet tunnel (correction de Wigner (Eq. 4b)), $k_{\text{TST/W}}$ sont données dans le tableau 10a-b pour le processus 6HT.

Tableau 10a : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{\text{TST/W}}$, $k_{\text{système}}$), fréquence imaginaire ($\omega^\#$), et coefficient de transmission χ (T) en phase gazeuse.

Système	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$\omega^\#$ (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{\text{TST/W}}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
6-HT	1.63×10^5	-1049.47	2.07	3.38×10^5

$$k_{\text{système}} = k_{\text{TST/W}}^{6\text{-HT}} = 3.38 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}.$$

Tableau 10b : Les valeurs des constantes de vitesse (k_{TST} , $k_{\text{TST/W}}$, $k_{\text{système}}$), fréquence imaginaire ($\omega^\#$), et coefficient de transmission χ (T) dans le toluène.

Système	k_{TST} (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	$\omega^\#$ (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{\text{TST/W}}$ (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
6-HT	3.92×10^3	-1077.67	2.13	8.35×10^3

$$k_{\text{système}} = k_{\text{TST/W}}^{6\text{-HT}} = 8.35 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}.$$

En comparant les constantes de vitesse totales dans les deux phases, il s'avère que :

$$k_{\text{système}} (\text{gaz}) > k_{\text{système}} (\text{toluène}) \text{ avec } k_{\text{système}} (\text{gaz}) / k_{\text{système}} (\text{toluène}) = 40.48$$

Cela signifie que la réaction du système $\alpha\text{-T}$ avec le radical HOO^\bullet est 40.48 fois plus rapide en phase gazeuse en comparant avec le toluène. Par conséquent, la vitesse de cette réaction diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu. Cela est justifié par le fait que le mécanisme HAT est plus favorisé dans les milieux apolaires et lipidiques.

IV.2.4.4. Comparaison des constantes de vitesse des trois systèmes (A, B, α -Tocophérol)

Dans le tableau 11, nous avons effectué une comparaison entre les constantes de vitesse, en phase gazeuse et dans le toluène des trois réactions :

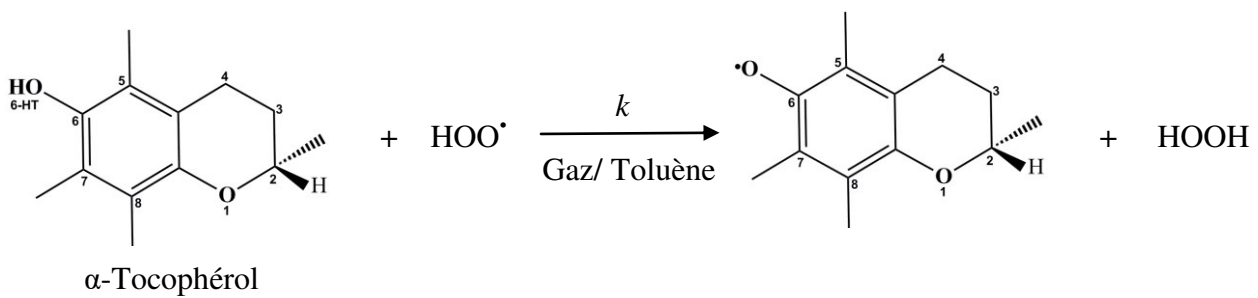
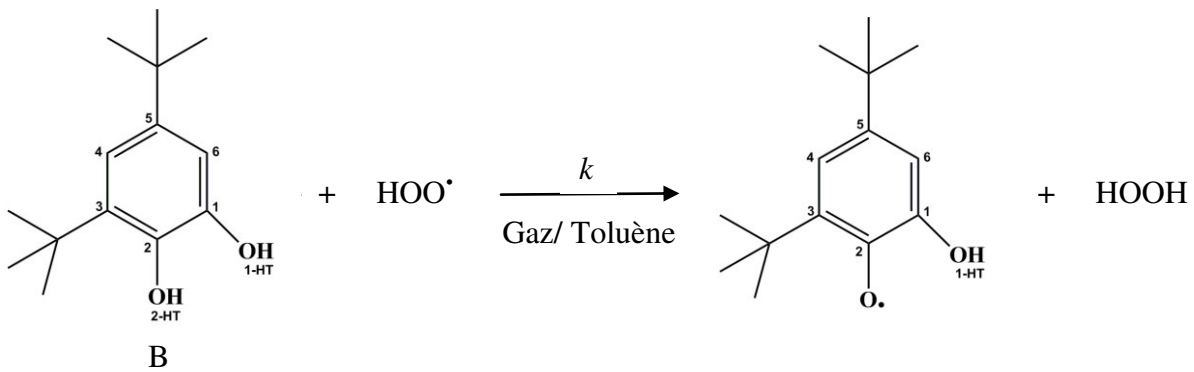
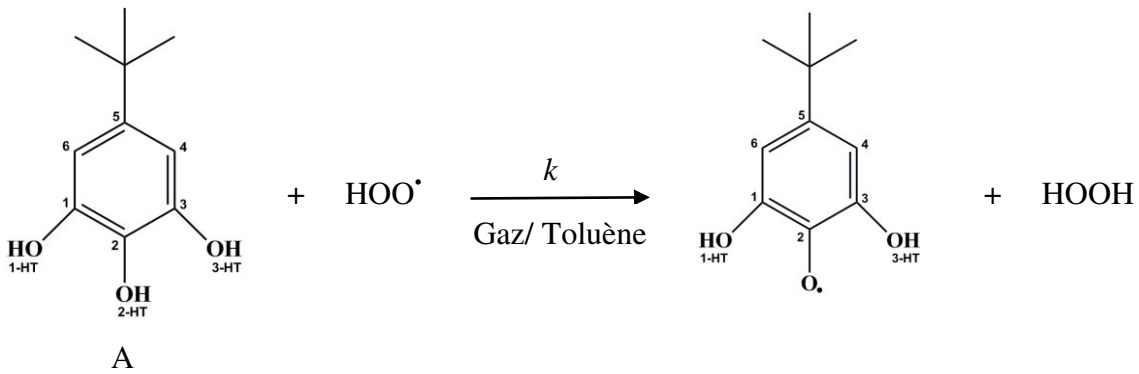


Tableau 11 : Les valeurs des constantes de vitesse ($k_{\text{système}}$) en phase gazeuse et dans le toluène.

système	Phase gazeuse ($\varepsilon = 1$)		Toluène ($\varepsilon = 2.37$)	
	$k_{\text{système}}$ ($\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$)	$k_{\text{système}} / k_{\alpha\text{-T}}$	$k_{\text{système}}$ ($\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$)	$k_{\text{système}} / k_{\alpha\text{-T}}$
A	0.27×10^5	0.08 ↓	2.43×10^3	0.30 ↓
B	17.20×10^5	5.08 ↑	16.31×10^3	1.95 ↑
$\alpha\text{-T}$ (Ref.)	3.38×10^5	1	8.35×10^3	1

Le tableau 11 montre que:

- En phase gazeuse, on a $k_B > k_{\alpha\text{-T}} > k_A$, indiquant que le système B réagit 5 fois plus rapidement que le α -Tocopherol avec le radical HOO^\bullet ; alors que le système A réagit 12 ($1/0.08$) fois plus lentement que le α -Tocopherol avec le même radical HOO^\bullet .
- Dans le toluène, on a également $k_B > k_{\alpha\text{-T}} > k_A$, indiquant que le système B réagit 2 fois plus rapidement que le α -Tocopherol avec le radical HOO^\bullet ; alors que le système A réagit 3 ($1/0.3$) fois plus lentement que le α -Tocopherol avec HOO^\bullet .
- Les résultats obtenus montrent que le système B (conçu) réagit plus rapidement avec le radical HOO^\bullet en phase gazeuse et dans le toluène et que la vitesse de réaction diminue avec l'augmentation de la polarité du milieu.

Remarque importante :

La valeur expérimentale de la constante de vitesse correspondant à la réaction du radical HOO^\bullet avec les acides gras polyinsaturés (milieu biologique) est comprise entre $1,18 \times 10^3$ et $3,05 \times 10^3 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ [15]. Cette valeur moyenne $2,12 \times 10^3$ représente le seuil pour la conception de nouveaux antioxydants d'intérêt biologique vis-à-vis du radical HOO^\bullet . En d'autres termes, un antioxydant est jugé intéressant si la constante de vitesse de sa réaction avec HOO^\bullet est supérieure à cette valeur du seuil.

Selon le *tableau 11*,

- les constantes de vitesse calculées dans le toluène sont :

2.43×10^3 (système A), 16.31×10^3 (système B), 8.35×10^3 (α -Tocophérol)

Tableau 12 : Les valeurs des constantes de vitesses ($k_{\text{système}}$) dans le toluène.

Réactions	Constante de vitesse k ($\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$)	k/k_{seuil}
A + HOO \cdot	2.43×10^3 (calculé)	1.15
B + HOO \cdot	16.31×10^3 (calculé)	7.69
α -T + HOO \cdot	8.35×10^3 (calculé)	4.94
A.G.P + HOO \cdot (seuil) (Acide Gras Polyinsaturé)	2.12×10^3 (expérimentale)	1

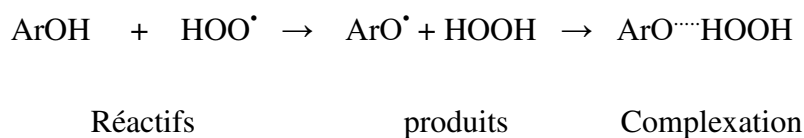
Ces valeurs indiquent que :

- Le système A (synthétisé) réagit avec HOO \cdot pratiquement avec la même vitesse que la cible biologique (acides gras polyinsaturés).
- Le α -T (Référence) réagit avec HOO \cdot presque 5 fois plus rapidement que la cible biologique.
- Le système B (conçu) réagit avec HOO \cdot presque **8 fois** plus rapidement que la cible biologique.

Conclusion : Les résultats de l'étude cinétique montrent que le composé conçu B possède une grande capacité de piégeage de radicaux hydroperoxyl HOO \cdot . Cette conclusion est en accord avec des études antérieures suggérant que la présence de fragments de groupement électro-donneur en position ortho (par exemple, t-Bu) sont des facteurs importants pour l'amélioration de l'activité antioxydante des composés phénoliques [27-29].

IV.2.5. Complexation des produits formés

Une fois la réaction chimique effectuée, l'atome d'hydrogène du produit H₂O₂ est lié à l'atome d'oxygène du radical phénoxy ArO[•] et le complexe [ArO[•]...HOOH] est formé.



Les valeurs des enthalpies de complexation sont données dans le *tableau 13*.

Tableau 13 : Valeurs des enthalpies de complexation (kcal/mol) en phase gazeuse et dans le toluène.

Complexe	Phase gazeuse	Toluène
A [•] ...HOOH	-14.46	-10.73
B [•] ...HOOH	-6.66	-5.06
α-T [•] ...HOOH	-9.62	-7.94

Les valeurs négatives des enthalpies de complexation, indiquent que les complexes formés [ArO[•]...HOOH] sont thermodynamiquement plus stables que les états isolés (ArO[•] + HOOH). Cette stabilisation par complexation est très importante pour diminuer l'action pro-oxydante des radicaux phénoxy ArO[•] formés.

Conclusion

L'étude thermodynamique et cinétique des propriétés antioxydantes du 5-tert-butyl benzène-1,2,3-triol (système A), 3,5-di-tert-butylbenzène-1,2-diol (système B) et α -Tocophérol (système de référence) est effectuée à l'aide des méthodes DFT. L'étude thermodynamique des différents mécanismes réactionnels (HAT, SET-PT, RAF) a montré que le processus HAT est, thermodynamiquement, le mécanisme le plus favorisé en phase gazeuse et dans les milieux lipidiques. Les valeurs calculées de BDE en phase gazeuse et dans le toluène mettent en évidence que la capacité antioxydante des composés étudiés augmente dans l'ordre suivant:



Les valeurs des densités de spin atomiques ASD calculés indiquent que la densité de spin n'est pas concentrée sur l'atome d'oxygène du radical phénoxy ArO^{\bullet} mais elle est délocalisée sur toute la molécule, ce qui indique une stabilité remarquable des radicaux formés. La comparaison des indices Fukui des radicaux pour les trois systèmes montre que le radical B est moins réactif que les systèmes A et α -T.

L'étude cinétique des mécanismes exergoniques HAT montre que le système B conçu réagit plus rapidement avec HOO^{\bullet} par rapport au système synthétisé A et au système de référence α -Tocophérol en phase gazeuse et en milieu lipidique et les constantes de vitesse calculées (en tenant compte de l'effet tunnel) augmente dans l'ordre suivant:



En conclusion, le composé B conçu est prédit d'avoir de meilleures propriétés antioxydantes que le composé synthétisé A et le système de référence α -Tocophérol et il mérite une investigation *in vitro*.

Références

- [1] H. Kimura, T. Sawada, S. Oshima, K. Kozawa, T. Ishioka, M. Kato. *Current Drug Targets: Inflammation and Allergy*, **2005**, 4,489-95.
- [2] C. Nathan. *J. Clinical Investigation*, **2003**,111, 769–78.
- [3] H.W. Gardner. *Free Radical Biology and Medicine*, **1989**, 7, 65–86.
- [4] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, J. Telser. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **2007**, 39, 44–84.
- [5] F. Weinberg, N.S. Chandel. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2009**, 66, 3663–3673.
- [6] K. Tieu, H. Ischiropoulos, S. Przedborski. *IUBMB Life*, **2003**, 55, 329–335.
- [7] A. Ndhlala, M. Moyo, J. Van Staden. *Molecules*, **2010**, 15, 6905–30.
- [8] M.S. Brewer. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **2011**, 10, 221–47.
- [9] A. Augustyniak, G. Bartosz, , A. Čipak, , G. Duburs, LU. Horáková, W. Łuczaj, M. Majekova, A.D. Odysseos, L. Rackova, E. Skrzydlewska, M. Stefek, M. Štrosová, G. Tirzitis, P.R. Venskutonis, J. Viskupicova, P.S. Vraaka, , N. J. Žarković. *Free Radical Research*, **2010**, 44, 1216–62.
- [10] E.T. Denisov, I.B. Afanasev. Boca Raton: Taylor & Francis, **2005**.
- [11] R. Kahl. *Toxicology*, **1984**, 33, 185–228.
- [12] Jean-Marie Aubry, Romain Guitard, Véronique Nardello-Rataj. *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 1220.
- [13] R. C. Rose, A. M. Bode. *FASEB. J.*, **1993**, 7, 1135-1142.
- [14] A. Galano, D. X. Tan, R. J. Reiter. *J. Pineal Research*, **2011**, 51, 1-16.
- [15] A. D. N. De Grey. *DNA Cell Biol.*, **2002**, 21, 251–257.
- [16] A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy. *J. Comput. Chem.*, **2013**, 34, 2430–2445.
- [17] J.S. Wright, D. J.Carpenter, D. J. McKay, K. U. Ingold. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4245-4252.
- [18] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Velez, A. Gil, R. Notario. *J. Mol. Struct.* **2008**, 877, 1–6.
- [19] S. Solar, W. Solar, N. J. Getoff. *J. Phys. Chem.*, **1984**, 88, 2091.
- [20] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, , H. Nakatsuji, et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT,

2009.

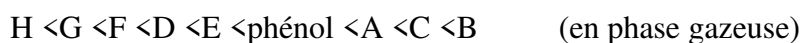
- [21] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar. *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, 2, 364–382.
- [22] Y. Zhao, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 1095–1099.
- [23] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378–6396.
- [24] D. G. Truhlar, W. L. Hase, J. T. Hynes. *J. Phys. Chem.*, **1983**, 87, 2664–2682.
- [25] E.J. Wigner. *J. Chem. Phys.*, **1937**, 5, 720.
- [26] M. E. Alberto, N. Russo, A. Grand, A. Galano. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15, 4642.
- [27] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1173–1183.
- [28] M. Najafi, M. Zahedi, E. Klein. *J. Comput. Theor. Chem.*, **2011**, 978, 16–28.
- [29] A. T. E. Ardjani, S. M. Mekelleche. *J. Mol. Mod.*, **2016**, 22, 302.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de l'activité antioxydante des dérivés du 8-hydroxyquinoléine et 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol en utilisant les méthodes quantiques. L'étude structurale consiste à déterminer les conformations et les géométries les plus stables et de comparer les géométries optimisées avec les données cristallographiques (RX) disponibles. L'étude de l'activité antioxydante consiste à faire une optimisation complète des structures moléculaires en phase gazeuse et en solution dans des solvants de différentes polarités (toluène, méthanol, eau). L'effet de solvant a été pris en considération avec les modèles de solvation C-PCM et SMD en utilisant les approches quantiques appropriées pour le calcul des enthalpies et des enthalpies libre des différents descripteurs théoriques :

- BDE : Enthalpie de dissociation de la liaison OH de la molécule neutre.
- IP : Potentiel d'ionisation de la molécule neutre.
- PDE : Enthalpie de dissociation du proton H⁺ du radical cation.
- PA : Affinité protonique de la molécule neutre.
- ETE : Enthalpie du transfert d'électron de l'anion.

Dans le troisième chapitre, nous avons effectué une analyse théorique des propriétés antioxydantes des composés expérimentaux A-D et conçus E-H des dérivés du 8-hydroxyquinoléine en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p). Les valeurs numériques des descripteurs thermochimiques caractérisant cette activité ont été calculées en phase gazeuse et dans les solvants polaires (MeOH, eau) afin de mettre en évidence le mécanisme le plus probable impliqué dans le processus de piégeage radicalaire des composés étudiés. Les calculs effectués en phase gazeuse ont mis en évidence la préférence du mécanisme HAT et le classement suivant du pouvoir antioxydant a été obtenu.



Par contre, les calculs effectués dans les solvants polaires indiquent la préférence du mécanisme SPLET et le même classement a été obtenu.



On note que le dérivé conçu H ($R=NH_2$) est prédit d'être un piègeur des radicaux libres plus puissant que les autres dérivés A-G dans les milieux apolaires (phase gazeuse) et polaires (MeOH, eau) et il mérite une investigation *in vitro* comme un dérivé à grande capacité antioxydante.

Dans le quatrième chapitre, nous avons étudié les aspects thermodynamiques et cinétiques des propriétés antioxydantes du 5-tert-butylbenzène-1,2,3-triol (système A), 3,5-di-tert-butylbenzène-1,2-diol (système B) et α -Tocophérol (système de référence) est effectuée à l'aide des méthodes DFT. L'étude thermodynamique des différents mécanismes réactionnels (HAT, SET-PT, RAF) a montré que le processus HAT est le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement en phase gazeuse et dans les milieux lipidiques (milieu peu polaires). Les valeurs calculées de la BDE en phase gazeuse et dans le toluène révèlent que la capacité antioxydante des composés étudiés augmente dans l'ordre suivant:

A (synthétisé) < α -Tocophérol (Référence) < B (conçu).

Les valeurs calculées des densités de spin atomiques ASD indiquent que la densité de spin n'est pas concentrée sur l'atome d'oxygène du radical phénoxy ArO^{\bullet} mais elle est délocalisée sur toute la molécule, ce qui justifie la stabilité remarquable des radicaux formés. D'autre part, la comparaison des indices Fukui des radicaux pour les trois systèmes montre que le radical B (conçu) est moins réactif que les systèmes A et α -T. L'étude cinétique des mécanismes exergoniques HAT montre que le système B conçu réagit plus rapidement avec HOO^{\bullet} par rapport au système synthétisé A et le système de référence α -Tocophérol en phase gazeuse et en milieu lipidique et les constantes de vitesse calculées (en tenant compte de l'effet tunnel) augmente dans l'ordre suivant:

A (synthétisé) < α -Tocophérol (Référence) < B (conçu).

En conclusion, le composé B conçu est prédit d'avoir de meilleures propriétés antioxydantes que le composé synthétisé A et le système de référence α -Tocophérol et il mérite une investigation *in vitro*.

Les résultats obtenus dans ce travail montrent clairement la fiabilité des méthodes quantiques, en particulier les méthodes DFT pour l'étude des propriétés structurales et l'activité antioxydante des composés phénoliques et polyphénoliques.

Comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons:

- Etudier l'activité antioxydante pour des structures possédant des données cristallographiques RX.
- Etudier les aspects cinétique et thermodynamique de l'activité antioxydante pour le piégeage des radicaux libres ROS ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OCH}_3$, $\cdot\text{OOCH}_3$,...) et RNS ($\cdot\text{NO}$, $\cdot\text{OON}$,...)
- Etudier l'aspect cinétique de l'activité antioxydante dans des solvants polaires (eau).
- Etudier l'activité antioxydante des caroténoïdes et des astaxanthines.

Annexes

Theoretical insight into the substituent effects on the antioxidant properties of 8-hydroxyquinoline derivatives in gas phase and in polar solvents

Anes El-Hadj Saïd, Sidi Mohamed Mekelleche, and Taki-Eddine Ahmed Ardjani

Abstract: The objective of this work is to perform a theoretical analysis of the antioxidant properties of a series of 8-hydroxyquinolines (8-HQs) to rationalize the available experimental results and to design new potent 8-HQ derivatives. The study was carried out in gas phase and in methanol at the DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) computational level. The formation of stable ArO[•] radicals is discussed on the basis of different mechanisms, namely, hydrogen atom transfer (HAT), single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT), and single proton loss electron transfer (SPLET). The obtained results show that the HAT mechanism is, thermodynamically, more favoured in gas phase, whereas the SPLET pathway is more favoured in polar solvents. The calculated thermochemical descriptors allow classification of the antioxidant power of the studied compounds.

Key words: 8-hydroxyquinoline, antioxidants, mechanism, thermochemical descriptors, DFT calculations.

Résumé : Les présents travaux ont pour but d'effectuer une analyse théorique des propriétés antioxydantes d'une série de 8-hydroxyquinolines (8-HQ) afin d'expliquer les résultats expérimentaux existants et de concevoir de nouveaux dérivés de 8-HQ à fort pouvoir antioxydant. La simulation a été menée dans la phase gazeuse et dans le méthanol au moyen de la DFT au niveau de calcul B3LYP/6-311++G(d,p). Nous proposons différents mécanismes pour expliquer la formation de radicaux ArO[•] stables, à savoir le transfert d'un atome d'hydrogène (hydrogen atom transfer, HAT), le transfert d'un électron suivi du transfert d'un proton (single electron transfer-proton transfer, SET-PT) et la perte d'un proton suivie d'un transfert d'électron (sequential proton loss-electron transfer, SPLET). Les résultats que nous avons obtenus montrent que le mécanisme HAT est favorisé sur le plan thermodynamique dans la phase gazeuse, alors que le mécanisme SPLET est favorisé dans les solvants polaires. Les descripteurs thermochimiques calculés permettent de classer les composés étudiés selon leur pouvoir antioxydant.

Mots-clés : 8-hydroxyquinoline, antioxydants, mécanisme, descripteurs thermochimiques, calculs DFT.

Introduction

Free radicals are produced in living cells by normal metabolism and by exogenous sources such as carcinogenic compounds and ionizing radiations.¹ However, free radicals and specially the reactive oxygen species (ROS) (superoxide anion, hydroxyl radical, etc.) can cause severe damage to a broad range of macromolecules. Indeed, it is well known that radical reactions play a significant role in the development of chronic diseases such as cancer, hypertension, cardiac infarction, arteriosclerosis, diabetes, and others.²⁻⁷

Antioxidants are substances that prevent the free radical formation in cells. A pairing process of the antioxidant and free radical makes the free radical less harmful. The antioxidants are specifically categorized as either natural or synthetic; the natural antioxidants contain polyphenols and nitrogens and are very efficient compounds as free radicals scavengers, and the synthetic antioxidants contain phenolic compounds of different substitution.⁸ The aromatic heterocyclic rings constitute a large group of compounds used in several pharmacophore activities.^{9,10}

8-Hydroxyquinoline (8-HQ) is the derivative of quinoline¹¹ and has been reported to have multifunctional uses as an antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-neurodegenerative agent.^{12,13} Therefore, 8-HQ derivatives A–D (Scheme 1) have been synthesized and successfully tested for antioxidant activity¹⁴ us-

ing the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical) assay.¹⁵ It is well known that DPPH is a stable radical and its stability is explained by the delocalization of the single electron over the molecule as a whole, which avoids the dimerization or recombination undergone by most other free radicals. DPPH is soluble in methanol and is scavenged in the presence of antioxidants such as polyphenols (ArOH). The odd electron of the nitrogen atom in DPPH is reduced to the corresponding hydrazine by receiving a hydrogen atom from the antioxidant. The free radical scavenging capacity is evaluated by the IC₅₀, defined as the concentration of the substrate that causes 50% loss of the DPPH signal (i.e., that scavenges 50% of free radicals). Obviously, the high antioxidant activity corresponds to low IC₅₀ values and vice versa.

The experimental results show that compound D, bearing the amino group at the 5-position, exhibits a high antioxidant activity compared with the other derivatives A–C and α -tocopherol.

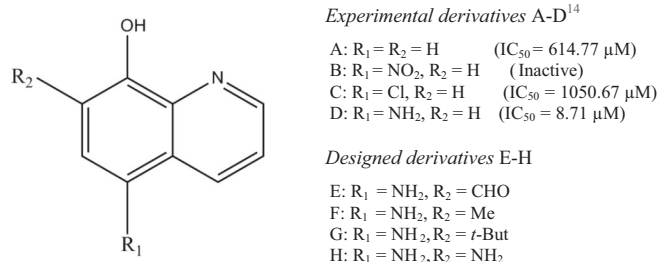
Several works cited in the literature^{16–18} showed that the antioxidant activity of phenol compounds can be increased by the inclusion of donor substituents in the ortho positions of the phenolic OH group. This purpose can be achieved by either lowering the BDE values in vacuum or lowering the ETE values in polar solvents. Our aim in this work is to rationalize the experimental findings about the antioxidant activity of experimental 8-HQ de-

Received 30 July 2017. Accepted 6 December 2017.

A. El-Hadj Saïd, S.M. Mekelleche, and T.-E. Ardjani. Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modelling, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen, PB 119, Tlemcen, 13000, Algeria.

Corresponding author: Sidi Mohamed Mekelleche (emails: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz, sidi_mekelleche@yahoo.fr).

Copyright remains with the author(s) or their institution(s). Permission for reuse (free in most cases) can be obtained from RightsLink.

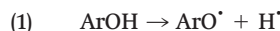
Scheme 1. Experimental A–D¹⁴ and designed E–H derivatives of 8-HQ.

derivatives A–D and to try to design new potent 8-HQ derivatives E–H. In the present study, the ortho H atom of compound D (the best antioxidant of the A–D derivatives) is replaced by an electron-withdrawing group, compound E (R = CHO), and electron-donating groups, compound F (R = Me), compound G (R = *t*-Bu), and compound H (R = NH₂) (Scheme 1).

For this purpose, three mechanisms,^{19–29} namely, the hydrogen atom transfer (HAT), the sequential proton loss electron transfer (SPLET), and the single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT), have been investigated in gas phase and in methanol and water solvents to predict the preferred mechanism that is thermodynamically dominant in each media.¹

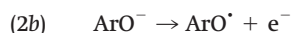
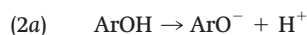
HAT mechanism

This mechanism consists of one step in which the phenoxy radical ArO• is formed by the abstraction of the hydrogen atom from the parent molecule ArOH.



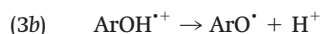
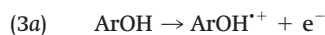
SPLET mechanism

This mechanism involves two steps. The first step is the deprotonation of the parent molecule ArOH and the formation of the anion ArO[−]. In the second step, the formed anion loses an electron and leads to the formation of the phenoxy radical ArO•.



SET-PT mechanism

This mechanism also involves two steps. The first step is characterized by an ionisation of the parent molecule ArOH, which leads to the formation of a radical cation ArOH^{•+}. In the second step, the formed radical cation is deprotonated and the phenoxy ArO• radical is formed.



The considered mechanisms are elucidated by the calculation of thermochemical descriptors, namely, the bond dissociation enthalpy (BDE), the proton affinity (PA), the electron transfer enthalpy (ETE), the ionization potential (IP), and the proton dissociation enthalpy (PDE). These quantities are calculated using eqs. 4a–4e.

For HAT:



For SPLET, steps 1 and 2, respectively:

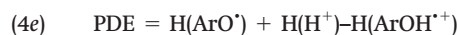
**Table 1.** Some selected bond lengths (Å) and bond angles (°) of compound A (see atom numbering given in Scheme 2a).

Bond	Experimental	B3LYP		
		Gas	Methanol (ε = 32.63)	Water (ε = 78.35)
Bond lengths (Å)				
O1 C8	1.357	1.356	1.357	1.357
N1 C2	1.321	1.320	1.320	1.319
N1 C8A	1.367	1.360	1.360	1.360
C2 C3	1.412	1.415	1.415	1.414
C3 C4	1.366	1.375	1.375	1.374
C4 C4A	1.415	1.417	1.418	1.418
C4A C5	1.414	1.418	1.419	1.419
C4A C8A	1.422	1.424	1.424	1.424
C5 C6	1.372	1.377	1.377	1.377
C6 C7	1.409	1.413	1.414	1.414
C7 C8	1.374	1.377	1.377	1.376
C8 C8A	1.425	1.428	1.427	1.427
Bond angles (°)				
C2 N1 C8A	117.2	118.1	118.0	117.9
N1 C2 C3	123.9	123.2	123.2	123.2
C4 C3 C2	119.1	119.1	119.2	119.2
C3 C4 C4A	119.5	119.7	119.6	119.6
C5 C4A C4	123.1	124.5	124.3	124.3
C5 C4A C8A	119.9	119.2	119.2	119.2
C4 C4A C8A	117.0	116.3	116.4	116.4
C6 C5 C4A	119.6	119.6	119.6	119.6
C5 C6 C7	121.2	121.8	121.6	121.6
C8 C7 C6	120.4	119.9	119.8	119.8
O1 C8 C7	119.2	121.5	121.4	121.4
O1 C8 C8A	120.7	118.6	118.5	118.5
C7 C8 C8A	120.1	120.0	120.1	120.1
N1 C8A C4A	123.2	123.6	123.5	123.5
N1 C8A C8	118.0	116.7	117.0	117.0
C4A C8A C8	118.8	119.7	119.6	119.6

Note: Absolute deviations for bond lengths: 0.003 Å (gas), 0.004 Å (methanol), and 0.002 Å (water). Absolute deviations for bond angles: 0.91° (gas), 0.76° (methanol), and 0.75° (water).



For SET-PT, steps 1 and 2, respectively:



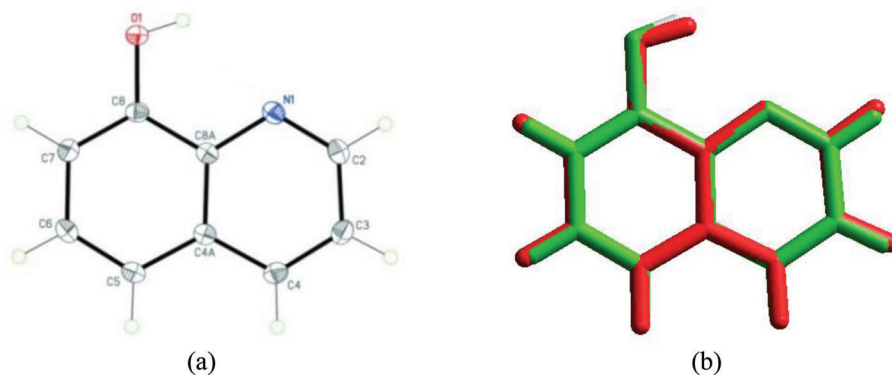
where H(S) denotes the enthalpy of system S at the temperature of 298.15 K and the pressure of 1 atm.

All of the computed descriptors are obtained by using the adiabatic procedure in which the geometry relaxation is considered after adding and (or) removing an electron and the nuclear positions are allowed to be reorganized. In other terms, the geometry optimization is systematically followed by frequency calculation for both neutral and charged species.

Computational details

All calculations were performed using the Gaussian 09 package,³⁰ and the molecular structures were visualized with the GaussView software.³¹ We note that the guess geometry of compound A corresponds to the X-ray experimental structure.³² It is then fully optimised in vacuum and in solvent using density functional theory (DFT)³³ with the restricted Becke's three-parameter hybrid functional (B3)³⁴ for the exchange part and the Lee–Yang–Parr (LYP) correlation functional³⁵ in conjunction with 6-311++G(d,p) basis set. The choice of the B3LYP functional was supported by its

Scheme 2. (a) X-ray structure; (b) atom by atom superimposition of experimental and optimised (gas phase) structures (RMS = 0.107 Å). [Colour online.]



good performance in geometry optimization and by its accurate prediction of reaction enthalpies, and the computational protocol B3LYP/6-311++G(d,p) was successfully employed in the literature.^{24,36–42} The harmonic vibrational frequencies were calculated at the same level of theory to ensure the true absolute minima. For open-shell systems (radicals and radical cations), the unrestricted method UB3LYP/6-311++G(d,p) was thoroughly applied. The solvents effects have been considered using the conductor polarized continuum model (C-PCM)^{43,44} characterized by a satisfactory accuracy and a reduced computational effort.^{45,46}

Results and discussion

Geometries

The equilibrium geometry of the neutral molecule of 8-HQ (compound A) was performed in gas phase and in polar solvents at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory and compared with experimental X-ray crystallographic data³² (Table 1). The negligible absolute deviations between calculated and experimental bond lengths and bond angles show that the B3LYP/6-311++G(d,p) method is an adequate computational level for the geometry optimisation of 8-HQ structures. The X-ray and optimized structures and their atom by atom superimposition are given in Scheme 2.

Evaluation of the antioxidant activity of 8-HQ derivatives in gas phase

The values of thermochemical descriptors, defined in eqs. 4a–4e, are calculated using the B3LYP/6-311++G(d,p) method and are given in Table 2 for both the experimental derivatives A–D and the designed derivatives E–H. The gas phase enthalpy of the hydrogen atom H[•], calculated at the same level of theory, is –313.69 kcal/mol. The gas phase enthalpy of the proton H⁺ is calculated using the statistical thermodynamics equations and it is equal to 5RT/2 = 1.48 kcal/mol. The estimated gas phase (vacuum) enthalpy of the electron, based on the numerical solution of the Fermi–Dirac statistical mechanics equations, is 0.752 kcal/mol.⁴⁷

Table 2 indicates that the BDE values (HAT mechanism) are lower than the PA values (step 1, SPLET mechanism) and the IP values (step 1, SET-PT mechanism). Consequently, the HAT mechanism is predicted to be more favoured in gas phase due to the facility of the hydrogen atom transfer and the formation of the ArO[•] radical in a single step. The BDE values for experimental compounds A–D are ranked in the following order: D < A < C < B. This result shows that compound D is predicted to be more antioxidant in gas phase than the other experimental derivatives A–C and the reference system (phenol). The comparison of the BDE values of the designed derivatives E–H with that of the experimental compound D reveals that the BDE value is increased for compound E and decreased for compounds F–H, indicating that the substitution in the ortho positions by an EDG permits reduction of the BDE value. The calculated BDE values (Table 2) permit the

Table 2. Thermochemical descriptor values (kcal/mol) calculated for experimental and designed derivatives.

Compound	HAT		SPLET		SET-PT	
	BDE	PA (step 1)	ETE (step 2)	IP (step 1)	PDE (step 2)	
Experimental						
A	87.51	348.16	55.27	181.13	222.31	
B	91.91	325.36	82.47	196.50	211.33	
C	88.75	342.47	62.20	180.82	223.85	
D	80.30	351.56	44.67	158.56	237.66	
Designed						
E	82.26	338.58	59.60	165.76	232.42	
F	78.87	351.88	42.90	155.11	239.68	
G	78.84	349.89	44.86	153.48	241.28	
H	73.07	351.93	37.06	148.53	240.46	
Reference						
Phenol	82.90	346.59	52.23	192.91	205.91	

following classification of the antioxidant power in gas phase: H < G < F < D < E < phenol < A < C < B. The compound H (R = NH₂) is predicted to be the best antioxidant derivative in the gas phase.

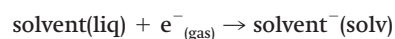
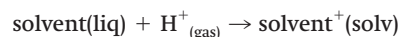
Evaluation of the antioxidant activity of 8-HQ derivatives in polar solvents

The standard enthalpies of the hydrogen H[•] in methanol and water, calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory, are –313.71 and –313.70 kcal/mol, respectively. The standard (T = 298.15 K, P = 1 atm) enthalpies of the proton H⁺ and the electron e^{•–} in methanol and water are estimated using the following equations:

$$(5a) \quad \text{H}(\text{H}^+)_{\text{solv}} = \text{H}(\text{H}^+)_{\text{gas}} + \Delta\text{H}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$$

$$(5b) \quad \text{H}(\text{e}^{\bullet-})_{\text{solv}} = \text{H}(\text{e}^{\bullet-})_{\text{gas}} + \Delta\text{H}_{\text{solv}}(\text{e}^{\bullet-})$$

Because the solvation enthalpies of the proton and the electron in methanol and water are not available in the literature, they are estimated as the enthalpy changes in the following processes:



Here, the particle (H⁺ or e^{•–}) is attached to one molecule of the same solvent. The liquid solvent is approached by the CPCM model.

Table 3. Enthalpies H and solvation enthalpies ΔH_{solv} (kcal/mol) of H^+ and e^- .

Particle	Methanol		Water	
	H	ΔH_{solv}	H	ΔH_{solv}
H^+	-240.26	-241.74	-234.0	-235.45
e^-	-25.85	-26.60	-31.32	-32.08

The enthalpies and solvation enthalpies of the proton and the electron, calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory, are recapitulated in Table 3.

The calculated thermochemical descriptors in methanol and water are reported in Tables 4a and 4b, respectively, for HAT, SPLET, and SET-PT mechanisms.

Tables 4a and 4b indicate that the PA values (step 1, SPLET mechanism) in methanol and water solvents are lower than BDE (HAT mechanism) and IP values (step 1, SET-PT mechanism) for all derivatives A–H and phenol, indicating that the SPLET process is predicted to be more favoured in polar media (for instance methanol and water solvents). The calculated ETE values (step 2, SPLET mechanism) decrease in the following orders in methanol and in water, respectively:

$$\text{H} < \text{G} < \text{F} < \text{D} < \text{phenol} < \text{E} < \text{A} < \text{C} < \text{B}$$

$$\text{H} < \text{G} < \text{F} < \text{D} < \text{E} < \text{A} < \text{phenol} < \text{C} < \text{B}$$

We note that the ETE value is increased for compound E ($\text{R} = \text{CHO}$) and decreased for compounds F ($\text{R} = \text{Me}$), G ($\text{R} = t\text{-Bu}$), and H ($\text{R} = \text{NH}_2$). Consequently, the ortho substitution by EDGs (derivatives F–H) is a good option for reducing the ETE value and to improve the antioxidant power of the experimental compound D; the derivative H ($\text{R} = \text{NH}_2$) is predicted to be the best antioxidant derivative in polar solvents.

It is of great interest to note that the ETE descriptor, which expresses the electron transfer enthalpy of the anion ArO^- (eq. 2b), can be suitably correlated with the HOMO energy of the anion, denoted $E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$. Indeed, an anion with a higher HOMO energy level displays better electron-donating properties. In other words, low values of the ETE descriptor correspond to high values of the $E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$ descriptor and vice versa. Based on the results given in Table 5, the H^- anion has the highest HOMO energy value, whereas the B^- anion has the lowest one; the calculated $E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$ values decrease in the following order: $\text{H}^- < \text{G}^- < \text{F}^- < \text{D}^- < \text{phenol}^- < \text{A}^- < \text{C}^- < \text{B}^-$ (in both methanol and water). These results are in good accordance with the calculated ETE values, and an excellent linear correlation between ETE and $E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$ is obtained (Figs. 1a and 1b).

Spin density distributions in ArO^\bullet radicals

The spin density distribution is a reliable parameter that provides a better representation of the stability of a radical. Indeed, the radical ArO^\bullet is predicted to be more stable if the spin density is not concentrated on the oxygen atom but is delocalized on the whole molecule. As it can be seen in Fig. 2, the gas phase atomic spin densities on the oxygen atom of A–H derivatives are in a range of 0.21–0.32, indicating that the total spins density is delocalized on the different atoms of the systems. Consequently, the formed aryloxy radicals ArO^\bullet are predicted to be stable and the corresponding compounds are predicted to be potent antioxidants. The low value of the spin density on the oxygen atom of derivative E ($\text{R} = \text{CHO}$), 0.23, is justified by the conjugation of the π bond of the carbonyl group with the aromatic ring. Similarly, for compound H ($\text{R} = \text{NH}_2$), the conjugation of the nitrogen lone pair of the amino group with the aromatic ring explains the great delocalization and the considerable low value of the spin density of the oxygen atom (0.21). We note that the calculated spin densi-

Table 4. Thermochemical descriptors values (kcal/mol) calculated in (a) methanol and (b) water at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory.

Compound	HAT	SPLET		SET-PT	
	BDE	PA (step 1)	ETE (step 2)	IP (step 1)	PDE (step 2)
(a) Methanol					
Experimental					
A	82.29	54.19	75.69	113.18	16.70
B	88.46	40.91	95.16	126.28	9.79
C	82.04	51.89	77.74	113.41	16.23
D	72.28	57.65	62.23	91.63	28.15
Designed					
E	73.23	48.61	72.22	97.01	23.83
F	71.29	58.92	59.98	89.85	29.04
G	71.82	60.29	59.14	89.52	30.91
H	67.16	58.75	56.01	85.25	29.51
Reference					
Phenol	82.14	59.34	71.19	114.14	16.39
(b) Water					
Experimental					
A	82.14	59.37	71.15	106.95	23.57
B	88.58	46.35	90.42	119.99	16.78
C	81.92	57.16	73.14	107.18	23.12
D	72.04	62.80	57.62	85.40	35.02
Designed					
E	72.95	53.86	67.48	90.72	30.62
F	71.06	64.09	55.36	83.65	35.80
G	71.62	65.53	54.47	82.32	37.68
H	66.12	63.91	50.60	79.11	35.40
Reference					
Phenol	82.11	58.32	72.17	113.28	17.27

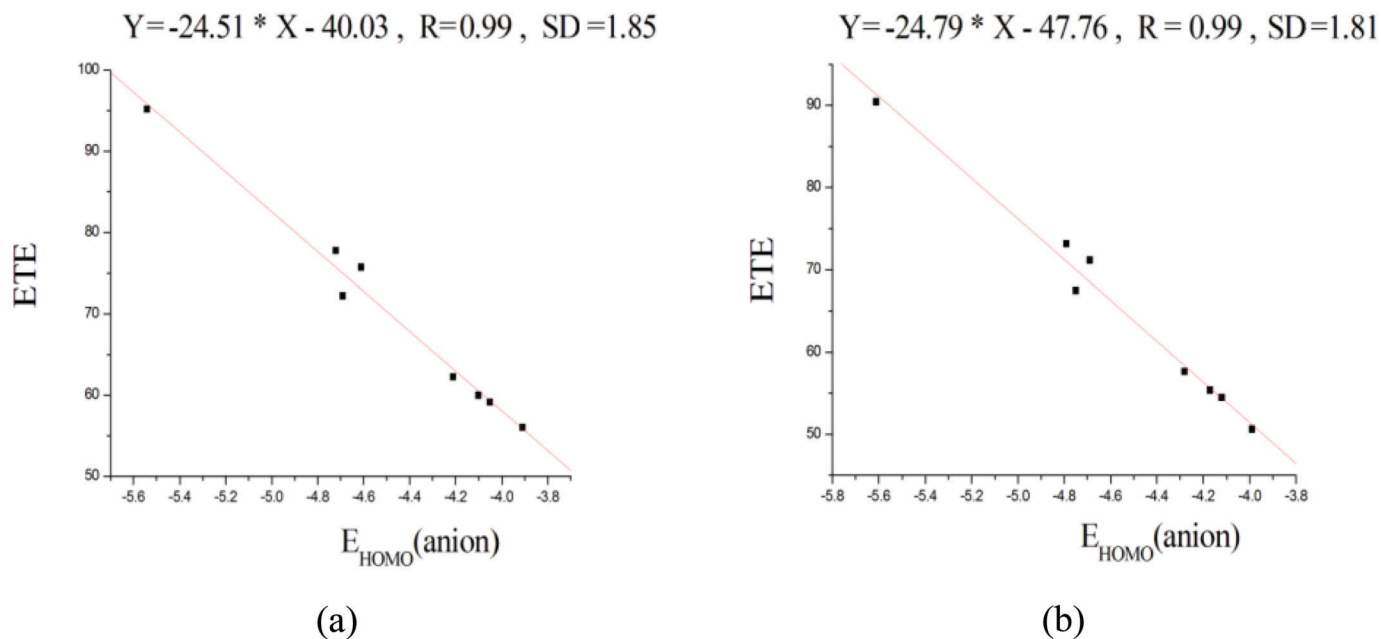
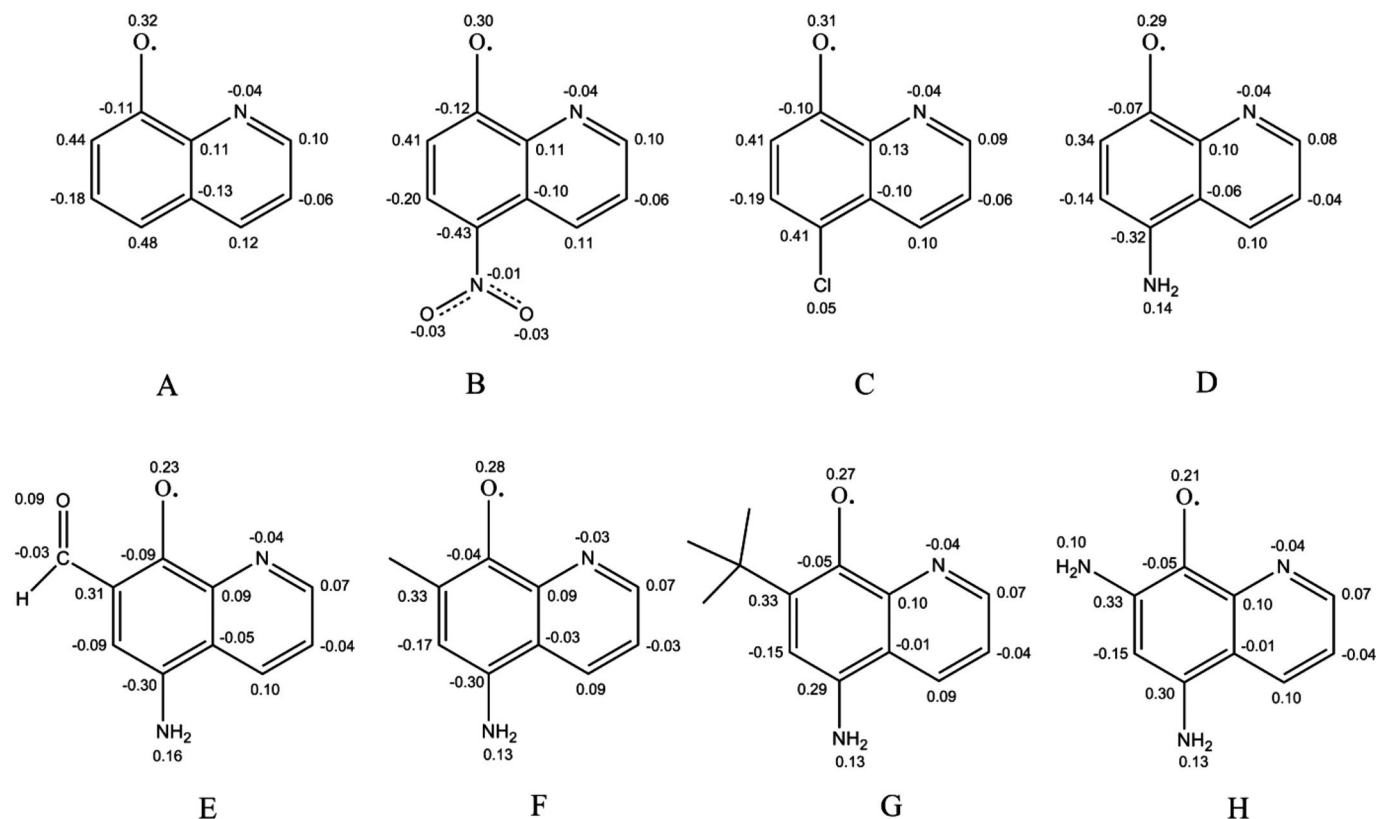
Table 5. The HOMO energies of anion systems in polar solvents.

Anion X^-	$E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$	
	Methanol	Water
Experimental		
A^-	-4.61	-4.69
B^-	-5.54	-5.61
C^-	-4.72	-4.79
D^-	-4.21	-4.28
Designed		
E^-	-4.69	-4.75
F^-	-4.10	-4.17
G^-	-4.05	-4.12
H^-	-3.91	-3.99
Reference		
Phenol^-	-4.65	-4.73

ties in polar solvent follow the same trends (Supplementary Figs. S1 and S2).

Conclusion

In the present work, DFT calculations at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory have been performed to investigate the antioxidant properties of the experimental A–D and designed E–H derivatives of 8-HQ. The numerical values of thermochemical antioxidant descriptors have been computed both in gas phase and in polar solvents to put in evidence the most probable mechanism involved in the process of radical scavenging of the studied compounds. The calculations carried out in gas phase demonstrated the preference of the HAT mechanism, and the following classification was obtained: $\text{H} < \text{G} < \text{F} < \text{D} < \text{E} < \text{phenol} < \text{A} < \text{C} < \text{B}$. By

Fig. 1. Linear correlations between ETE values (in kcal·mol⁻¹) and $E_{\text{HOMO}}(\text{anion})$ (in eV) (a) in methanol and (b) in water. [Colour online.]**Fig. 2.** The spin density distributions in ArO[•] radicals in gas phase.

contrast, the calculations performed in polar solvents indicate the preference of the SPLET mechanism, and the following classifications were obtained in methanol and in water, respectively:

H < G < F < D < phenol < E < A < C < B

H < G < F < D < E < A < phenol < C < B

In conclusion, the designed derivative H (R = NH₂) is predicted to be a strong radical scavenger in comparison with the other derivatives A–G in both gas phase and polar media, and it may be

investigated as a potent antioxidant candidate for in vitro measurements.

Supplementary data

Supplementary data are available with the article through the journal Web site at <http://nrcresearchpress.com/doi/suppl/10.1139/cjc-2017-0457>.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government (project CNEPRU E02020140102) for financial support.

References

- Dizdaroglu, M.; Jaruga, P.; Birincioglu, M.; Rodriguez, H. *Free Radical Biol. Med.* **2002**, *32*, 1102. doi:10.1016/S0891-5849(02)00826-2.
- Hsieh, J. F.; Wu, S. H.; Yang, Y. L.; Choong, K. F.; Chen, S. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3450. doi:10.1016/j.bmc.2007.03.010.
- Bandyopadhyay, U.; Das, D.; Banerjee, R. K. *Curr. Sci.* **1999**, *77*, 658.
- Finkel, T. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2005**, *6*, 971. doi:10.1038/nrm1763.
- Finkel, T.; Holbrook, N. J. *Nature* **2000**, *408*, 239. doi:10.1038/35041687.
- Farbstein, D.; Kozak-Blickstein, A.; Levy, A. P. *Molecules* **2010**, *15*, 8098. doi:10.3390/molecules15118098.
- Al-Dabbas, M. M.; Al-Ismaïl, K.; Kitahara, K.; Chishaki, N.; Hashinaga, F.; Suganuma, T.; Tadera, K. *J. Food Chem.* **2007**, *104*, 734. doi:10.1016/j.foodchem.2006.10.080.
- Hall, C. A.; Cuppett, S. L. AOCs Press: Champaign, IL, 1997; p. 2.
- Pingaew, R.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1768. doi:10.1007/s00044-013-0777-z.
- Tanzer, J. M.; Slee, A. M.; Kamay, B.; Scheer, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *13*, 1044. doi:10.1128/AAC.13.6.1044.
- Kos, J.; Zadrazilova, I.; Nevin, E.; Soral, M.; Gonec, T.; Kollar, P.; Oravec, M.; Coffey, A.; O'Mahony, J.; Liptaj, T.; Kralova, K.; Jampilek, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4188. doi:10.1016/j.bmc.2015.06.047.
- Prachayasittikul, V.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Drug Des., Dev. Ther.* **2013**, *7*, 1157. doi:10.2147/DDDT.S49763.
- Chan-on, W.; Huyen, N. T. B.; Songtawee, N.; Suwanjang, W.; Prachayasittikul, S.; Prachayasittikul, V. *Drug Des., Dev. Ther.* **2015**, *9*, 2033. doi:10.2147/DDDT.S79313.
- Cherdrakulkiat, R.; Boonpangrak, S.; Sinthupoom, N.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Biochem. Biophys. Rep.* **2016**, *6*, 135. doi:10.1016/j.bbrep.2016.03.014.
- Cherdrakulkiat, R.; Boonpangrak, S.; Pingaew, R.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2015**, *5*, 046. doi:10.7324/JAPS.2015.50308.
- Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173. doi:10.1021/ja002455u.
- Najafi, M.; Zahedi, M.; Klein, E. *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *978*, 16. doi:10.1016/j.comptc.2011.09.014.
- Ardjani, A. T. E.; Mekelleche, S. M. *J. Mol. Model.* **2016**, *22*, 302. doi:10.1007/s00894-016-3160-4.
- Wright, J. S.; Carpenter, D. J.; McKay, D. J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4245. doi:10.1021/ja963378z.
- Estévez, L.; Mosquera, R. A. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 10614. doi:10.1021/jp8043237.
- Rojano, B.; Saez, J.; Schinella, G.; Quijano, J.; Vélez, E.; Gil, A.; Notario, R. *J. Mol. Struct.* **2008**, *877*, 1. doi:10.1016/j.molstruc.2007.07.010.
- Iuga, C.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Russo, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3868. doi:10.1021/jo3002134.
- Alberto, M. E.; Russo, N.; Grand, A.; Galano, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 4642. doi:10.1039/c3cp43319f.
- Mazzone, G.; Toscano, M.; Russo, N. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 9650. doi:10.1021/jf403262k.
- Leopoldini, M.; Russo, N.; Toscano, M. *Food Chem.* **2011**, *125*, 288. doi:10.1016/j.foodchem.2010.08.012.
- Mazzone, G.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Russo, N. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 662. doi:10.1021/acs.jcim.6b00006.
- Guardia, J. J.; Moral, M.; Granadino-Roldán, J. M.; Garzón, A. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1077*, 113. doi:10.1016/j.comptc.2015.11.004.
- Marino, T.; Galano, A.; Russo, N. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 10380. doi:10.1021/jp505589b.
- Lengyel, J.; Rimarcik, J.; Vagánek, A.; Klein, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10895. doi:10.1039/c3cp00095h.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision C. 01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- Frisch, M. J.; Nielsm, A. B.; Holder, A. J. *Gaussview User Manual*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 2008.
- Castañeda, R.; Antal, S. A.; Draguta, S.; Timofeeva, T. V.; Khurstalev, V. N. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2014**, *70*, 924. doi:10.1107/S1600536814016110.
- Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864. doi:10.1103/PhysRev.136.B864.
- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372. doi:10.1063/1.464304.
- Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. doi:10.1103/PhysRevB.37.785.
- Toscano, M.; Russo, N. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1077*, 119. doi:10.1016/j.comptc.2015.11.008.
- Leopoldini, M.; Pitarch, I. P.; Russo, N.; Toscano, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 92. doi:10.1021/jp035901j.
- Leopoldini, M.; Russo, N.; Chiodo, S.; Toscano, M. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 6343. doi:10.1021/jf060986h.
- Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4916. doi:10.1021/jp037247d.
- Mazzone, G.; Malaj, N.; Russo, N.; Toscano, M. *Food Chem.* **2013**, *141*, 2017. doi:10.1016/j.foodchem.2013.05.071.
- Mazzone, G.; Malaj, N.; Galano, A.; Russo, N.; Toscano, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 565. doi:10.1039/C4RA11733F.
- Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. *Theor. Chem. Acc.* **2004**, *111*, 210. doi:10.1007/s00214-003-0544-1.
- Guerra, M.; Amorati, R.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5460. doi:10.1021/jo0495236.
- Klein, E.; Lukeš, V. *Chem. Phys.* **2006**, *330*, 515. doi:10.1016/j.chemphys.2006.09.026.
- Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117. doi:10.1016/0301-0104(81)85090-2.
- Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Tomasi, J.; Bonaccorsi, R. *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 778. doi:10.1002/jcc.540080605.
- Bartmess, J. E. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6420. doi:10.1021/j100076a029.

Investigation of reaction mechanisms and kinetics of the radical scavenging ability of 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol and 3,5-di-*tert*-butylbenzene-1,2-diol compounds towards OOH radical

Anes El-Hadj Saïd and Sidi Mohamed Mekelleche*

Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modelling No. 53, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen, PB 119, Tlemcen, 13000, Algeria

*E-mail: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz

ABSTRACT

The antioxidant properties of the synthesised 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol (system A) and the designed 3,5-di-*tert*-butylbenzene-1,2-diol (system B) have been explored through density functional theory at the M05-2X/6-31+G(d,p) level of theory. The quantum mechanics-based test for overall free radical scavenging activity (QM-ORSA) protocol has been employed to account for their radical-scavenging capacity against the hydroperoxyl radical (HOO•) in the gas phase and in toluene solvent as a mimic lipid medium. The different mechanisms of the chemical reactions of the studied systems with HOO• have been considered, namely (i) the hydrogen atom transfer (HAT), (ii) the single electron transfer followed by proton transfer and (iii) the radical adduct formation. Our calculations provide evidence that HAT is the most favoured reaction mechanism in both the gas phase and in lipid media and the calculated thermodynamic and kinetic parameters indicate that the designed compound is more efficient than the synthesised system A and the reference system (α -tocopherol).

KEYWORDS: antioxidants, mechanism of radical scavenging ability, rate constants, density functional theory, hydroperoxyl radical

1. INTRODUCTION

Reactive oxygen species (ROS) is a collective term used by biologists to refer to oxygen-centred radicals, such as the superoxide (O_2^-) and hydroxyl radical (OH•), as well as some non-radical derivatives of O_2 , such as hydrogen peroxide (H_2O_2), singlet oxygen (1O_2) and hypohalites [*e.g.* hypochlorous acid (HOCl)] [1,2]. Organic derivatives of oxygen species such as alkoxy radicals (RO•) and peroxy radicals (ROO•) are also important examples of ROS which can seriously alter cell structures such as lipids, proteins and DNA [3,4]. Thus, this phenomenon is strongly implicated in the natural aging process: cardiovascular disorder, neurodegenerative, diabetes, Alzheimer's disease and cancer [5,6].

Antioxidants are substances that prevent free radical formation in cells. A coupling process of the antioxidant and free radical makes the latter less harmful. Aromatic rings such as found in phenolic compounds or polyphenols are the commonest natural antioxidant products [7,8], due to their high utilisation in several medicinal, pharmaceutical and commercial applications. Antioxidants, including biological and naturally occurring ones, are also obtained by chemical

synthesis. The list of synthetic antioxidants is increasing by the day [9], thus Trolox (a water soluble analogue of α -tocopherol denoted α -T), butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) are examples of commercial synthesised antioxidants [10,11].

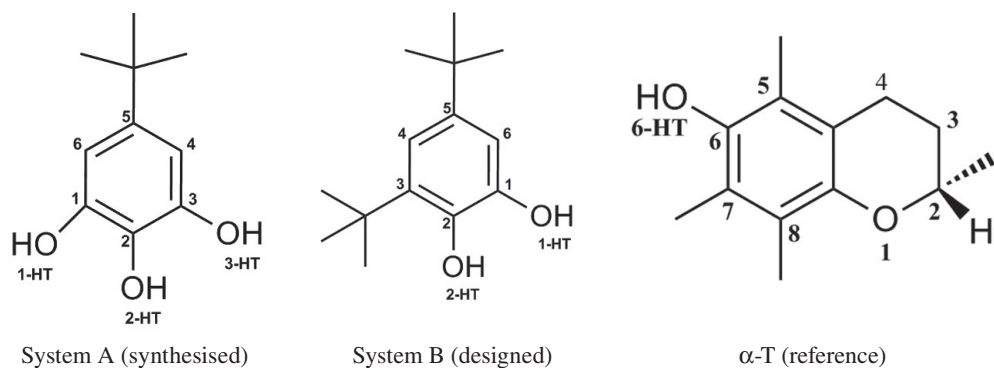
Recently, Guitard *et al.* [12] established, using several techniques, that 5-*tert*-butylbenzene-1,2,3-triol (system A, see Scheme 1) is an excellent DDPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical scavenger in comparison with many antioxidants (polyphenols, synthetic phenolic compounds, tocopherols, hydroxybenzoic acid derivatives, hydroxycinnamic acid derivatives, flavonols, flavones, flavanonols, flavanones, isoflavones, catechins, stilbenes, genol and isoeugen, antioxidants in olive, lignans, carnosol and carnosic acids). Our aim in this work was to explore the antioxidant activity of the synthesised compound (system A) and compare this with that of a designed system (system B, 3,5-di-*tert*-butylbenzene-1,2-diol) and a reference system (α -T). For this purpose, we have chosen the hydroperoxyl radical ($\text{HOO}\bullet$) due to its moderate reactivity, which is considered as an attractive characteristic for studying trends in antioxidant activities [13,14]. In addition, this radical plays a central role in mediating the toxic side effects of aerobic respiration, due to its high reactivity with biomolecules and it has been established that the rate constants corresponding to the $\text{HOO}\bullet$ damage to polyunsaturated fatty acids are in the range 1.18×10^3 – $3.05 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [15]. This value has been proposed as a threshold for identifying which compounds are expected to act efficiently in retarding the oxidative degradation of lipids [16].

It is generally assumed that the reactions between phenolic compounds or polyphenols and ROS such as $\text{HOO}\bullet$ take place through three main mechanisms:

- (i) The hydrogen atom transfer process/proton coupled electron transfer (HAT/PCET) [17].
- (ii) The transfer process of a single electron followed by proton transfer (SET-PT) [18].
- (iii) The radical adduct formation (RAF) [19].

1.1 HAT/PCET mechanisms

In the HAT mechanism, the proton and the electron are assumed to migrate in the same molecular orbital, while they may be transferred in separate molecular orbitals in the case of the PCET mechanism. Nevertheless, both HAT and PCET mechanisms lead to the same final products.



Scheme 1 Chemical structures of systems A, B and α -T.



The Gibbs free energy for this mechanism is simply calculated by the following equation

$$\Delta_r G^{\text{HAT}} = [G(\text{ArO}\cdot) + G(\text{HOOH})] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}\cdot)] \quad (1b)$$

1.2 SET-PT mechanism

In this reaction pathway, the sequential transfer can take place in two consecutive steps: a single-electron transfer (SET) process [Eqns (2a) and (2a')] and the proton transfer (PT) corresponding to the deprotonation of the formed radical cation [Eqns (2b) and (2b')].



The total Gibbs free energy for the SET-PT mechanism is calculated as follows

$$\Delta_r G^{\text{SET-PT}} = \Delta_r G^{\text{SET}} + \Delta_r G^{\text{PT}} \quad (2c)$$

where

$$\Delta_r G^{\text{SET}} = [G(\text{ArOH}\cdot^+) + G(\text{HOO}^-)] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}\cdot)] \quad (2d)$$

$$\Delta_r G^{\text{PT}} = [G(\text{ArO}\cdot) + G(\text{HOOH})] - [G(\text{ArOH}\cdot^+) + G(\text{HOO}^-)] \quad (2e)$$

We note that the HAT and SET-PT mechanisms are characterised by the same value of $\Delta_r G$ since the initial reactants and the final products are identical.

1.3 RAF mechanism

This mechanism corresponds to the addition of the $\text{HOO}\cdot$ radical to the carbon–carbon double bond of the aromatic ring leading to the formation of a radical adduct



The Gibbs free energy corresponding to this mechanism can be expressed as follows

$$\Delta_r G^{\text{RAF}} = [G(\text{ArOH-OOH}\cdot)] - [G(\text{ArOH}) + G(\text{HOO}\cdot)] \quad (3b)$$

2. COMPUTATIONAL DETAILS

All calculations were performed using density functional theory (DFT) with the Gaussian 09W package [20] and carried out using the M05-2X functional [21] in combination with the standard 6-31+G(d,p) basis set. The reliability of the above density functional has been proven for the calculation of reaction and activation energies relating to radical systems [22]. For open-shell systems, the unrestricted method was thoroughly applied. The spin contamination of monoradical species was found to be slightly greater than 0.75 and the charges were reduced

to the correct value after annihilation of spin contamination. The local minima were checked and were found to be true absolute minima (*i.e.* no imaginary frequencies) and the transition states (TSS) were identified by the presence of one and only one imaginary frequency in the Hessian matrix. Intrinsic reaction coordinate calculations were performed in order to connect the TSS with the stationary points (reactants and products). Toluene solvent ($\epsilon = 2.37$) was used to mimic lipid media and the SMD implicit model was chosen for calculations in the solution phase due to its applicability to either charged or uncharged solute in any solvent or liquid medium [23]. The rate constants (k_{TST}) were calculated through the thermodynamic formulation of conventional transition state theory (TST) [24] and corrected by the inclusion of the transmission coefficient $\chi(T)$ using the Wigner formula [25]

$$k_{\text{TST/W}} = \chi(T)k_{\text{TST}} \quad (4a)$$

where

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h |\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \quad (4b)$$

where ω^\ddagger is the TS imaginary frequency, k_B is the Boltzmann constant, h is the Planck constant and T is the absolute temperature.

We note that quantum tunnelling effects play an important role in the correction of the calculated rate constants since the values predicted by conventional TST can turn out to be too small compared to experimental data.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Thermochemistry study

The reaction Gibbs free energies, $\Delta_r G$, calculated at the M05-2X/6-31+G(d,p) level of theory for the HAT, SET-PT and RAF mechanisms are given in Table 1. The calculations were performed in both the gas phase and in toluene. For the HAT and SET-PT mechanisms, the 1-HT, 2-HT, 3-HT and 6-HT positions were considered (see Scheme 1). For the RAF mechanism, all the possibilities for HOO• addition at the sp^2 carbons of the aromatic ring were investigated.

It turns out that, for the SET-PT mechanism, the first step (SET) is endergonic ($\Delta_r G > 0$) while the second step (PT) is exergonic ($\Delta_r G < 0$) and can occur spontaneously. This means that the SET is the step that limits the reaction and therefore is the crucial step of the whole reaction. However, the $\Delta_r G$ values of the SET step of the SET-PT mechanism are considerably higher than those of the HAT mechanism. Consequently, the SET-PT mechanism is, thermodynamically, disfavoured in both the gas phase and in toluene. For the RAF mechanism, the $\Delta_r G$ values for the six positions are also higher than those of the HAT mechanism, indicating that this process is also disfavoured in the gas phase and in toluene. For the HAT mechanism, compared to the 1-HT and 3-HT positions, the 2-HT position corresponds to the lowest value of $\Delta_r G$ for both systems A and B. Consequently, the abstraction of the H atom from the 2-HT position by the HAT mechanism is, thermodynamically, most favoured in comparison to all the other HAT, SET-PT and RAF pathways.

Table 1 Reaction Gibbs free energies ($\Delta_r G$) (kcal mol⁻¹) in the gas phase and in toluene

	System A		System B		α -T	
	Gas	Toluene	Gas	Toluene	Gas	Toluene
HAT						
1-HT	5.17	1.43	3.01	1.28	–	–
2-HT	–3.07	–6.21	–10.77	–10.62	–	–
3-HT	–2.15	–3.42	–	–	–	–
6-HT	–	–	–	–	–7.07	–10.34
SET-PT						
SET	157.79	94.69	150.73	90.48	138.87	77.43
PT						
1-HT	–152.61	–93.27	–147.71	89.20	–	–
2-HT	–160.86	–100.90	–161.49	–101.20	–	–
3-HT	–159.94	–98.11	–	–	–	–
6-HT	–	–	–	–	–145.95	–87.77
RAF						
1	22.11	23.32	20.97	22.65	15.45	17.48
2	18.61	19.62	19.15	22.59	10.03	11.20
3	16.73	17.27	16.42	19.97	8.74	10.68
4	14.92	15.42	11.12	14.68	10.66	12.09
5	15.26	15.67	13.61	15.40	–	–
6	16.70	18.42	17.04	20.37	–	–

Table 2 Calculated BDE values (kcal mol⁻¹) at the M05-2X/6-31+G(d,p) level in the gas phase and in toluene

	System A		System B		α -T	
	Gas	Toluene	Gas	Toluene	Gas	Toluene
HAT						
1-HT	87.68	86.42	87.51	85.78	–	–
2-HT	79.84	78.75	73.12	73.90	–	–
3-HT	80.77	81.08	–	–	–	–
6-HT	–	–	–	–	77.34	76.70

In the HAT mechanism, the O–H bond rupture is homolytic and the capacity of this mechanism is essentially driven by the bond dissociation enthalpy (BDE) physicochemical parameter. We note that BDE is an intrinsic parameter that helps to estimate the intrinsic capacity of the compound to lose one H atom. BDEs were calculated for each OH group as the difference between the [ArO• + H•] and the ArOH enthalpies. The hydrogen atom enthalpy values for H• in the gas phase and toluene solvent, calculated using the M05-2X/6-31+G(d,p) method, are –310.96 and –310.69 kcal mol⁻¹ respectively. The BDE values corresponding to the 1-HT, 2-HT and 3-HT positions of systems A and B and the 6-HT position of α -T are given in Table 2.

As shown in Table 2, for systems A and B, the BDE values corresponding to the 2-HT position are lower than those of the 1-HT and 3-HT positions in the both gas phase and in toluene, indicating that the abstraction of the hydrogen atom from the 2-HT position is easier compared to the other positions. The comparison between the BDEs of systems A and B with that of α -T permits us to establish the following order:

BDE (B) < BDE (α -T) < BDE (A) (in gas phase and in toluene)

According to the BDE thermochemical parameter, the antioxidant power of systems A, B and α -T increase in the following order: A < α -T < B, indicating that the designed α system B is predicted to be a more efficient radical scavenger than the synthesised compound A and the reference system α -T. The results obtained in the gas phase and in toluene follow the same trend.

3.2 Spin density distributions

The spin density distribution is a reliable parameter which provides a better representation of the reactivity of a radical system. The calculated spin densities on the oxygen atom of the phenoxy radicals (A, B and α -T) are given in Table 3. The calculated total spin densities for the three radical systems are given in Figure 1.

As can be seen in Figure 1, the spin density of the three phenoxy radicals ($\text{ArO}\bullet$) is not concentrated on the oxygen atom but delocalised over the whole molecule. Table 3 indicates that the spin density on the oxygen atom of radical B is lower than those of radicals A and α -T both in the gas phase and in toluene. This means that radical B is predicted to be less reactive in radical reactions. Consequently, the designed system B is predicted to be a more potent antioxidant compared to the experimental system and the reference system α -T.

3.3 Fukui indices

The local radical Fukui indices, denoted $f^0(r)$, are frequently used for the prediction of the preferred sites for radical attacks. Using the finite difference approximation, this index is expressed by the following formula:

$$f^0(r) = 1/2 [q_{N+1}(r) - q_{N-1}(r)] \quad (5)$$

Table 3 Spin density distribution on the oxygen atom of $\text{ArO}\bullet$ in the gas phase and in toluene

	Radical A	Radical B	Radical α -T
Gas	0.368	0.322	0.354
Toluene	0.357	0.316	0.338

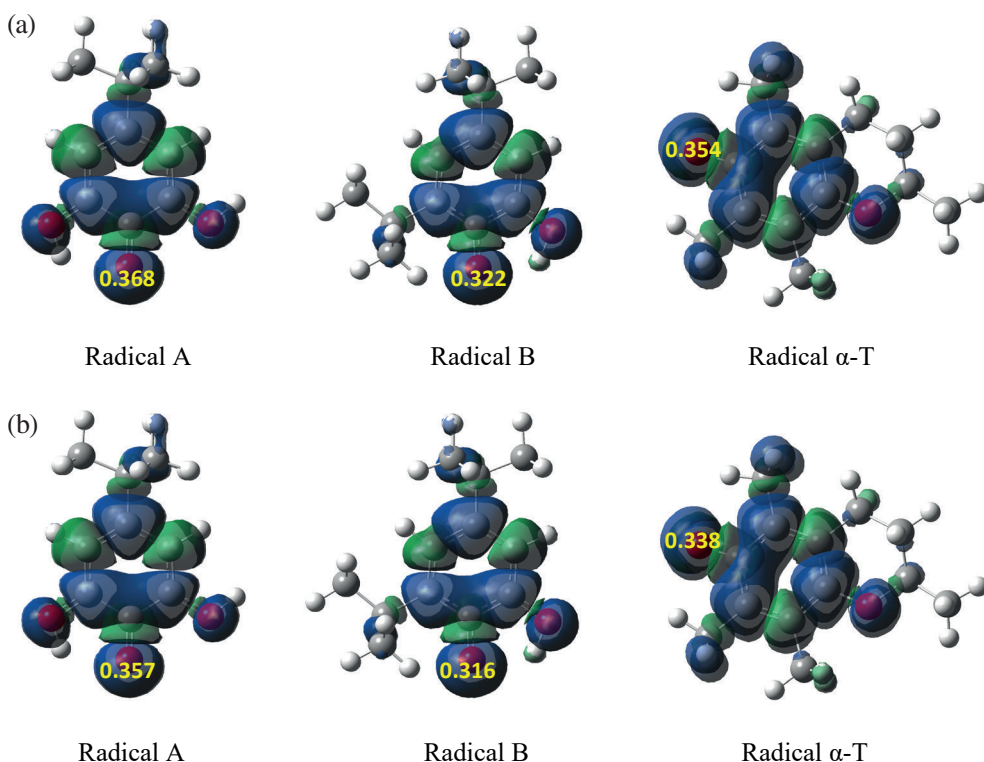


Figure 1 Spin density distributions on $\text{ArO}\bullet$ radicals in (a) the gas phase and (b) toluene.

Table 4 Calculated Fukui indices f^0 for the oxygen atom of the ArO• radicals in the gas phase and in toluene

	MPA		NPA		MK	
	Gas	Toluene	Gas	Toluene	Gas	Toluene
Radical A	0.210	0.238	0.221	0.222	0.237	0.217
Radical B	0.190	0.195	0.205	0.203	0.215	0.210
Radical α -T	0.205	0.210	0.208	0.204	0.194	0.192

where N+1 corresponds to an anion, with an electron added to the LUMO of the neutral molecule and N–1 corresponds to a cation with an electron removed from the HOMO of the neutral molecule.

In Table 4 are reported the values of radical Fukui indices calculated for the oxygen atom of the ArO• radicals in the gas phase and in toluene using Mulliken (MPA), natural (NPA) and electrostatic (MK) population analyses. It turns out that the lowest values correspond to radical system B, indicating that this system is less reactive and consequently less favoured for radical attacks in comparison with A and α -T systems.

3.4 Kinetic study

For the kinetic study, we have considered only the exergonic reaction channels (*i.e.* the HAT mechanism). This is because, even if the endergonic mechanisms (SET-PT and RAF) take place at a significant rate, they would be reversible and the formed products will not be observed experimentally [26].

3.4.1 Geometries of the transition states for the HAT mechanism

In the TS structures, the HOO• radical is located approximately perpendicular to the three systems (A, B, α -T). The different TSs are named as TS-n, where n indicates the position attacked by the HOO• radical. Thus, for example TS-2HT and TS-3HT correspond to the TSs in which the HOO• radical abstracts the H atom from the OH group of the studied compounds. Figure 2 shows the different TSs located for the reactions of the three systems with HOO•. For the H-abstraction mechanism, the TSs involving HOO• radicals show some structural differences according to the position of the OH group. TSg-2HT-A and TSg-2HT-B involving HOO• show geometries close to the reagents in which the breaking O...H bond length is within 1.08–1.10 Å, while the forming H...O bond is significantly longer and ranges from 1.34–1.30 Å. The geometry of TSg-3HT-A involving HOO• is also different to that of TSg-2HT-A. Indeed, the breaking O...H bond length is 1.12 Å which is longer than that of TSg-2HT-A, while the forming H...O bond is significantly shorter than that of TSg-2HT-A. We note that the breaking H...O bonds in toluene are slightly shorter in comparison to the gas phase while the forming H...O bonds become longer when passing from the gas phase to the solvent.

The values of the activation Gibbs free energies, imaginary frequencies, transmission coefficients and rate constants (k_{TST} and $k_{\text{TST/W}}$) for the studied reactions corresponding to the HAT channel are given in Tables 5 and 6. These quantities were calculated at the M05-2X/6-31+G(d,p) computational level in the gas phase and toluene. The vibrational mode corresponding to the imaginary frequency at the TS indicates that this vibration is essentially the characteristic H atom motion between the phenolic and the HOO• oxygen atoms. The Cartesian coordinates of the TS structures are given in the Electronic Supplementary Information.

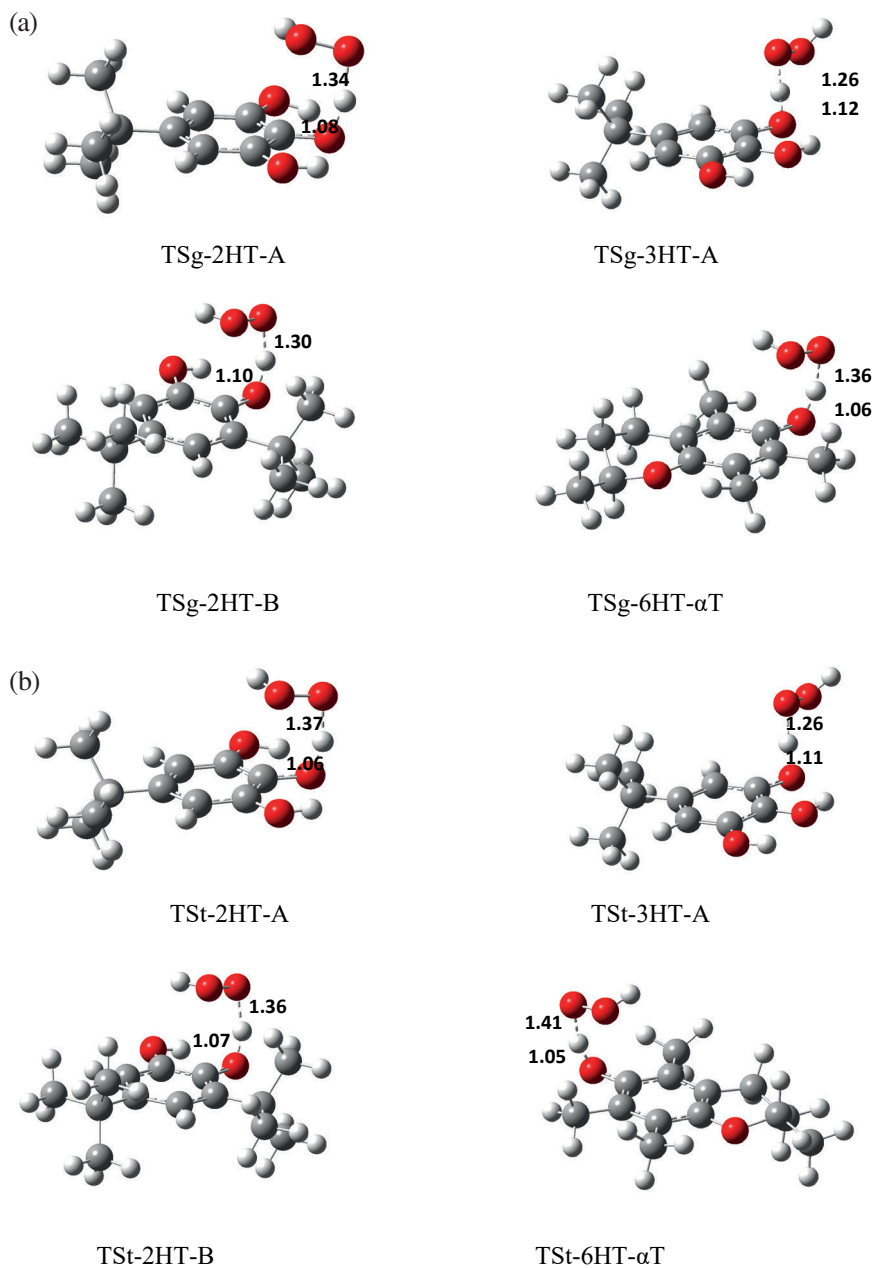


Figure 2 Optimised geometries of TSs for the HAT pathway in (a) the gas phase and (b) toluene.

The rate constants corresponding to the $\text{HOO}\cdot$ damage to the polyunsaturated fatty acids are in the range 1.18×10^3 – $3.05 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [15]. According to Table 6, the calculated rate constants in toluene are 1.12×10^3 , 3.92×10^3 and $6.50 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for systems A, α -T and B respectively. These values indicate that system A reacts more slowly than the biological target while the rate constant for α -T is equivalent to that of the biological target. Interestingly, the high value of the rate constant of system B indicates this reacts

about three times faster than the biological target. Moreover, the calculated kinetic data show that the designed system B reacts with $\text{HOO}\cdot$ seven times faster than compound A in toluene and consequently it is predicted to be a much better hydroperoxyl radical scavenger. This finding agrees with previous evidence suggesting that the presence of catechol moieties and electron-donating groups in the *ortho* position (for instance *t*-Bu) are important factors for the enhancement of the antioxidant activity of phenolic compounds [27–29]. We note that system A reacts three times more slowly than the reference system (α -T) in lipid media (toluene), while system B reacts two times faster than the reference system in toluene. These results indicate that compound B is predicted to possess the best peroxy radical scavenging activity and the antioxidant potency of the studied compounds can be ranked in the following sequence: $\text{B} > \alpha\text{-T} > \text{A}$.

3.4.2 Product complexes

After the chemical reaction takes place, the hydrogen atom of the H_2O_2 product is bonded to the oxygen atom of the phenoxy radical $\text{ArO}\cdot$ and the complex $[\text{ArO}\cdots\text{HOOH}]$ is formed. The negative values of the complexation enthalpies, given in Table 7, indicate that all the formed complexes are thermodynamically stable in comparison with the isolated state ($\text{ArO}\cdot + \text{HOOH}$). This stabilisation effect may decrease the pro-oxidant action of the newly-formed phenoxy radicals and the reactive oxygen species H_2O_2 by reducing their attacks on lipids.

Table 5 Activation Gibbs free energies (ΔG^\ddagger), rate constants (k_{TST} and $k_{\text{TST/W}}$), imaginary frequencies (ω^\ddagger) and transmission factors [χ (T)] in the gas phase

Compound	ΔG^\ddagger (kcal mol ⁻¹)	k_{TST} (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	ω^\ddagger (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{\text{TST/W}}$ (L mol ⁻¹ s ⁻¹)
System A					
2-HT	11.92	1.13×10^4	-1176.37	2.35	2.66×10^4
3-HT	18.49	1.73×10^{-1}	-2566.84	7.41	1.28
System B					
2-HT	9.49	6.86×10^5	-1246.80	2.51	17.20×10^5
α -T					
6-HT	10.34	1.63×10^5	-1049.47	2.07	3.38×10^5

Table 6 Activation Gibbs free energies (ΔG^\ddagger), rate constants (k_{TST} and $k_{\text{TST/W}}$), imaginary frequencies (ω^\ddagger) and transmission factors [χ (T)] in toluene

Compound	ΔG^\ddagger (kcal mol ⁻¹)	k_{TST} (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	ω^\ddagger (cm ⁻¹)	χ (T)	$k_{\text{TST/W}}$ (L mol ⁻¹ s ⁻¹)
System A					
2-HT	13.29	1.12×10^3	-1091.37	2.16	2.43×10^3
3-HT	19.18	5.40×10^{-2}	-3164.32	10.7	5.78×10^{-1}
System B					
2-HT	12.25	6.50×10^3	-1245.48	2.51	16.31×10^3
α -T					
6-HT	12.55	3.92×10^3	-1077.67	2.13	8.35×10^3

Table 7 Complexation enthalpies (in kcal mol⁻¹) in the gas phase and in toluene

Compound	Gas	Toluene
System A	-14.46	-10.73
System B	-6.66	-5.06
α -T	-9.62	-7.94

4. CONCLUSIONS

A thermodynamic and kinetic study of the antioxidant properties of system A, system B and the reference system α -T was carried out using DFT methods. The thermodynamic behaviour of the different reaction mechanisms was thoroughly investigated and it was found that the HAT process is, thermodynamically, the most favoured mechanism in both the gas phase and in toluene. The calculated BDE values in the gas phase and in toluene provided evidence that the antioxidant power of the studied compounds increases in the following order: A < α -T < B. The calculated atomic spin densities indicate that the spin density is not concentrated on the oxygen atom of the phenoxy radical ArO• but it is delocalised over the whole molecule, indicating a remarkable stability of the formed radicals. Comparison of radical Fukui indices for the three systems shows that radical B is less reactive than the A and α -T systems. The kinetic study of the exergonic HAT channels show that the designed system B reacts more rapidly with HOO• in comparison with the synthesised system A and the reference system α -T in both the phase gas and in toluene and the calculated rate constants (including the tunnelling effect) increase in the following order: A < α -T < B. In conclusion, the designed compound B is predicted to possess better antioxidant properties than the synthesised compound A and the reference system α -T.

5. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government (project CNEPRU E02020140102) for financial support.

6. ELECTRONIC SUPPLEMENTARY INFORMATION

The ESI (Cartesian coordinates of the structures) is available through <http://ingentaconnect.com/content/stl/prk/2018/00000043/00000002>

Published online: 30 May 2018

7. REFERENCES

- [1] Kimura, H., Sawada, T., Oshima, S., Kozawa, K., Ishioka, T. and Kato, M. (2005) *Curr. Drug Targets: Inflammation Allergy*, **4**, 489–495.
- [2] Nathan, C. (2003) *J. Clin. Invest.*, **111**, 769–778.
- [3] Gardner, H.W. (1989) *Free Radical Biol. Med.*, **7**, 65–86.
- [4] Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M. and Telser, J. (2007) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **39**, 44–84.
- [5] Weinberg, F. and Chandel, N.S. (2009) *Cell. Mol. Life Sci.*, **66**, 3663–3673.
- [6] Tieu, K., Ischiropoulos, H. and Przedborski, S. (2003) *IUBMB Life*, **55**, 329–335.
- [7] Nühlala, A.R., Moyo, M. and Van Staden, J. (2010) *Molecules*, **15**, 6905–6930.
- [8] Brewer, M.S. (2011) *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **10**, 221–247.
- [9] Augustyniak, A., Bartosz, G., Čipak, A., Duburs, G., Horáková, L'U., Łuczaj, W., Majekova, M., Odysseos, A.D., Rackova, L., Skrzydlewska, E., Stefek, M., Štrosová, M., Tirzitis, G., Venskutonis, P.R., Viskupicova, J., Vranka, P.S. and Žarković, N. J. (2010) *Free Radical Res.*, **44**, 1216–1262.
- [10] Denisov, E.T. and Afanas'ev, I.B. (2005) *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA.
- [11] Kahl, R. (1984) *Toxicology*, **33**, 185–228.
- [12] Guitard, R., Nardello-Rataj, V. and Aubry, J.-M. (2016) *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, 1220–1244.
- [13] Rose, R.C. and Bode, A.M. (1993) *FASEB. J.*, **7**, 1135–1142.
- [14] Galano, A., Tan, D.X. and Reiter, R.J. (2011) *J. Pineal Res.*, **51**, 1–16.
- [15] de Grey, A.D.N.J. (2002) *DNA Cell Biol.*, **21**, 251–257.
- [16] Galano, A. and Alvarez-Idaboy, J.R. (2013) *J. Comput. Chem.*, **34**, 2430–2445.

- [17] Wright, J.S., Carpenter, D.J., McKay, D.J. and Ingold, K.U. (1997) *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4245–4252.
- [18] Rojano, B., Saez, J., Schinella, G., Quijano, J., Vélez, E., Gil, A. and Notario, R. (2008) *J. Mol. Struct.*, **877**, 1–6.
- [19] Solar, S., Solar, W. and Getoff, N. (1984) *J. Phys. Chem.*, **88**, 2091–2095.
- [20] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B. *et al.* (2009) *Gaussian 09, revision B.01*. Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- [21] Zhao, Y., Schultz, N.E. and Truhlar, D.G. (2006) *J. Chem. Theory Comput.*, **2**, 364–382.
- [22] Zhao, Y. and Truhlar, D. G. (2008) *J. Phys. Chem. A*, **112**, 1095–1099.
- [23] Marenich, A.V., Cramer, C.J. and Truhlar, D.G. (2009) *J. Phys. Chem. B*, **113**, 6378–6396.
- [24] Truhlar, D.G., Hase, W.L. and Hynes, J.T. (1983) *J. Phys. Chem.*, **87**, 2664–2682.
- [25] Wigner, E.J. (1937) *J. Chem. Phys.*, **5**, 720–725.
- [26] Alberto, M.E., Russo, N., Grand, A. and Galano, A. (2013) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 4642–4650.
- [27] Wright, J.S., Johnson, E.R. and DiLabio, G.A. (2001) *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1173–1183.
- [28] Najafi, M., Zahedi, M. and Klein, E. (2011) *Comput. Theor. Chem.*, **978**, 16–28.
- [29] Ardjani, A.T.E. and Mekelleche, S.M. (2016) *J. Mol. Model.*, **22**, 302–312.

المخلص

يهدف هذا العمل إلى القيام بدراسة نظرية للكيمياء الحرارية و الحركية للفعالية المضادة للأكسدة لسلسلتين. بالنسبة للسلسلة الأولى المكونة من 8 مشتقات لـ 8-إدروكسيكينولين بينت الدراسة الحسابية بوجود مجموعات مانحة لإلكترونات قوية في الوضعتين أرتو و بارا تسمح بزيادة معتبرة للقدرة المضادة للأكسدة لهذه المركبات. بالإضافة إلى ذلك سمحت مقادير الكيمياء الحرارية المحسوبة بلورة ترتيب القوة المضادة للأكسدة لهذه المركبات في الحالة الغازية و في الميثانول و الماء. بالنسبة للسلسلة الثانية المكونة من ثلاث مركبات (A-التجريبي: 5-ترسيوبيبتيلبنزن-3،2،1-تريول ؛ B-النظري: 3،5-دي-ترسيوبيبتيلبنزن-2،1-ديول ؛ المرجع: α -توكفيرول(فيتامين E))، بين حساب الطاقات الحرة للتفاعلات أن الآلية HAT هي الأكثر تفضيلا ترموديناميكيا و بين حساب ثوابت السرعة أن تفاعل المركب B مع الجذر الحر هيدروبيروكسيد HOO^\bullet هو الأسرع في الحالة الغازية و الوسط الدم. تم إجراء الحسابات بواسطة برنامج Gaussian09 وباستعمال طرق DFT LYP3B و M05-X2. **الكلمات المفتاحية:** مضادات الأكسدة، الآليات، مقادير الكيمياء الحرارية، ثوابت السرعة، DFT.

Résumé

L'objectif de ce travail est de mener une étude théorique thermochimique et cinétique de l'activité antioxydante de deux séries. Pour la 1^{ère} série constituée de huit dérivés du 8-hydroxyquinoléine, l'étude computationnelle montre que la présence de groupements électro-donneurs puissants dans les positions ortho et para permet d'augmenter considérablement la capacité antioxydante de ces composés. De plus, les descripteurs thermochimiques calculés nous ont permis d'établir un classement du pouvoir antioxydant de ces composés en phase gazeuse, dans le méthanol et dans l'eau. Pour la 2^{ème} série constituée de trois composés (A-expérimental: 5-tert-butylbenzene-1,2,3-triol ; B-conçu: 3,5-tert-butylbenzene-1,2-diol ; Référence: α -Tocophérol (Vitamine E)), le calcul des énergies libres des réactions montre que le mécanisme HAT est le plus favorisé thermodynamiquement et le calcul des constantes de vitesse montre que la réaction du système B avec le radical hydroperoxyl HOO^\bullet est la plus rapide en phase gazeuse et dans le milieu lipidique. Les calculs ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09 en utilisant les fonctionnelles DFT B3LYP et M05-2X.

Mots clé : antioxydants, mécanismes, descripteurs théoriques, constante de vitesse, DFT.

Abstract

The objective of this work is to perform a thermochemical and kinetic theoretical study of the antioxidant activity of two series. For the 1st series constituted by eight 8-hydroxyquinoline derivatives, the computational study shows that the presence of strong electro-donating groups in the ortho and para positions leads to a considerable increase of the antioxidant capacity of these compounds. In addition, the calculated thermochemical descriptors allow us to classify the antioxidant power of these compounds in the gas phase, in methanol and in water. For the 2nd series constituted by three compounds (A-experimental: 5-tert-butylbenzene 1,2,3-triol; B-designed: 3,5-di-tert-butylbenzene-1,2-diol; Reference: α -Tocopherol (Vitamin E)), the calculation of the reaction free energies indicates that the HAT mechanism is, thermodynamically, the most favored process and the computation of the rate constants shows that, compared to systems A and vitamin E, the reaction of the system B with the hydroperoxyl radical HOO^\bullet is predicted to be the fastest one in gas phase and in the lipid medium. All calculations were carried out by means of the Gaussian 09 software using the B3LYP and M05-2X DFT functionals.

Key words: antioxidant, mechanisms, thermochemical descriptors, rate constants, DFT.