

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université D^r. Tahar Moulay SAIDA
Faculté de Technologie
Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة
كلية التكنولوجيا
قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme Master
En Génie des procédés
Option: Génie Pharmaceutique

Présenté par :

SAHRAOUI Hadjer Chahrazed & ITIM Setti

**Etude théorique sur l'activité antioxydante des
bases de schiff**

Soutenu le .. /06/2023

Devant le jury :

Mr TEBBAL Zoubir	MAA	Université de Saïda	Président
Mme BELARBI Wassila	MAA	Université de Saïda	Examinatrice
Mr ARDJANI Taki Eddine	MCA	Université de Saïda	Encadrant

Promotion : 2022-2023

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous souhaitons remercier chaleureusement Monsieur **ARDJANI Ahmed Taki Eddine**, notre professeur et encadreur, pour son soutien et ses conseils tout au long de notre travail. Sa disponibilité permanente et ses connaissances nous ont été d'une grande aide, et nous sommes reconnaissants de l'avoir eu comme mentor.

Nous tenons également à remercier Mme **BELARBI Wassila** et Monsieur **TEBBAL Zoubir** qui ont présidé le jury de notre mémoire. Leur expertise et leur soutien ont été précieux pour nous, et nous sommes reconnaissants de leur avoir accordé leur temps et leur attention.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude envers notre promotion de génie pharmaceutique pour leur soutien, leur encouragement. Leur présence et leur soutien ont été une grande source de motivation pour nous.

Enfin, nous tenons à adresser nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenus et encouragés nous sommes reconnaissants de les avoir à nos côtés.

Dédicaces



Je dédie ce travail à :

Mon père et ma mère sans qui ce travail ne serait pas réalisé

Mes frères "**Mohamed**" et "**Othman**".

A ma tante "**MOKADEM Khadouj**".

A mon Binôme "**Setti**".

A mes cousins et cousines.

A toute ma famille.

Mes amis tous ceux que je connais et qui me connaissent.

A toute la promotion du génie pharmaceutique.



Dédicaces



Tout d'abord, nous remercions le Dieu d'avoir donné le pouvoir de raisonner, la santé et le courage, pour terminer ce travail.

Mes très chers parents pour leurs sacrifices qu'ils ont consentis pour mon éducation et ma formation et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises ;
Puisse dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

Ma grand-mère "**Mlouka**" dieu te protège à nous.

A Mon frère "**Amine**" et mes sœurs "**Hanene**", "**Marwa**", pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leur encouragement, sacrifice et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études.

A mon binôme "**Hadjer**".

A mes Amis de fac, j'ai passé des années en or grâce à vous tous.



SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

INTRODUCTION GENERALE.....1

Références bibliographiques.....4

CHAPITRE I: L'ACTIVITÉ ANTI -OXYDANTE

Introduction.....7

I.1.Stress oxydatif7

I.1.1. Les radicaux libres7

I.1.2.Formation des radicaux libres.....8

I.1.3.Production des radicaux libres.....8

I.1.4. Nature des radicaux libres9

I.1.4.1. Les radicaux libres primaires.....9

I.1.4.2. Les radicaux libres secondaires.....11

I.2. Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques12

I.2.1.Oxydation des protéines12

I.2.2. Oxydation de l'ADN12

I.3.Les Antioxydants14

I.3.1.Classification des antioxydants.....14

I.3.1.1. Les antioxydants enzymatiques.....14

I.3.1.2. Les antioxydants non enzymatiques.....	18
I.3.1.3. Les antioxydants de synthèses.....	23
I.3.1.4. Les antioxydants naturels.....	24
I.4.Définition d'un ligand base de schiff.....	25
I. 4.1.Formation d'une base de schiff.....	26
I. 4.2.Classification des bases de schiff.....	27
I. 4.3.Caractérisation des bases de schiff.....	28
I. 4.4.Application des bases de schiff.....	28
I. 4.5.La tautomérisation des bases de schiff.....	29
I. 5.Mécanisme d'action contre les radicaux libres.....	30
Références bibliographie	33

CHPITRE II: Résultats et discussions

Introduction.....	40
II. 1.Détail de calcule.....	41
II.2. Résultats et discussions.....	42
II.2.1. Géométries	42
II.2.2. Activité antioxydante	45
II.2.3.Densité de spin.....	48
II.2.4 Cartes de potentiel électrostatique moléculaire	48
Conclusion.....	51
Référence bibliographie.....	52
CONCLUSION GENERALE.....	54

Liste des figures :

Figure I.1 :	Radical libre organique Produit à partir d'un acide gras par une attaque de $\text{OH}^\bullet$ Et le radical organique peroxyde $\text{LOO}^\bullet$ qui produit durant la dégradation lipidique.....	11
Figure I.2 :	Structure tridimensionnelles du superoxyde dismutase.....	15
Figure I.3 :	Structure tridimensionnelles du catalase.....	16
Figure I.4 :	Structure tridimensionnelle du glutathion.....	17
Figure I.5:	Réaction de dimérisation du glutathion.....	17
Figure I.6:	Principales étapes de la défense enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.....	17
Figure I.7 :	Cycle de détoxification par la glutathion peroxydase.....	18
Figure I.8 :	Structure chimique de quelques rétinoïdes.....	18
Figure I.9:	Structure chimique des β - carotènes.....	19
Figure I.10:	Structure chimique de vitamine K3.....	19
Figure I.11 :	Structure chimique de la coenzyme Q10.....	20
Figure I.12:	Structure chimique de l'Acide ascorbique.....	20
Figure I.13:	Structure chimiques des vitamines E.....	21
Figure I.14:	Structures chimique des caroténoïde.....	21
Figure I.15 :	Structure chimique de l'acide urique.....	22
Figure I.16 :	Structure chimique de glutathion.....	22
Figure I.17 :	Structure chimique de 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole.....	23
Figure I.18 :	Structure chimique de Hydroxytoluène butylé.....	24
Figure I.19 :	Structure générale d'une base de Schiff.....	25

Figure I.20 :	Exemples de bases de Schiff bioactives, produit naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel.....	25
Figure I.21 :	Réaction générale de formation de base de schiff.....	26
Figure I.22:	La réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général.....	27
Figure I.23 :	l'équilibre enolimine-cétoénamine prototropique.....	29
Figure I.24:	Exemple d'équilibre tautomère dans une base de Schiff	30
Figure II.1 :	La réaction de tautomérisation des composés 1, 2 et 3 à température ambiante ou supérieure.....	42
Figure II.2 :	Les structures optimisées des composés 1-3 et des composés 1'-3' à B3LYP/6-311++G(2d,2P).....	43
Figure II.3 :	Superposition atome par atome des structures optimisées (vertes) sur la structure de rayons X (rouge) pour le composé 1 (RMS = 0,3068) et le composé 2 (RMS = 0,3816).....	45
Figure II.4 :	les valeurs ASD totales pour les radicaux 1-3 et les composés 1'-3' en phase gazeuse, calculées avec la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p).....	49
Figure II.5 :	Cartes MEP des composés 1-3 et 1'-3' en vide.....	50

Liste des tableaux :

Tableau I.1:	Représentations des différents types de base de Schiff.....	27
Tableau II.1 :	Quelques paramètres géométriques calculés et expérimentaux sélectionnés des composés 1 et 2 en phase gazeuse.....	44
Tableau II.2 :	Valeurs de BDE (en kcal/mol) calculées pour les composés 1-3 en phase gazeuse pour les liaisons NH et OH.....	46
.		
Tableau II.3 :	Valeurs de BDE, AIP, PDE, PA et ETE (en kcal/mol) calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p) en phase gazeuse.....	46
Tableau II.4 :	Valeurs de BDE, AIP, PDE, PA et ETE (kcal/mol) calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p) dans différents solvants.....	47

Liste des abréviations :

AA	Acide Ascorbique.
AD	Absolute Deviation.
ADN	Acides désoxyribonucléiques.
ArO [•]	Aryloxyl.
ASD	Atomic Spin Density.
ATP	Adenosine TriPhosphate.
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr.
BDE	Bond Dissociation Energie.
BHA	Butylhydroxyanisole.
BHT	Butylhydroxytoluène.
Cat	Catalase.
CPCM	Continuum Polarizable Continuum Model.
DFT	Density Functional Theory.
DMSO	DiMethylSulfOxyde.
ETE	Electron Transfer Enthalpy.
EtOH	Ethanol.
G-C	Guanine-Cytosine.
GPx	Glutathion Peroxydase.
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène.
HAT	Hydrogen Atom Transfert.
H _{nAntiox}	Antioxydant.
HO	Hydroxyle.

IR	Infrarouge
IP	Ionization Potential.
MD	Mean Deviations.
MEP	Molecular Electrostatic Potential.
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné.
Nm	Nanomètre.
NO•	Monoxyde d'azote.
O ₂ ^{•-}	Anion superoxyde.
PCET	Proton-Coupled Electron Transfer.
PDE	Proton Dissociation Enthalpie.
Q10	Cofacteurs enzymatiques.
R•	Radical libre.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
RMS	Root Mean Square.
ROS	Reactive Oxygen Species.
SET-PT	Single Electron Transfer – Proton Transfer.
SOD	Superoxyde Dismutase.
SPLET	Sequential Proton Loss - Electron Transfer.
T-A	Thymineadénine.
UV	Ultraviolette.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
VDW	Van Der Waals.
XO	Xanthine oxydase.

Résumé :

L'objectif de ce travail est de mener une étude théorique du comportement antioxydant de N'-(2-hydroxy-3-méthoxy-benzylidène)-4-tert-butybenzohydrazide (1), N'-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidène)-4-tert-butylbenzohydrazide (2) et N'-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-4-méthyl-benzène-sulfonohydrazide (3) et leurs tautomères 1'-3' ont été réalisées à B3LYP/6-31++G(2d,2p) .

Les valeurs numériques des descripteurs, à savoir, l'enthalpie de dissociation des liaisons(BDE), L'affinité protonique(PA), l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), le potentiel d'ionisation(PI), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) ont été calculées en phase gazeuse et en solution (EtOH, DMSO et de l'eau). Les résultats obtenus montrent que le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) est plus favorisé thermodynamiquement en phase gazeuse, alors que le mécanisme de transfert d'électrons à perte de protons séquentielle (SPLET) est plus favorisé dans les solvants. En outre, le couple (3,3') s'est avéré être l'antioxydant le plus puissant comme prévu expérimentalement.

De plus, les valeurs de BDE du composé 3' sont beaucoup plus faibles que celles de l'acide ascorbique (AA), ce qui indique que la tautomérisation des composés 1-3 a une grande influence sur l'activité antioxydante de ces composés. La puissance antioxydante des composés (3,3') a également été rationalisée par le calcul de la densité de spin atomique.

Mots clé: Bases schiff, Activité antioxydante, Les calculs DFT, potentiel électrostatique moléculaire, tautomères.

ملخص :

يهدف العمل المقدم في هذه المذكرة إلى دراسة نظرية لسلوك مضادات الأكسدة للمركبات N'-(2-hydroxy-3-méthoxy-benzylidène)-4-tert-butybenzohydrazide (1) N'-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidène)-4-tert-butylbenzohydrazid (2) و N'-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-4-méthyl-benzène-sulfonohydrazide (3) والتوتاميرات الخاصة بهم 1'-3' تم إجراؤها باستخدام B3LYP/6-31++G(2d,2p) لحساب القيم العددية للمؤشرات وهي كالتالي: تفكك الروابط BDE، وتفاعل البروتونات PA، و تفاعل الإلكترونات ETE، والطاقة اللازمة للتأين PI، وتفكك البروتونات PDE ، في المرحلة الغازية ووسط المحلول (EtOH, DMSO و الماء).

أظهرت النتائج المتحصل عليها أن آلية نقل ذرة الهيدروجين (HAT) هي الأكثر تفضيلاً حرارياً في الحالة الغازية، في حين أن آلية فقدان البروتون التسلسلي ونقل الإلكترونات (SPLET) هي الأكثر تفضيلاً في المذيبات. وعلاوة على ذلك تم اكتشاف أن الزوج (3,3') هو أكثر مضادات الأكسدة فعالية كما كان متوقع تجريبياً. بالإضافة إلى ذلك تكون قيم BDE

للمركب 3' أقل بكثير من تلك الموجودة في حمض الأسكوربيك (AA)، مما يشير إلى أن تشكل التوتاميرات للمركبات 1-3 له تأثير كبير على النشاط المضاد للأكسدة لهذه المركبات. تم تبرير قوة مضادات الأكسدة للمركبات (3,3') أيضًا من خلال حساب الكثافة الذرية للدوران.

الكلمات المفتاحية : قواعد شيف،النشاط المضاد للأكسدة،حسابات DFT،الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي،التوتاميرات.

INTRODUCTION GENERALE

L'oxygène est essentiel pour la vie de tous les organismes eucaryotes. Cependant, même dans les réactions métaboliques fondamentales se produisant dans les cellules, les formes réactives de l'oxygène (ROS : Reactive Oxygen Species) sont capables d'endommager diverses biomolécules telles que les protéines, les acides désoxyriboses nucléiques (l'ADN) ou des acides gras polyinsaturés [1,2]. En plus de la production normale des radicaux libres dans la cellule durant la respiration et le métabolisme, les quantités excessives des ROS peuvent se former et leurs taux sont élevés durant les stress oxydatif en raison de l'inflammation, l'activité physique intensive, l'ischémie ou un traumatisme [3]. La carence en substances nutritives protectrices nécessaires ou en d'autres substances antioxydantes dans le régime alimentaire ou dans certaines conditions héréditaires pathologiques peuvent aussi affecter négativement l'équilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants dans le corps. Si la quantité des radicaux libres et le stress oxydatif excèdent la capacité du système de défense antioxydant du corps, des dégâts oxydatifs peuvent en résulter. En effet, l'oxydation des lipides, des hydrates de carbone, des protéines et des acides nucléiques a été associée à des maladies cardiovasculaires et neurologiques, l'inflammation chronique et le cancer [4].

Bien que la relation entre le stress oxydatif et les maladies demeure imprécise [5], les radicaux libres sont produits en plus grandes quantités lors de certaines maladies dégénératives. Pour maintenir l'équilibre antioxydant-prooxydant, le corps humain est protégé contre le stress oxydatif par un système d'antioxydant [6].

La production intracellulaire de ROS est associée à un certain nombre d'événements cellulaires, notamment l'activation du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase (NADPH) et de la xanthine oxydase (XO) [7]. XO est une forme de xanthine oxydoréductase qui génère des ROS, tels que des radicaux superoxydes et du peroxyde d'hydrogène [8].

Les principaux radicaux libres oxygénés (les radicaux primaires) sont: le radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) est un radical très important, d'une part, parce qu'il est responsable de désordres biologiques et d'autre part parce qu'il est à l'origine de la formation d'autres espèces très réactives comme le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$ qu'est la cause d'apparition d'autres radicaux ce qu'on appelle les radicaux secondaires.

les antioxydants jouent un rôle important dans la prévention des maladies chroniques causées par le stress oxydatif [9,10] Le système de défense antioxydant consiste en un réseau enzymatique, non enzymatique, naturel et de synthèse, agissant synergiquement. Les facteurs

enzymatiques, par exemple, le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (Cat) et la glutathion peroxydase (GPx) neutralisent les résidus oxydant. Un autre type de défense non enzymatique: le tocophérol à une importance cruciale dans la protection des molécules lipophiles, en raison de son radical stable et de ses propriétés moléculaires, il protège efficacement les membranes cellulaires contre l'oxydation. Les antioxydants naturels, tels que les polyphénols et les bases schiff constituent un autre type de défense en jouant un rôle potentiel dans la protection contre les effets nocifs des radicaux libres [6].

Actuellement plusieurs composés de base Schiff ayant une résistance élevée aux espèces réactives d'oxygène, et agissent comme des antioxydants [11]. Les bases Schiff (azométhines) représentent l'une des classes de composés organiques les plus largement utilisées, non seulement comme intermédiaires synthétiques mais également en chimie de coordination [12]. Les bases Schiff sont des "ligands privilégiés" qui sont largement utilisés en raison de leur polyvalence de synthèse, et de leur bonne solubilité dans les solvants courants. De plus, la liaison C=N est vitale pour l'activité biologique de ces dérivés de base Schiff, qui ont été signalés pour posséder un large spectre d'activités biologiques telles que antivirale [13], antifongique [14], antiparasitaire [15], antibactérienne [16], anti-inflammatoire [17], antioxydant [18], anti-VIH [19] et anticancéreuse [20].

Les composés de bases schiff ont récemment fait l'objet d'une grande attention dans les secteurs alimentaire et clinique en raison de leur potentiel antioxydant. La fonction des antioxydants est de neutraliser les radicaux libres ou les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en transférant un atome d'hydrogène (HAT) au radical libre. Etant donné que les radicaux libres peuvent attaquer une variété de cibles, y compris les lipides, les graisses et les protéines, et qu'ils sont responsables de nombreuses maladies telles que le cancer [21,22], les troubles cardiovasculaires [23,24], la maladie de Parkinson [25] et la démence, y compris le vieillissement lui-même [26]. Les bases schiff désactivent ces radicaux libres via trois mécanismes :

- ✓ **Transfert d'atome d'hydrogène** (Hydrogen Atom Transfer HAT).
- ✓ **Transfert d'électron suivi d'un transfert de proton** (Single-Electron Transfer – Proton Transfer SET-PT).
- ✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron** (Sequential Proton Loss - Electron Transfer: SPLET).

L'objectif du travail présenté dans ce mémoire est de mener une étude théorique de l'activité antioxydante de trois composés N'-(2-hydroxy-3-méthoxy-benzylidène)-4-tert-butylbenzohydrazide (1), N'-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidène)-4-tert-butylbenzohydrazide (2) et N'-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-4-méthyl-benzène-sulfonohydrazide (3) et leur tautomères afin de les classer par ordre de pouvoir antioxydant. L'étude a été effectuée en phase gazeuse et solution (EtOH, DMSO et de l'eau).

Le manuscrit de ce mémoire est présenté en deux chapitres :

- **Dans le premier chapitre :**

Nous avons présenté un bref rappel bibliographique sur l'activité antioxydante (stress oxydatif, radicaux libres, nature des radicaux libres, antioxydants, classification des antioxydants, les mécanismes d'action contre les radicaux libres). Ainsi que ce chapitre présente une généralité sur les bases schiff cela inclut (la formation, la classification, les applications et la tautomérisation des bases schiff).

- **Dans le deuxième chapitre :**

Nous avons présenté et discuté les résultats obtenus concernant l'étude théorique de l'activité antioxydante des bases schiff.

Références bibliographique :

- [1] Halliwell & Gutteridge (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. Arch Biochem Biophys 246:501-514.
- [2] Gruber & al (2008). The mitochondrial free radical theory of ageing where does we stand Front Biosci 13:6554-6579.
- [3] Halliwell & Gutteridge (1984) a. Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage. Lancet 2:1095.
- [4] Butterfield & al (2002). Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. Neurobiol Aging 23:655-664.
- [5] Buettner & Schafer (2000). Free radicals, oxidants, and antioxidants. Teratology 62:234.
- [6] Masella & al (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. J Nutr Biochem 16:577-586.
- [7] JoseMP, Tranque P, Burgos Met al. Glitazones induce astrogloma cell death by releasing reactive oxygen species from mitochondria Modulation of cytotoxicity by nitricoxide, Llopis J Mol Pharmacol 72:407–417, 2007.
- [8] Ardan T, Kovaceva J, CejkovaJ, Comparative histochemical and immunohistochemical study on xanthine oxido reductase/xanthine oxidase in mammalian corneal epithelium, Acta Histochem 106(1):69–75, 2004.
- [9] J. K. Willcox, S. L. Ash, G. L. Catignani. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2004, 44, 275-295.
- [10] A. V. Rao, S. Agarwal. Nutr. Res. 1999, 19, 305-323
- [11] Abu-Dief M A, et Mohamed I A (2015). A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. Journal of basic and applied sciences, 4, 1-15.

- [12] Tidwell TT, Hugo (Ugo) Schiff Bases, and a century of β -lactam synthesis, *Angew ChemInt Ed*47:1016–1020, 2008.
- [13] Chavan SP, Sivappa R, Total synthesis of nothapodytine B and (+/-) mappicine, *Tetrahedron Lett*45:3941–3943, 2004.
- [14] Parang K, Knaus EE, Wiebe LI et al., Synthesis and antifungal activities of myristic acid analogs, *Arch Pharm*329(11):475–482, 1996.
- [15] Rathelot P, Azas N, El-Kashef H et al., 1,3-Diphenylpyrazoles: Synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives, *Eur J Med Chem*37:671, 2002.
- [16] Pawar RP, Andurkar NM, Vibhute YB, Studies on synthesis and antibacterial activity of some new schiff bases, 4-thiazolidinones and 2-azetidinones, *J Ind Chem Soc*76:271, 1999.
- [17] Bekhit AA, Hesham TY, Sherif AF et al., Design and synthesis of some substituted 1H-pyrazolyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidines as anti-inflammatory–antimicrobial agents, *Eur J Med Chem*38:27, 2003.
- [18] Demirbas N, Uğurluoğlu R, Synthesis and antitumor activities of some new 4-(1-naphthylidenamino) and 4-(1-naphthylmethylamino)-1,2,4-triazol-5-one derivatives, *Turk J Chem*28:679, 2004.
- [19] Pandeya S, Sriram D, Nath G et al., Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl]thiosemicarbazide, *Eur J Pharm Sci*9:25, 1999.
- [20] Bain GA, West DX, Krejci J et al., Synthetic and spectroscopic investigations of N(4) substituted isatin thiosemicarbazones and their copper(II) complexes, *Polyhedron*16:855, 1997.
- [21] Boyd NF, McGuire V, The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk, *Free Radic Biol Med*10:185–190, 1991.
- [22] Nelson R, Dietary iron and colorectal cancer risk, *Free Radic Biol Med*12:161–168, 1992.

- [23] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al., Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease, N Engl J Med334:1150–1155, 1996.
- [24] Riemersma RA, Wood DA, Oliver MF et al., Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene, Lancet 337:1–5, 1991.
- [25] Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ et al., Dietary antioxidant vitamins and death fromcoronary heart disease in postmenopausal women,N Engl J Med334:1156–1162, 1996.
- [26] Halliweii B, Gutteridge JMC, Free Radicals in Biology and Medicine, 2nd edn. Clarendon Press, Oxford, 1989.

CHAPITRE I

L'activité antioxydante

Introduction :

La production de radicaux libres est contre balancée par des systèmes antioxydants assurant le maintien de l'état biologique. De nombreuses situations peuvent cependant entraîner l'apparition en excès de ces espèces chimiques. Les agents anti-radicalaires sont des capteurs de radicaux qui agissent avec eux plus vite que ne ferait le substrat à protéger ou interrompre les chaînes de réaction radicalaires [1].

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 [2]. 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 [2].

I.1- Le stress oxydant :

Le stress oxydatif, appelé aussi stress oxydant, se définit comme étant le déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène et la capacité du corps à neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs [3]. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines : déficit nutritionnel en antioxydant ou surproduction de radicaux libres [4]. Il est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, tout organisme vivant qui consomme de l'oxygène produit des radicaux libres qui sont de petites substances chimiques très oxydées par le contact avec l'oxygène. Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique [5].

I.1.1- Les radicaux libres :

Un radical libre est défini comme toute molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés [6]. Cette molécule est très instable et réagit rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité, une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre [7]. Les radicaux libres sont indispensables à la vie car ils participent à de nombreuses fonctions physiologiques lors de la croissance ou de la défense de l'organisme. En effet, ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à l'appose des cellules tumorales, au cycle

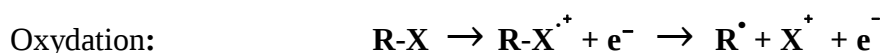
cellulaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes. L'organisme en produit en continu [8].

I.1.2- Formation des radicaux libres :

Les principales voies qui permettent la formation des radicaux libres est la rupture homolytique d'une liaison covalente qui entraîne la formation de deux entités ayant chacune un e⁻ célibataire ou par une réaction d'oxydo-réduction

➤ Réaction d'oxydoréduction:

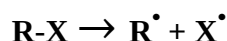
Les radicaux libres les plus courants possèdent un seul électron célibataire. Ils peuvent être formés depuis une espèce radicalaire qui subit une réaction d'oxydoréduction. Il y a alors perte ou gain d'électron.



Le signe « • » représente l'électron célibataire.[9].

➤ Rupture homolytique

La production de radicaux libres peut se faire également par rupture homolytique d'une liaison covalente, ce qui entraîne la formation de deux entités ayant chacune un électron célibataire.



La rupture homolytique est le partage symétrique du doublet de valence commun, par opposition à la rupture hétéro lytique qui donne naissance à des ions de charge opposée. Celle-ci intervient le plus communément en phase gazeuse ou en phase liquide pour les molécules ayant des liaisons peu polarisées [9].

I.1.3- Production des radicaux libres :

La production de ces espèces oxydantes (pro-oxydantes) est une conséquence inévitable du métabolisme aérobie. Ils sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. On distingue deux types de production des pro-oxydant:

➤ Production endogène:

Les ROS peuvent apparaître au cours de six types des réactions biochimiques [10].

- ✱ La respiration : Au niveau des mitochondries, au cours du transfert d'électron dans la chaîne respiratoire, le radical superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) est produit.
- ✱ Les cellules immunitaires possèdent une enzyme membranaire, la NADPH oxydase, qui est spécialisée dans la fabrication du radical superoxyde.
- ✱ La xanthine oxydase est une enzyme ubiquitaire impliquée dans le catabolisme de l'ATP. Elle est impliquée dans la production du radical superoxyde.
- ✱ Les ions métalliques sont de remarquables promoteurs de processus radicalaires. Ils transforment H_2O_2 en radical hydroxyle ($\cdot OH$).
- ✱ Des radicaux libres sont produits au cours de la biosynthèse des prostaglandines.
- ✱ Des cellules sont capables de produire du monoxyde d'azote ($NO^{\cdot}$), à partir de l'arginine et l'oxygène, dans une réaction catalysée par la NO-synthase.

➤ **Production exogène**

L'organisme humain est soumis à l'agression de différents agents capables de la création et de l'accumulation des radicaux libres [11] parmi eux:

- ✱ L'exposition aux rayons UV, aux ultrasons, aux micro-ondes et à des champs magnétiques.
- ✱ L'exposition aux métaux lourds.
- ✱ Le contact avec des agents cancérigènes.
- ✱ Le tabagisme et l'alcool.
- ✱ La prise de médicaments et de la pilule contraceptive.
- ✱ La pollution.

I.1.4- Natures des radicaux libres :

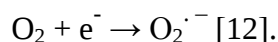
I.1.4.1- Radicaux libres primaires (Espèces Réactives de l'Oxygène ROS):

Notre organisme à 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 ($O_2^{\cdot -}$) [12]. L'oxygène peut s'avérer nocif en raison de son caractère oxydant. Il

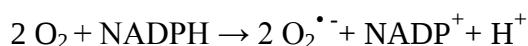
est à l'origine de la formation des dérivés plus réactifs appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS) [12].

➤ 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 la formation du chef de file des espèces oxygénées réactives : l'anion superoxyde.



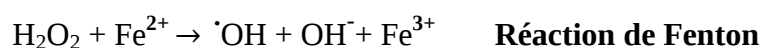
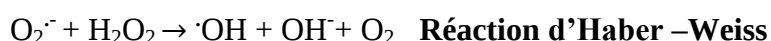
Ou le NADPH (est une enzyme membranaire) oxydase qui catalyse la réduction à un électron de l'oxygène moléculaire :



L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et sa forme acide ont une faible réactivité. L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) donne naissance au radical hydroxyle HO $\cdot$. Très réactif. Lors de la respiration mitochondriale, le dioxygène se réduit en eau. Les étapes de la réduction sont de 1 ou 2 électrons, mais aucun intermédiaire moléculaire ou radicalaire ne devrait sortir. Or il se produit des fuites de radicaux ($O_2^{\cdot-}$) qui sortent dans le cytosol (1 à 2 % du dioxygène respiré). Dans le cytosol (pH = 7.4) les radicaux superoxydes sont sous forme déprotonée, ce sont des oxydants ou des réducteurs doux, peu réactifs avec les bio-polymères qui ne contiennent pas un cation métallique [13].

➤ Radical libre hydroxyle $\cdot OH$:

Le radical hydroxyle HO $\cdot$ a gagné une attention grandissante de la part de la communauté scientifique: son rôle majeur dans des maladies telles que le cancer et le SIDA [14]. Le radical libre hydroxyle ($\cdot OH$) est très réactif dans les milieux biologiques, il 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 radicaux libres « secondaires », suite à sa réaction avec différents composés cellulaires [12].

➤ **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 :



➤ **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), le monoxyde d'azote $\text{NO}\cdot$ qui se combine aisément avec le ($\text{O}_2\cdot$) pour former le peroxynitrite (ONOO^-), agent non radicalaire à la fois oxydant et nitrosant [12].

I.1.4.2- Radicaux libres secondaires :

➤ **Radicaux organiques $\text{R}\cdot$, $\text{RO}\cdot$, $\text{R-S}\cdot$, $\text{LOO}\cdot$:**

Les radicaux libres organiques (R correspond au substituant) Produit à partir de ROH , RH (ex. au carbone d'une double liaison dans un acide gras) ou de RSH par une attaque de $\text{OH}\cdot$ [15].

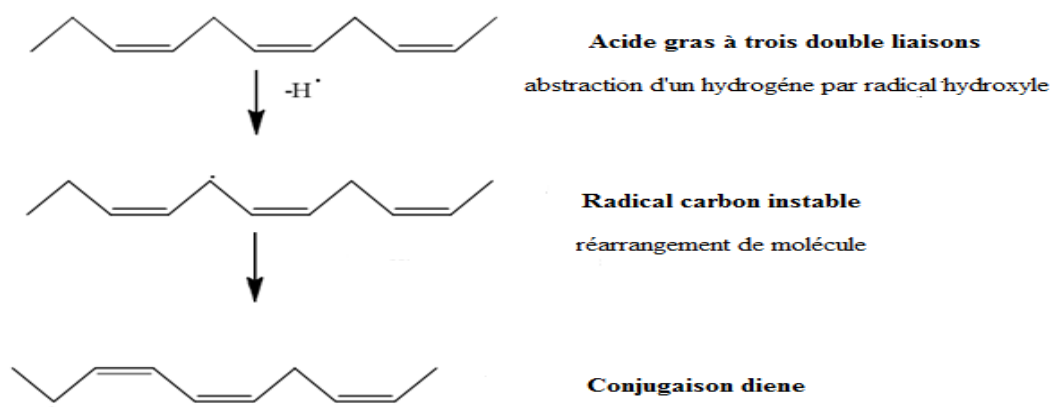


Figure I.1: Radical libre organique Produit à partir d'un acide gras par une attaque de $\text{OH}\cdot$ Et le radical organique peroxy $\text{LOO}\cdot$ qui produit durant la dégradation lipidique [15].

I.2- Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques :

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux libres [4]. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur-exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies (cancers, cataracte, maladies cardiovasculaires, maladie d'Alzheimer, vieillissement, diabète).

I.2.1- Oxydation des protéines :

Les protéines sont susceptibles d'être oxydées par les radicaux libres dérivés de l'oxygène ROS. Les acides aminés les plus réactifs à ces oxydations sont les acides aminés soufrés, basiques et aromatiques. 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[16]. Les radicaux libres peuvent causer des dommages protéiques comme les changements de conformation des protéines et l'oxydation des chaînes latérales d'acides aminés. Ces changements conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (inhibition des activités enzymatiques, l'augmentation ou la diminution de l'absorption cellulaire...) [17].

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[16]. Les dommages oxydatifs aux protéines favorisant le développement de nombreux problèmes de santé liés à l'oxydation, les protéines carbonylées représenteraient donc un marqueur de risque de maladies chroniques intéressant[16]. Ces protéines deviennent généralement plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome.

I.2.2- Oxydation de l'ADN :

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 [16].

Les ROS, et spécifiquement le radical hydroxyle, peuvent attaquer l'ADN. Ils peuvent provoquer des modifications de ces bases, des cassures, des mutations ou endommager le processus de réparation de l'ADN. La guanine est la base la plus touchée, 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 (thymineadénine). 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. De plus, il existe une relation positive entre les dommages oxydatifs à l'ADN et le risque de développer un cancer au cours de la vie. Un acteur important à considérer dans le développement du cancer est celui de la mutation du gène suppresseur de tumeur, un facteur de transcription dont le rôle est de stopper la division cellulaire. Des mutations du gène se retrouvent dans 50% des lésions cancéreuses et ce sont les dommages oxydatifs qui sont responsables de certaines substitutions (cytosine en thymine et guanine en adénine) fréquemment retrouvées dans ce gène muté. Bien que les mutations représentent une conséquence majeure des dommages oxydatifs à l'ADN, elles ne sont pas les seules. En effet, ces mêmes dommages ont la capacité d'altérer l'expression génique par l'entremise de dommages aux séquences promotrices, de modifier les patrons de méthylation de l'ADN, d'accélérer le raccourcissement des télomères et d'accroître l'instabilité des microsatellites, toutes des caractéristiques typiques des cellules cancéreuses. Il a été proposé que ces modifications, y compris les dommages oxydatifs, soient utilisées comme marqueurs de risque de cancer [16].

I.3- Les antioxydants

Autour de cette ambiguïté entre danger et nécessité de l'oxygène et des radicaux libres, la nature a développé de puissant système de défenses antioxydants permettant de contrôler et de maîtriser le plus précisément possible ce métabolisme [18].

Donc un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. Aussi il est défini comme toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat. C'est une molécule qui est capable de neutraliser les formes actives de l'oxygène et permet de maintenir au niveau de la cellule et de l'organisme des niveaux non cytotoxique de radicaux libres [19].

Les antioxydants sont des composés puissants qui peuvent neutraliser les radicaux libres impliqués dans la dégradation cellulaire, et nous aident ainsi à garder une vie active et saine. Quelques antioxydants sont fabriqués par le corps humain, d'autres tels les vitamines et polyphénols, doivent être apportés par notre alimentation [20].

I.3.1- Classification des antioxydants :

Les antioxydants sont classés dans quatre catégories différents : [12]

- les antioxydants enzymatiques
- les antioxydants non enzymatiques
- les antioxydants de synthèse
- les antioxydants naturels

I.3.1.1- Antioxydants enzymatiques :

Pour contrôler la production permanente des ROS, les organismes vivants possèdent des systèmes de défense qui les protègent contre les dommages des ROS. Ces défenses permettent de maintenir la concentration en espèces radicalaires à un taux basal (homéostasie physiologique). En effet, elles possèdent une grande affinité pour les ROS, avec lesquelles elles réagissent très rapidement pour les neutraliser [21]. Trois types d'enzymes antioxydantes sont mis en œuvre pour la destruction des espèces réactives de l'oxygène [12]. Les antioxydants enzymatiques (La superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion Peroxydase et

la glutathion réductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS

➤ **Les superoxydes dismutases (SOD) :**

Le superoxyde dismutase (SOD) est une protéine métallique possédant une activité enzymatique lui permettant de catalyser la dismutation de l'anion superoxyde O_2^- [22].

Il existe plusieurs SOD, elles diffèrent par le ou les métaux présent(s) dans sa structure qui va (vont) permettre la liaison enzyme-ligand. Il est important de noter qu'il existe des SOD avec deux types de métaux qui pourront être du Cuivre, du Zinc, du Manganèse et/ou du Fer.

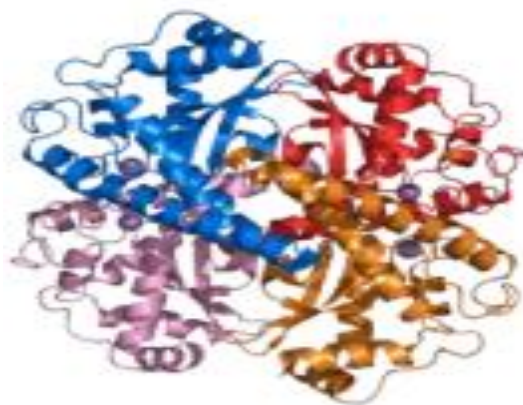
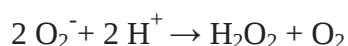


Figure I.2 : structure tridimensionnelles du superoxyde dismutase.

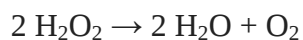
La réaction chimique catalysée par la SOD nécessite un milieu acide et va permettre d'agir simultanément avec 2 anions superoxydes aboutissant à la formation de dioxygène et de peroxyde d'hydrogène.



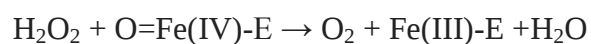
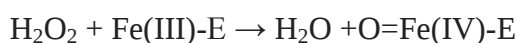
La dismutation du radical superoxyde est spontanée, mais l'action de la SOD permet de l'accélérer 10 000 fois [23]. Chez l'homme il existe trois différentes classes de SOD, catalysant toutes la même réaction : la SOD à cuivre et à zinc que l'on trouve dans le cytosol et au niveau des liquides extracellulaires, la SOD à fer et la SOD à manganèse, dans les mitochondries.

➤ Le Catalase (CAT) :

C'est une enzyme que l'on retrouve principalement au sein des peroxysomes, dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales. Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau.



Cette enzyme est constituée de quatre chaînes polypeptides, comportant chacune un atome de Fer sous forme ferrique (Fe^{3+}). Ces derniers constituent les sites actifs de cette enzyme. Le mécanisme de dismutation du peroxyde d'hydrogène est le suivant :



Sa vitesse de réaction est uniquement dépendante de la vitesse limite avec laquelle les molécules parviennent au site actif de l'enzyme ce qui en fait une des enzymes les plus efficaces connues [24].



Figure I.3 : structure tridimensionnelles du catalase.

➤ La glutathion peroxydase (GPX) :

La glutathion peroxydase (GSH-Px) est une enzyme à sélénium ayant la propriété de pouvoir catalyser la réduction des hydroxyperoxydes. Elle se retrouve dans les liquides extracellulaires ainsi que dans les cellules, au sein du cytosol et des mitochondries [25]. Elle est constituée de 4 sous-unités contenant chacune un atome de sélénium. Il existe 5 isoformes de cette enzyme variant suivant leur localisation dans l'organisme.

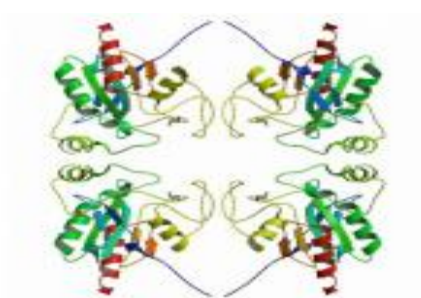


Figure I.4 : structure tridimensionnelle du glutathion.

Cette enzyme constitue la voie majeure de dégradation des hydroperoxydes. Cette fonction antioxydante est d'autant plus importante qu'elle joue un rôle essentiel avec les superoxydes dismutases et la vitamine E(26). Elle va donc assurer l'équilibre intra et extracellulaire de la balance pro-/antioxydants. Son activité principale est de permettre l'oxydation du glutathion par réaction de dimérisation avec la formation d'un pont disulfure. Cette réaction conduit à la génération de H_2 pouvant réduire les espèces environnantes.

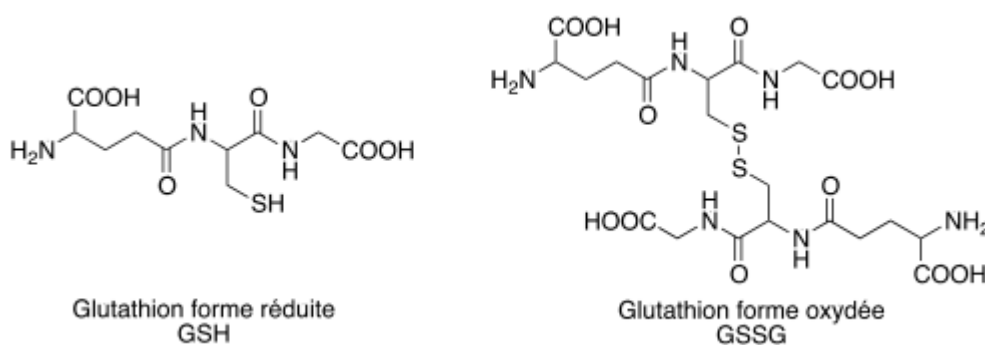


Figure I.5: Réaction de dimérisation du glutathion.

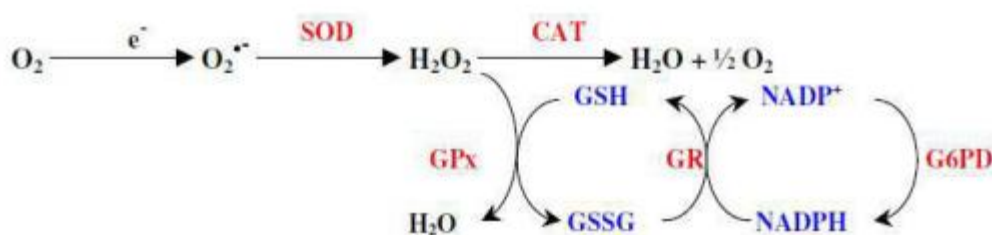


Figure I.6: Principales étapes de la défense enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.

En présence de substrat de type ROOH, la réaction se traduit de la manière suivante avec la formation d'une molécule d'eau et d'une molécule d'alcool.



Le gros avantage de ce système est sa capacité à se régénérer. En effet, sous la dépendance du NADPH via le métabolisme des glucides, le glutathion réduit est capable d'être reformé et ainsi pouvoir être de nouveau disponible [26].

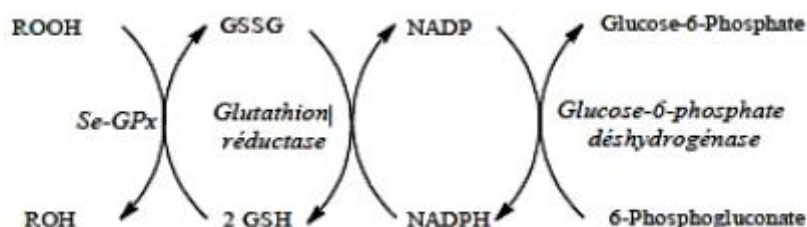


Figure I.7 : Cycle de détoxification par la glutathion peroxydase.

I.3.1.2- Les antioxydants non enzymatiques :

Notre régime alimentaire joue un grand rôle dans la lutte contre le stress oxydant. Les antioxydants non enzymatiques 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 :

La vitamine A est une vitamine liposoluble que l'on retrouve en grande quantité dans l'organisme surtout au niveau du foie, son lieu de stockage principal. On distingue deux groupes, à savoir les rétinoïdes (rétinol, trétinoïne...) et les provitamines A (principalement les α - et β - carotènes).

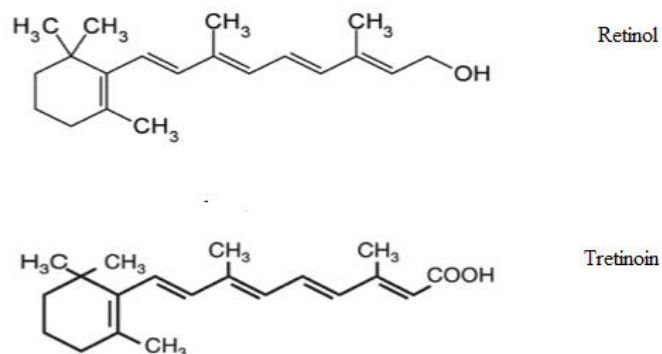


Figure I.8 : Structure chimique de quelques rétinoïdes.

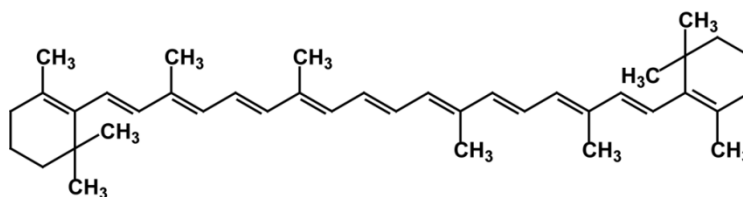


Figure I.9: structure chimique des β - carotènes.

Les rétinoïdes vont se retrouver dans les aliments d'origine animale (œufs, lait, viande...). Les provitamines A sont essentiellement contenues dans les végétaux et plus particulièrement la carotte, la citrouille et la patate douce. Même en l'absence de liaison OH, le β - carotène est un bon antioxydant naturel. Son activité s'explique en partie par ses propriétés lipophiles lui permettant de traverser les membranes cellulaires et en partie par son système π -conjugué permettant d'interagir avec les radicaux libres pour former des adduits [27].

➤ **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 (K3) est conférée par la structure 1,4-naphtoquinone qui est la capacité de donner des électrons à la membrane lipidique [28].

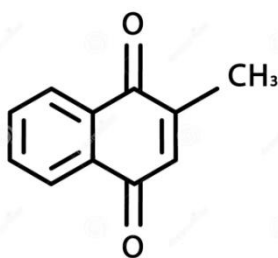


Figure I.10: Structure chimique de vitamine K3.

➤ **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 peroxy 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 [29].

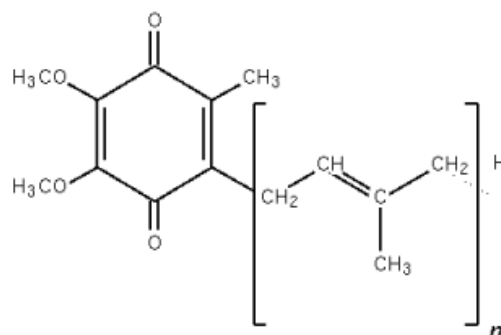


Figure I.11 : Structure chimique de la coenzyme Q10.

➤ **Acide ascorbique (vitamine C):**

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une molécule hydrophile que l'on retrouve dans de nombreux fruits comme les oranges, les citrons et les fraises. Son caractère hydrophile ne lui permet pas d'avoir une activité intracellulaire. Toutefois la vitamine C est capable de piéger des radicaux libres mais son intérêt majeur en terme de pouvoir antioxydant réside en sa capacité à régénérer la vitamine E au sein de la membrane [30].

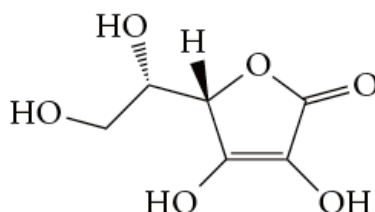


Figure I.12: structure chimique de l'Acide ascorbique.

➤ **Tocophérols (incluant la vitamine E):**

La vitamine E est une vitamine liposoluble présente en grande quantité dans les huiles végétales (ex. l'huile de palme, d'olive et de tournesol). La vitamine E est en réalité formée de huit composés chimiques différents regroupés en deux sous-ensembles en fonction de la présence de groupements de substitution et de doubles liaisons. Nous trouvons donc le sous-ensemble des tocophérols (α -, β -, γ -, ou δ -tocophérol) et des tocotriénols (α -, β -, γ -, ou δ -tocotriénols).

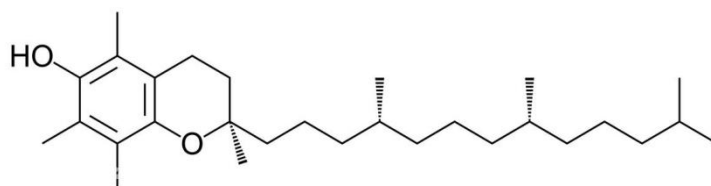


Figure I.13: Structure chimiques des vitamines E.

Elle va agir comme antioxydant contre les ROS (en parallèle de la vitamine C et du glutathion) et plus particulièrement dans l'inhibition de la peroxydation lipidique. La chaîne carbonée augmente en effet le caractère lipophile de la molécule et ainsi facilite la pénétration dans les bicouches lipidiques, et permet une action directe intracellulaire. L' α -tocophérol est considéré comme un antioxydant de référence servant d'étalon pour les nouvelles molécules que l'on souhaite évaluer comme antioxydants [30].

➤ Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles produits par les organismes photo-autotrophes [31]. 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 xanthophylles 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 [32].

Le β - carotène peut agir comme un inhibiteur de la peroxydation lipidique uniquement à une faible pression partielle en O_2 . Il peut être oxydé tout comme un acide gras et ainsi avoir un effet pro-oxydant [27].

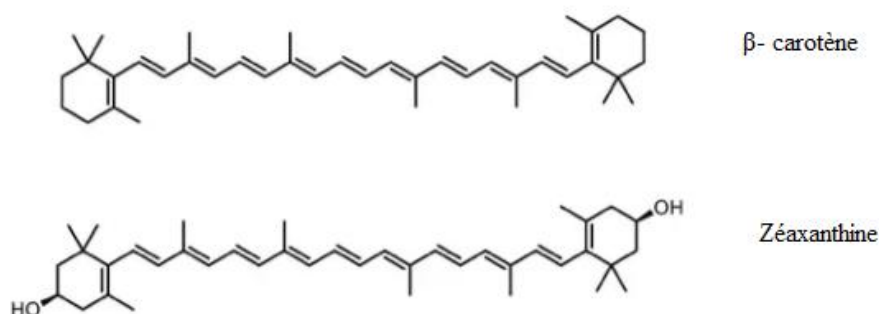


Figure I.14: Structures chimique des caroténoïdes.

➤ Acide urique :

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ($\text{OH}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{NOO}\cdot$...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant [33].

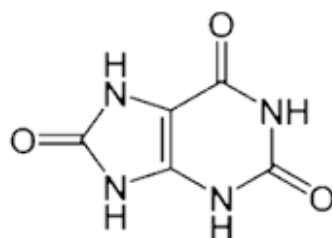


Figure I.15 : Structure chimique de l'acide urique.

➤ 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 [34].

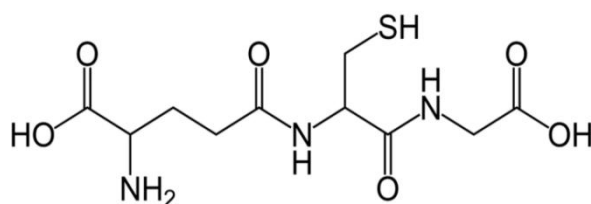


Figure I.16 : Structure chimique de glutathion.

➤ Les minéraux

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, thiorédoxine réductase) [35]. 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.

I.3.1.3- Les antioxydants de synthèse :

Les antioxydants de synthèse sont introduits dans toutes les formulations contenant des corps gras insaturés et parfois aussi dans des phases aqueuses où se trouvent des extraits végétaux riches en oxydases. Leur concentration d'utilisation est généralement dix fois plus faible que celle des conservateurs et se situe entre 0,02 et 0,05 %. Ce sont le (BHT), le (BHA) et les gallates de propyle, octyle et de dodécyle [36].

➤ Le Butylhydroxyanisole (BHA) :

C'est un produit qui n'existe pas dans la nature mais on le synthétise avec la méthode de butylation du paraméthoxyphénol. BHA, parmi les importants caractéristiques de ces produits est la possibilité de résister même à la chaleur [37].

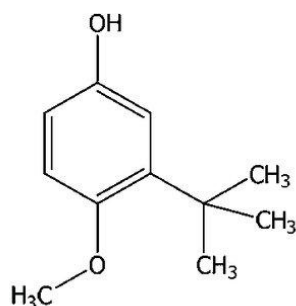


Figure I.17 : Structure chimique de 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole.

➤ Le Butylhydroxytoluène (BHT) :

Ce produit n'existe pas dans la nature, on le fabrique pour ses utilisations dans les produits pétroliers comme l'élastique et aussi son utilisation dans les produits alimentaires. BHT est un produit net de couleur blanche (figure I.18), il est sous forme d'une matière cristallisée qui n'a pas d'odeur, il ne se dissout pas dans l'eau, il se dissout dans d'autres solvants organiques [37].

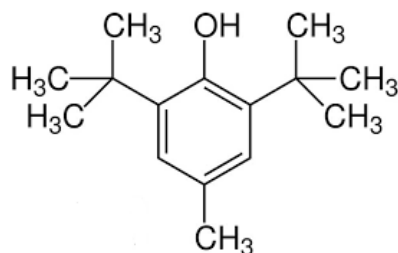


Figure I.18 : Structure chimique de Hydroxytoluène butylé.

I.3.1.4- Les antioxydants naturels :

Les antioxydants sont des molécules présentes naturellement dans certains aliments. Ces antioxydants regroupent certaines vitamines, comme les vitamines A, C et E, les polyphénols, les bases schiff, mais aussi des oligo-éléments comme le zinc, le manganèse ou le sélénium.

Les Bases schiff sont capables d'agir comme des antioxydants qui peuvent neutraliser les radicaux libres, en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Les bases de Schiff qui portent le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834-1915) [38], constituent une famille de composés organiques. Le grand intérêt accordé à ces composés est dû principalement à leur procédé facile de préparation, réalisé en général en une seule étape, leur obtention avec de bons rendements, leur grande stabilité thermique et photonique ainsi que leur grand pouvoir de coordination, en solution ou à l'état solide [39].

Elles sont des ligands largement exploités en chimie médicale et chimie de coordination et ce revient à la simplicité de leurs préparation, la diversité de leurs application par le biais de la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition, ces ligands présentent des intérêts potentiels très variées pour un grand nombre de domaines interdisciplinaires [40].

✱ Une base de Schiff est définie comme tout produit comportant une fonction imine dont l'un des constituants sur le carbone ou sur l'azote, est un groupement aromatique [41,42].

✱ Une base de Schiff est définie comme étant la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde. Par extension, on appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonyle [43, 44].

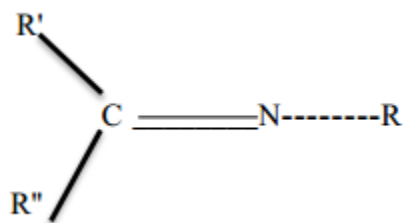


Figure I.19 : la Structure générale d'une base de Schiff.

En effet, les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel, la figure I.20 montre certains exemples. Le groupe imine présent dans ces composés a été démontré d'être indispensable à leurs activités biologiques [45, 46].

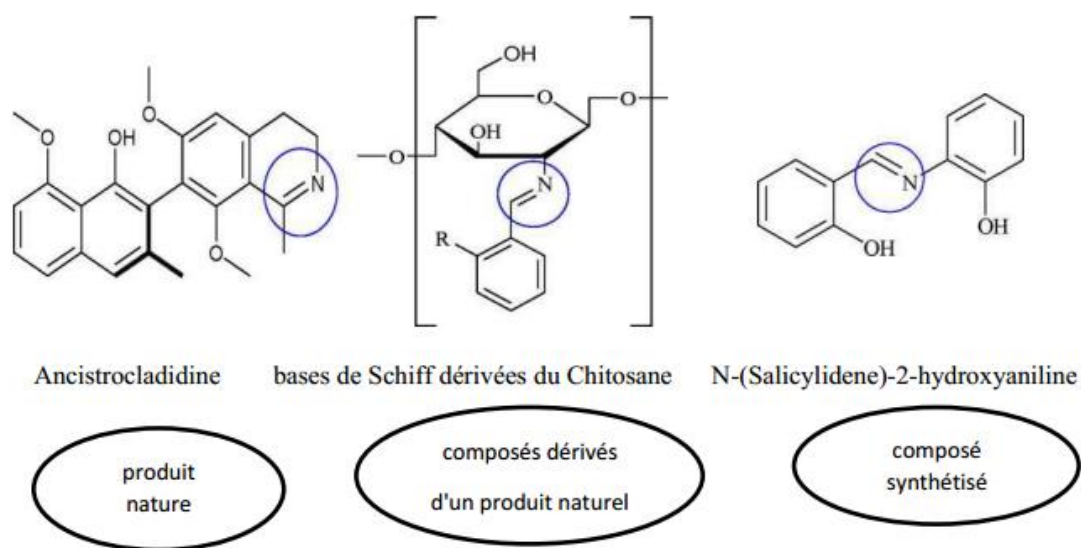


Figure I.20 : Exemples de bases de Schiff bioactives, produit naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel [47].

I.4.Définition d'un ligand base de Schiff :

Le mot Ligand vient du verbe latin 'ligare' qui veut dire lier, donc les ligands base de Schiff sont des composés ayant toujours un doublet libre d'électrons porté par l'atome d'azote qui lui confère un caractère nucléophile très fort, permet d'attaquer facilement les centres actifs de faibles densité électronique tels que l'atome de carbone du groupement carbonyle et les ions des métaux de transitions [48].

Ainsi notons que ces électrons de ces métaux de transition occupent l'orbital vide (d) en donnant un type de liaison connu sous le nom de liaison de coordination. En synthèse organique, les réactions base de Schiff sont utiles pour faire des liaisons carbone-azote [49].

I.4.1. Formation d'une base de schiff :

Une base de Schiff est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison (C=N) avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle. La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des bases de Schiff une imine stable [50].

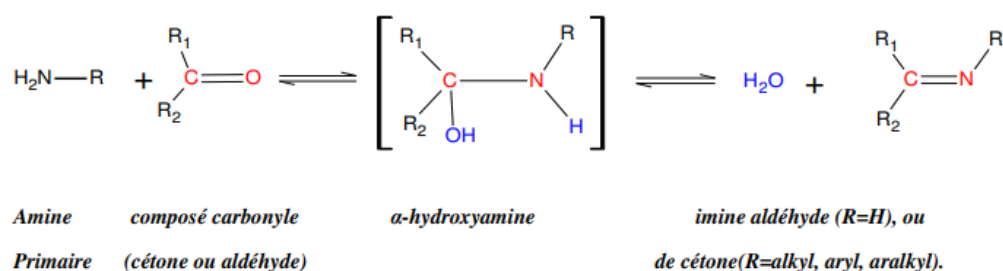


Figure I.21 : réaction générale de formation de base de schiff.

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stables, compte tenu d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont faciles à synthétiser. Quant aux bases de Schiff de la série aliphatique, elles sont relativement moins stables que les aromatiques. Notons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisables [51]. La formation des bases de Schiff à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone est une réaction réversible et s'effectue généralement sous catalyse acide ou basique, ou par chauffage [51].

La figure suivante est représentée le mécanisme de la réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général. En effet une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de ces bases comme suite :

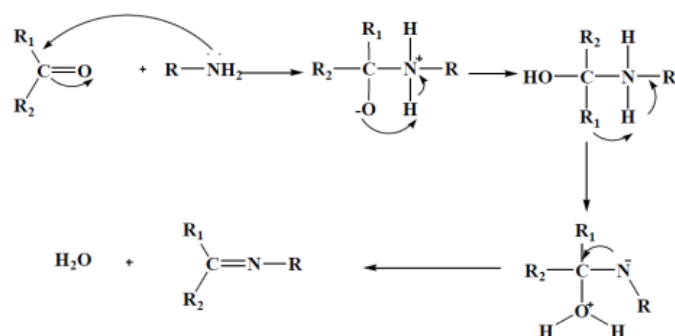
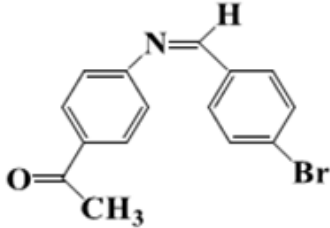
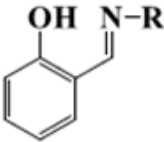
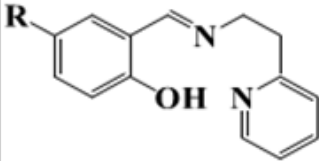
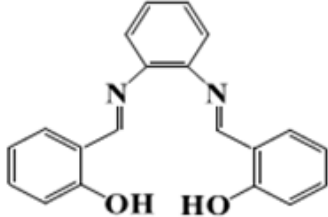
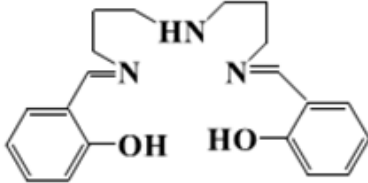
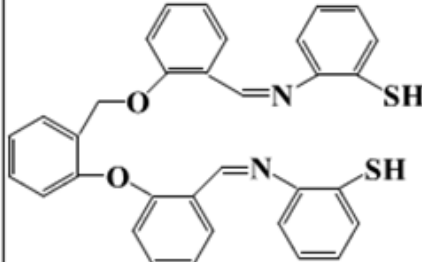


Figure I.22: la réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général.

I.4.2. Classification des bases de Schiff :

Les bases de Schiff sont généralement des ligands mono, bi, tri, tétra, penta-dentés et poly-dentés selon le nombre de site de coordination avec l'ion métallique, le tableau 1 ci-après représente les principaux types des bases de Schiff [52].

Tableau I.1: Représentation des différents types de base de Schiff.

Base de schiff monodentée [53].	Base de schiff bidentée [54].
	
Base de schiff tridentée [55].	Base de schiff tétradentée [54].
	
Base de schiff pentadentée [56].	Base de schiff hexadentée [57].
	

I.4.3. Caractérisation des bases de schiff :

Généralement les bases de Schiff sont caractérisées par les spectres d'infrarouge ainsi que par la spectrophotométrie UV-Visible. Les fréquences de vibration du groupe azométhines ($C=N$) des ligands des bases de Schiff sont comprises entre $1603 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ selon la nature des différents substituant sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionnel. L'UV-Vis des composés contenant un chromophore non-conjugué sont caractérisés par des spectres de transition de type $n \rightarrow \pi^*$ dans l'intervalle $235 - 272 \text{ nm}$ [58].

I.4.4. Application des bases de schiff :

Les bases de Schiff en chimie, forment des groupes importants de composés dus à leurs physico-dynamiques, et aux grands nombres de réactions qu'ils subissent. Ils ont une large utilisation dans l'industrie en raison de leurs activités pharmacologiques intéressantes.

Les bases de Schiff dérivés des amines et des aldéhydes aromatiques ayant une grande variété d'applications dans plusieurs domaines, par exemple : biologique, inorganique et analytique. Ils sont également employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité [59]. Le développement dans le domaine de la chimie bio-inorganique a accru l'intérêt pour les complexes de base de Schiff, car il a été reconnu qu'un grand nombre de ces complexes peuvent servir de modèles pour des espèces biologiquement importantes. Ainsi, nous les rapportons dans ce qui suit [60] :

- L'activité antibactérienne des complexes de base de Schiff :
- L'activité antifongique.
- L'activité anticancéreuse.
- L'activité antioxydante.
- L'activité anti-inflammatoire.
- L'activité antivirale.

Les bases de Schiff sont certainement des composés organiques les plus largement utilisés. Ils sont utilisés comme colorants et de pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères. Les bases de Schiff montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologiques

naturelles, procédures de préparation relativement simples et une flexibilité synthétique qui permettent la conception de scaffolds structurales appropriés. En outre, leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition, comme des produits radio-pharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques, et certains dérivés bases de Schiff sont aussi utilisés comme inhibiteurs de corrosion

I.4.5. La tautomérisation des bases schiff :

Les bases de Schiff représentent l'une des classes de ligands mono-dentée, bidentée et poly-dentées les plus utilisées en chimie de coordination [61-66]. Beaucoup de ces composés subissent des réarrangements tautomériques en raison du transfert de proton intramoléculaire entre les formes énolimine (OH) et cétoénamine (NH) qui possèdent des spectres d'absorption électronique différents.

Les tautomères de bases Schiff peuvent servir de type spécifique de commutateurs moléculaires dans la technologie d'enregistrement optique, l'électronique moléculaire et l'informatique. [67-69] Les tautomères de bases Schiff sont des systèmes à deux niveaux qui peuvent être manipulés par la lumière, la chaleur ou le courant électrique. L'avantage de ces systèmes réside dans leur grande stabilité due à l'absence de réarrangements structuraux significatifs dans la molécule lors de la commutation réversible.

Le processus tautomériques le plus étudié dans les bases de Schiff est l'équilibre enolimine-cétoénamine prototropique (figure I.23) Ces dernières années, cette inter conversion a été largement étudiée pour les bases de Schiff substituées par des groupes hydroxyle en phase vapeur[70], en solution [71], à l'état solide[72].



Figure I.23: l'équilibre enolimine-cétoénamine prototropique

L'estimation des constantes d'équilibre tautomériques peut être effectuée à partir de mesures spectroscopiques telles que l'UV, l'IR, la RMN et la spectrométrie de masse. Cependant, dans les cas où les signaux spectroscopiques des tautomères se chevauchent, l'évaluation de la stabilité tautomérique est plus difficile. La spectroscopie RMN est la méthode expérimentale la plus couramment utilisée pour l'étude des équilibres prototropes des bases de Schiff [73].

La forme tautomérique dominante dépend fortement du type d'aldéhyde ou de cétone utilisé pour la préparation des bases de Schiff correspondantes. L'ajout de groupes aromatiques à la structure de base de Schiff peut modifier la stabilité relative des tautomères et affecter la protonation et la déprotonation. Par exemple La protonation de l'atome d'azote dans les bases de Schiff benzo-annelées est accompagnée d'une perte d'aromaticité de la forme NH, ce qui peut affecter la stabilité relative des tautomères [74-76].

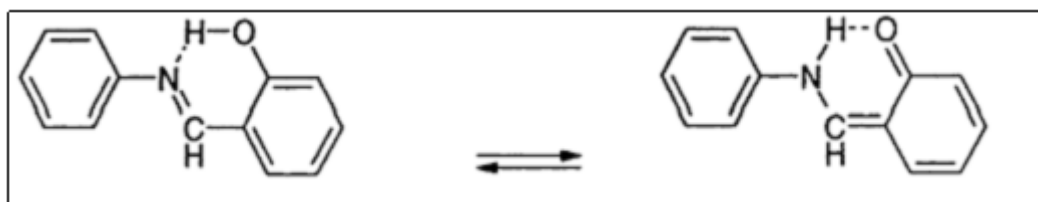


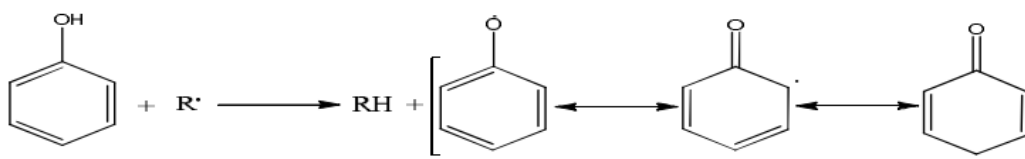
Figure I.24 : Exemple d'équilibre tautomère dans une base de Schiff

I.5. Mécanismes d'action contre les radicaux libres :

Les bases Schiff agissent contre les radicaux libres selon trois mécanismes :

➤ Transfert d'atome d'hydrogène (HAT, hydrogen atom transfer):

Les bases schiff agit avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène via la rupture homolytique de la liaison O-H.

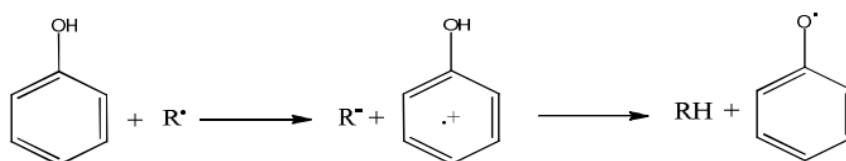
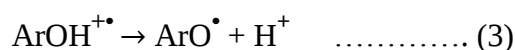
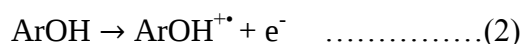


Les produits de cette réaction sont la forme réduite (RH) du radical néfaste et le radical $\text{ArO}^\bullet$ (forme oxydée de l'antioxydant). Bien que cette réaction donne naissance à un autre radical libre, celui-ci est moins réactif.

La capacité de la base schiff à céder un atome H peut être quantifiée par l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH (bond dissociation énergie, BDE). Plus la BDE d'un phénol est faible, plus son caractère donneur d'hydrogène est fort [12].

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

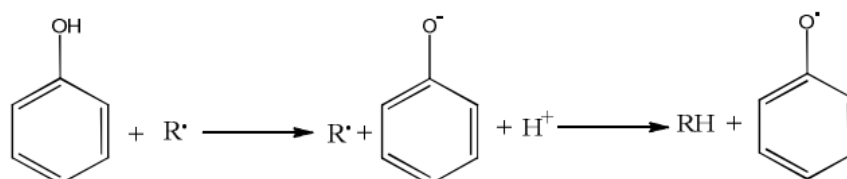
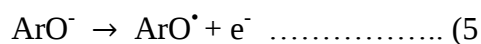
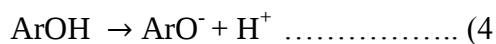
Dans ce mécanisme, un électron est transféré au radical libre $\text{R}^\bullet$. L'anion R^- et le cation radical $\text{ArOH}^{+\bullet}$ ainsi formés sont généralement des entités stables.



Ces deux réactions montrent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, la réaction (2) est mesurée par une IP et la réaction (3) par une PDE

Le potentiel d'ionisation (IP) est le facteur déterminant du pouvoir piègeur d'électrons. Un potentiel bas implique un arrachement facile d'électron et en conséquence une réaction avec le radical libre. Le potentiel d'ionisation (IP) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour arracher un électron. Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son IP est faible et plus son caractère réducteur est grand. Il peut alors subir une oxydation mono-électronique qui conduit au radical correspondant. Dans le cas d'un phénol ArOH , le radical-cation formé est un acide fort qui se déprotonne aussitôt pour conduire à un radical phénoxyl ou aryloxy $\text{ArO}^\bullet$ [77]. L'enthalpie de dissociation protonique (PDE) est un paramètre thermodynamique caractérise la 2ème partie de mécanisme SET-PT.

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



Ce mécanisme (SPLET) représente également un mécanisme de dissociation in homogène qu'est décrit par une PA (réaction 4) et une ETE (réaction 5). L'anion R^- et le radical-cation $\text{ArOH}^{+\bullet}$ ainsi formés sont généralement des entités stables.

L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres thermodynamique qui caractérisent le mécanisme SPLET.

Références bibliographiques :

- [1] Knox, J.P et Dodge, A.D., (1985), "Singlet Oxygen and Plant", *Phytochemistry*, V.24, 889-96
- [2] K. Dipika & al (2012). A theoritical study on the antioxydant property of gallic acid and its derivatives. *J. Theoretical and Computational Chemistry*: 391-402
- [3] Boyd B., Ford C., Koepke M.C., GaryK., Horn E., McAnalley S., and McAnalley B.2003. Etude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose sur des personnes en bonnesanté. *Glycoscience & Nutrition*. 4 (6):7.
- [4] C. Vergély, L. Rochette, J. Archives des maladies du cœur, *Vaisseaux-Pratique.*, Vol., 2005, p. 28, 2005.
- [5] M. Dany, J. Archives des maladies du cœur, *Vaisseaux-Pratique.*, Vol., 141, p. 30,2005.
- [6] Jacques B, and André R. (2004). *Biochimie métabolique* Ed ellipses .Paris. pp: 217-219- 220-223-225.
- [7] Martinez-Cayuela M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochem*.77: 147- 161.
- [8] FAVIER A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, l'actualité chimique
- [9] GARDES-ALBERT, M., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., ABEDINZADEH, Z., JORE, D. (2003) Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*, n°277-278,
- [10] Chaouche T. (2014). Contribution à l'étude des activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits de quelques plantes médicinales. Thèse pour obtenir le grade de doctorat en Biologie, Université Abou-Bakr-Belkaïd Tlemcen.
- [11] F William R. (2013). Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants. Thèse de doctorat. Université Toulouse III Paul Sabatier

- [12] C. Boubekri (2014). Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de Doctorat: Université Mohamed Khider – Biskra
- [13] C. Houée Levin, & All (2005). "Chimie et Biochimie Radicalaires", Belin edition.
- [14] L. Guillaume (2005). Caractérisation et modélisation de la réactivité de molécules dérivées de la coumarine avec HO•. Thèse de Doctorat : Université de Paris 11, Orsay
- [15] H. Amzal (2010). Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. Thèse de doctorat : Université Mohammed V -Rabat.
- [16] H. Amzal. Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. Thèse de doctorat: Université Mohammed V -Rabat, 2010
- [17] Shacter, E. (2000). Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*, 32 (3-4), 307-326.
- [18] Leverage, X. (2009). Stress oxydant et antioxydants. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5), 219-224.
- [19] Bouhadjra, K. (2011). Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge, Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri, Tizi-ouzou
- [20] H. Amzal (2010). Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. Thèse de doctorat : Université Mohammed V -Rabat.
- [21] Med (1991). Oxydative stress: from basic research to clinical application. 91:31 38
- [22] Russo-Marie F. L'inflammation. John Libbey Eurotext; 1998. 580 p.
- [23] McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: The first twenty years (1968–1988). *Free Radic Biol Med*. 1 janv 1988;5(5):363-9
- [24] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 10 mars 2006;160(1):1-40

- [25] Richard MJ, Belleville F, Chalas J, Ceballos-Picot I, Vitoux D, Boyer MJ, et al. Les glutathion peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 24 avr 1997;55(3):195-208.
- [26] Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1988;85(24):9748-52
- [27] Higdon J. Antioxidant Vitamins and Health: Cardiovascular Disease, Cancer, Cataracts, and Aging by Claude Fernand Bourgeois, 2003, 306 pages, hardcover, \$72. HNB Publishing, New York. *Am J Clin Nutr*. 1 juill 2004;80(1):239-239.
- [28] 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
- [29] M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004, 1660, 171–199.
- [30] Fabre G, Bayach I, Berka K, Paloncýová M, Starok M, Rossi C, et al. Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes. *Chem Commun*. 21 avr 2015;51(36):7713-6.
- [31] Aïra R. (2012). Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa). Thèse de doctorat. Université des Antilles et de la Guyane.
- [32] S.A.R. Paiva, R.M. Russell. β -Carotene and other caroténoïdes as antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr*. 1999, 18, 426–433
- [33] (J. Haleng, J. Pincemail et al) 2007 ; Le stress oxydant 62 : 10 : 628-638
- [34] 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.
- [35] 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

- [36] Perrin, J.L. (1992). Les composés mineurs et les antioxygènes naturels de l'olive et de son huile. "Revue française des corps gras. N° 39. P 25-32
- [37] Hammerich, O., Svensmark, B. (1990), "Anodic oxidation of oxygen-containing compounds." In: H. Lund, M. Baizer (Eds.), Organic Electrochemistry, Marcel Dekker, New York, p 615
- [38] Schiff, H., Mittheilungen aus dem Universitäts laboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1864. 131(1):p. 118-119.
- [39] Mokhnache, K., Karbab, A., & Charef, N. (2020). SCHIFF BASES: CLASSIFICATION AND APPLICATIONS. Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry, 19(4), 19-4
- [40] Kadri-Lakhdar ; Acylation d'une amine primaire en vue de l'obtention d'un précurseur de base de schiff, Mémoire de fin d'études (2011), Université de Ouargla
- [41] Holm, R. and M. O'Connor, The stereochemistry of bis-chelate metal (II) complexes. Progress in Inorganic Chemistry, Volume 14, 1971: p. 241-401.
- [42] FELLAH, M.F.Z.C., Synthèse et détermination structurale de complexes de métaux de transition et d'entités 3d-4f, 2008, thèse de doctorat, INSA Rennes.
- [43] Mugherli, L., Microarrays fonctionnels de gouttes: de la synthèse chimique combinatoire au criblage de molécules bioactives, 2006, thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- [44] OUARI, K., Synthèse de ligands bases de schiff tétradentates non symétriques et obtention de complexes de métaux de transition.-propriétés électro catalytiques appliquées au modèle cytochrome p450, 2008, thèse de doctorat, FERHAT ABBAS SETIF
- [45] Bringmann, G., et al., Ancistrocladine C and Related 5, 1'-and 7, 3'- Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from Ancistrocladus tanzaniensis 1. Journal of natural products, 2004
- [46] Souza, A.O.d., et al., Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. Química Nova, 2007. 30(7): p. 1563-1566

- [47] da Silva, C.M., et al., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2011. 2(1): p. 1-8
- [48] Tadavi, S. K., Yadav, A. A., & Bendre, R. S. (2018). Synthesis and characterization of a novel schiff base of 1, 2-diaminopropane with substituted salicylaldehyde and its transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1152, 223-231.
- [49] Al Zoubi, W. (2013). Biological activities of Schiff bases and their complexes: a review of recent works. *International Journal of Organic Chemistry*.
- [50] Mokhnache, K., Karbab, A., & Charef, N. (2020). SCHIFF BASES: CLASSIFICATION AND APPLICATIONS. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19(4), 19-4.
- [51] K. N. Campbell, H. Sommers et B. K. Campell, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 82, 1944
- [52] H.S. Schiff, *Ann. Chim, Paris*, 1864.
- [53] Ramadan, R. M., Al-Nasr, A. K. A., & Noureldeen, A. F. (2014). Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V shaped Schiff base and its transition metal complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 417-422.
- [54] Wu, F., Wang, C. J., Lin, H., Jia, A. Q., & Zhang, Q. F. (2018). Syntheses, structures and catalytic properties of ruthenium (II) nitrosyl complexes with bidentate and tetradentate Schiff base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 471, 718-723.
- [55] Egekenze, R. N., Gultneh, Y., & Butcher, R. (2018). Mn (III) and Mn (II) complexes of tridentate Schiff base ligands; synthesis, characterization, structure, electrochemistry and catalytic activity. *Inorganica Chimica Acta*, 478, 232-242.
- [56] Charef, N., Arrar, L., Ourari, A., Zalloum, R. M., & Mubarak, M. S. (2009). Synthesis and chelating properties of polystyrene-supported Schiff base (N, N'-disalicylidene propylenetriamine) resin towards some divalent metal ions. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 47(2), 177-184.
- [57] Ekmekcioglu, P., Karabocek, N., Karabocek, S., & Emirik, M. (2015). Synthesis, structural and biochemical activity studies of a new hexadentate Schiff base ligand

- andits Cu (II), Ni (II), and Co (II) complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 189-196.
- [58] Suganthi, R. Lakshmi, SS. Geetha, K. Rahmuman, AA. *Journal of Pharmcy* (Vol.4). P4574. 2011
- [59] Muriel Ortmans. (s.d.). Les algues, alliées de notre forme. Consulté le 06 Avril 2023, à partir de <http://murielortmans.be/les-algues-alliees-de-notre-forme.com>.
- [60] R, Kurt. (1995). *Organic Instructional Laboratories*.
- [61] A.D. Garnovskii, A.L. Nivorozhkin, V.I. Minkin, *Coord. Chem. Rev.* 126 (1993)
- [62] Hernandez-Molina, R., & Menderos, A. (2003). In J.A.A. McCleverty & T.Y. Meyer (Eds.), *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 1, (pp. 411). Elsevier–Pergamon Press.
- [63] A.D. Garnovskii, I.S. Vasilchenko, *Russ. Chem. Rev.* 71 (2002) 943.
- [64] Vigato, P.A., Tamburini, S., & Bertolo, L. (2007). *Coord. Chem. Rev.*, 251, 1311.
- [65] J. Manonmani, M. Kandaswamy, *Polyhedron* 22 (2003) 989.
- [66] S.K. Sahoo, S.E. Muthu, M. Baral, B.K. Kanungo, *Spectrochim. Acta A* 63 (2006) 574.
- [67] T. Inabe, *New J. Chem.* 15 (1991) 129.
- [68] K. Amimoto, T. Kawato, *J. Photochem. Photobiol. C* 6 (2005) 207.
- [69] E. Hadjoudis, I.M. Mavridis, *Chem. Soc. Rev.* 33 (2004) 579.
- [70] D. Nedeltcheva, B. Damyanova, S. Popov, *J. Mol. Struct.* 749 (2005) 36.
- [71] E.D. Raczynska, W. Kosinska, B. Osmiałowski, R. Gawinecki, *Chem. Rev.* 105(2005) 3561.
- [72] Z. Popovic, G. Pavlovic, V. Roje, N. Doslic, D. Matkovic-Calogovic, I. Leban, *Struct. Chem.* 15 (2004) 587.
- [73] R.M. Claramunt, C. Lopez, M.D. Santa Maria, D. Sanz, J. Elguero, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 49 (2006) 169.
- [74] M. Rodriguez, R. Santillan, Y. Lopez, N. Farfan, V. Barba, K. Nakatani, E.V. Garsia Baez, I.I. Padilla-Martinez, *Supramol. Chem.* 19 (2007) 641.
- [75] K.A.R. Salib, M.F. Ishak, M.A. El-Behairy, H.F.A. El-Halim, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 33 (2003) 1667.

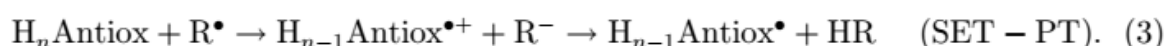
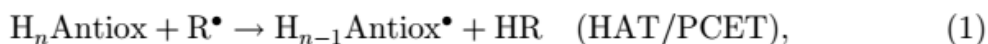
- [76] V. Enchev, G. Ivanova, G. Pavlovic, M. Rogojerov, A. Ahmedova, M. Mitewa, J.Mol. Struct. 654 (2003) 11.
- [77] A. Sartori-Thiel (2003). "Activités anti-microbiennnes d'extraits végétaux enrichis en polyphénols.Thèse de doctorat: 177.

Chapitre II

Résultats et discussions

Introduction

Afin d'étudier l'activité antioxydante des composés à base de Schiff vis-à-vis des radicaux libres, nous avons pris en compte toutes les voies HAT, le transfert d'électrons couplé à un transfert de protons (PCET), la perte séquentielle de protons suivie d'un transfert d'électrons (SPLET), le transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de protons (SET-PT), selon les réactions suivantes :



Nous notons que le mécanisme PCET [1] produit exactement les mêmes produits que le HAT et qu'ils peuvent être représentés globalement par la réaction représentée dans l'équation (1), bien que l'électron et le proton soient transférés de manière concertée en une seule étape en tant que deux particules distinctes (un électron et un proton). La différence entre les mécanismes HAT et PCET peut être clarifiée au niveau moléculaire.

Récemment [2], trois bases Schiff ont été synthétisées et testées pour leur activité antioxydante :

- N'-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-4-tert-butyl-benzohydrazide (1).
- N'-(5-bromo-2-hydroxybenzylidène)-4-tert-butyl-benzohydrazide (2).
- N'-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-4-méthylbenzènesulfonohydrazide (3).

De plus, il a été expérimentalement démontré que le composé 3 était plus puissant que les composés (1,2). Notre premier objectif dans le présent travail est d'étudier les mécanismes de capture de radicaux libres (HAT/SPLET/SET-PT) dans le gaz et les solvants de polarité différente afin de prédire le mécanisme préféré thermodynamiquement. Nous avons choisi l'EtOH ($\epsilon=24.85$), le DMSO ($\epsilon=46.83$) et l'eau ($\epsilon=78.36$). Notre deuxième objectif est de donner un aperçu plus approfondi de l'activité antioxydante des composés 1-3 et de mettre en évidence l'activité antioxydante plus élevée du composé 3 par rapport aux composés 1 et 2.

Pour cela, nous avons calculé les descripteurs théoriques antioxydants les plus pertinents, à savoir l'enthalpie de dissociation de liaison (BDE), l'affinité protonique (PA),

l'enthalpie de transfert d'électron (ETE), le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation de proton (PDE), en utilisant les équations suivantes :

$$\text{BDE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(\text{H}\cdot) - H(\text{ArOH}), \quad (4)$$

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

$$\text{ETE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-), \quad (6)$$

$$\text{IP} = H(\text{ArO}\cdot^+) + H(e^-) - H(\text{ArOH}), \quad (7)$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(\text{H}^-) - H(\text{ArOH}\cdot^+), \quad (8)$$

En plus des descripteurs antioxydants, la densité de spin atomique (ASD) a été calculée. Enfin, le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a été appliqué pour explorer les interactions de liaison probables des composés 1-3 avec XO.

En outre, nous pensons que les composés 1-3 devraient présenter des tautomères (composés 1'-3' à température ambiante ou plus élevée, comme indiqué dans la figure 1). Pour cette raison, l'influence des tautomères de ces composés de base de Schiff sur leur activité antioxydante a été étudiée en utilisant la même méthodologie.

II.1. Détail de calcul :

Tous les calculs électroniques ont été effectués avec le programme Gaussian 09[3]. Les optimisations de géométrie et les calculs de fréquence ont été effectués en utilisant la fonctionnelle B3LYP en conjonction avec l'ensemble de base 6-311++G(2d,2p)[4,5].

Une analyse Conformationnelle des molécules a été effectuée. Le conformère avec l'énergie la plus faible a été choisi pour l'optimisation finale et comparé avec la structure en rayons X.

Pour étudier l'effet des tautomères de ces bases de Schiff à partir des structures des composés 1 à 3, le proton de l'imine peut subir un échange et sauter vers l'oxygène voisin (pour les composés 1 et 2) ou le soufre (pour le composé 3), voir la figure 1. L'effet du solvant (EtOH, DMSO et eau) a été pris en compte par le modèle de continuum polarisé du conducteur choisi (CPCM) comme modèle de solvation [6]. Les valeurs numériques des descripteurs, à savoir BDE, PA, ETE, IP, PDE, sont calculées.

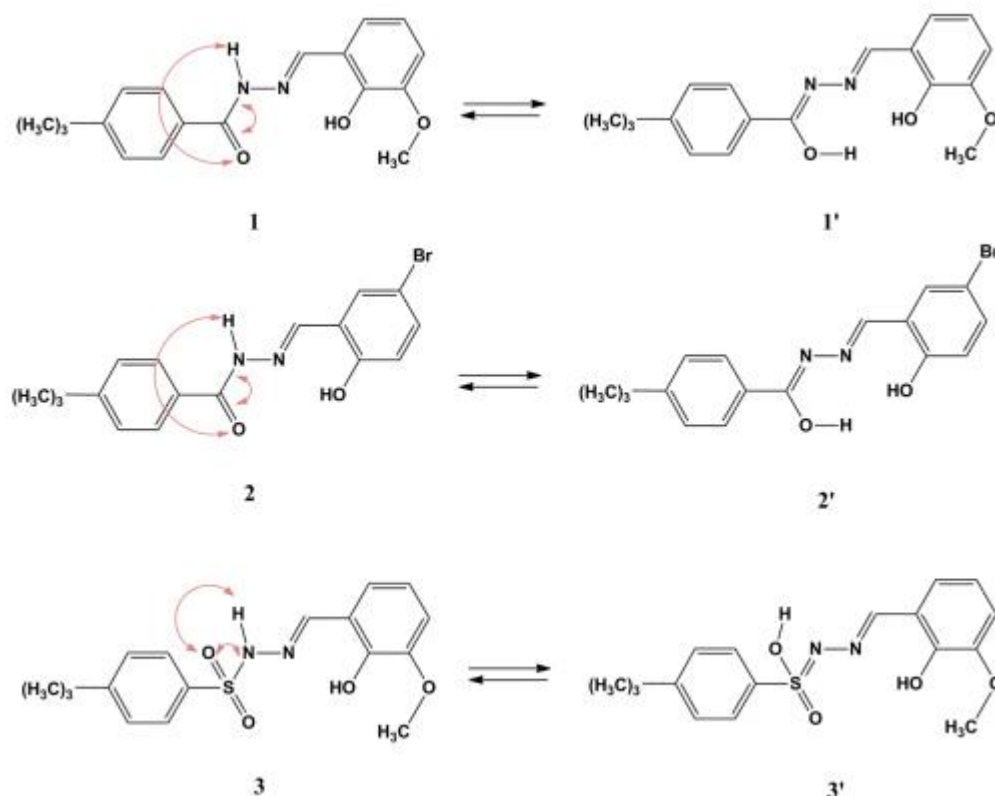


Figure II.1 : La réaction de tautomérisation des composés 1, 2 et 3 à température ambiante ou supérieure.

II.2. Résultats et discussions

II.2.1. Géométries

La géométrie optimisée et la structure de rayons X des composés 1 et 2 sont présentées dans la Fig. 2. Certains paramètres géométriques calculés et expérimentaux sélectionnés (longueurs de liaison et angles de liaison) pour ces molécules sont répertoriés dans le Tableau 1.

Selon nos résultats, il n'y a pas de fréquence imaginaire dans le spectre d'analyse de vibration de tous les composés. Par conséquent, la structure géométrique optimisée correspondante est considérée comme stable.

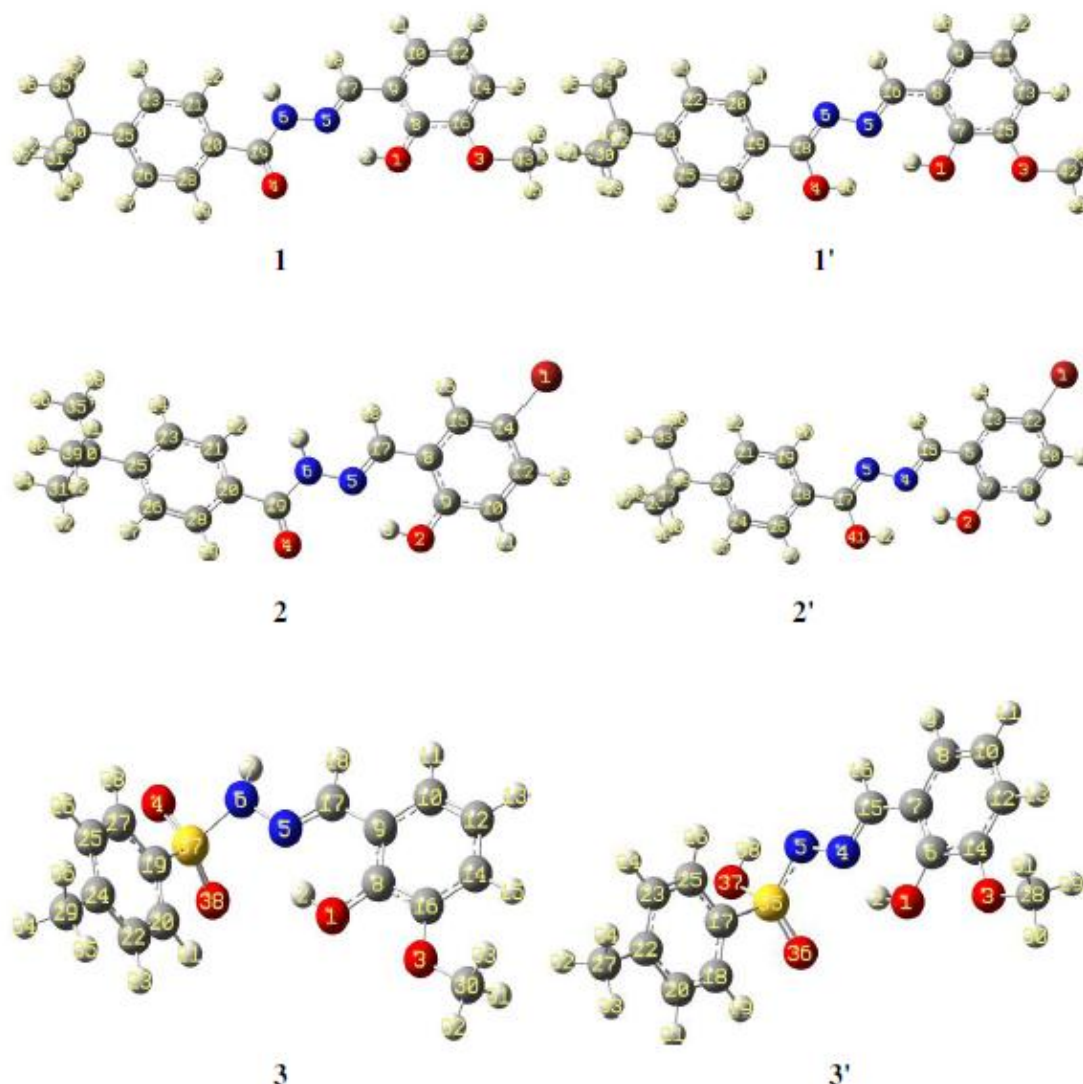


Figure II.2 : Les structures optimisées des composés 1-3 et des composés 1'-3' à B3LYP/6-311++G(2d,2p).

À partir des valeurs théoriques, nous pouvons constater que la plupart des longueurs de liaison et des angles de liaison optimisés sont légèrement différents des valeurs expérimentales, car les calculs théoriques appartiennent à des molécules isolées en phase gazeuse et les résultats expérimentaux appartiennent à des molécules en état solide [7].

Les écarts moyens (MD) pour les longueurs de liaison et les angles de liaison pour le composé 1 sont de $-0,004 \text{ \AA}$ et $-0,16^\circ$, respectivement, tandis que les écarts absolus (AD) sont de $0,012 \text{ \AA}$ et $0,66^\circ$, respectivement. Pour le composé 2, les MD pour les longueurs de liaison et les angles de liaison sont respectivement de $-0,008 \text{ \AA}$ et $-0,67^\circ$, tandis que les AD sont respectivement de $0,014 \text{ \AA}$ et $1,03^\circ$. Les plus grands écarts entre les longueurs de liaison calculées et expérimentales se produisent dans la liaison N2-C8, la valeur atteint $0,025 \text{ \AA}$ et

0,039 Å pour les composés 1 et 2, respectivement. Une raison possible est que dans l'environnement cristallin, le groupe amine forme des liaisons hydrogène avec les molécules voisines, ce qui affecte quelque peu la longueur de N2-C8.

La superposition atome par atome des squelettes moléculaires des composés 1 et 2 obtenus à partir de la diffraction des rayons X et des calculs théoriques est donnée dans la figure 3.

Tableau II.1 : Quelques paramètres géométriques calculés et expérimentaux sélectionnés des composés 1 et 2 en phase gazeuse.

	1		2		
	Exp ^a	B3LYP		Exp ^a	
Bond lengths (Å)					
O1 C8	1.356	1.340	Br1 C14	1.901	1.919
N5 N6	1.375	1.358	O2 C9	1.355	1.355
C8 C9	1.396	1.409	N5 N6	1.384	1.355
N5 C17	1.277	1.284	N5 C17	1.283	1.283
N6 C19	1.360	1.385	N6 C19	1.349	1.388
C8 C16	1.401	1.414	C8 C15	1.392	1.404
C14 C16	1.374	1.388	C8 C17	1.442	1.450
C9 C10	1.397	1.409	C8 C9	1.408	1.416
C12 C14	1.388	1.400	C10 C12	1.370	1.384
C10 C12	1.372	1.377	C9 C10	1.375	1.397
O3 C16	1.369	1.359	C12 C14	1.385	1.393
O4 C19	1.229	1.214	C14 C15	1.358	1.378
C9 C17	1.447	1.449	O4 C19	1.229	1.213
C19 C20	1.485	1.497	C19 C20	1.488	1.495
Bond angles (°)					
O1 C8 C16	117.8	117.5	N6 N5 C17	116.2	119.0
C9 C8 C16	119.6	119.2	C9 C8 C15	117.8	119.0
O3 C16 C8	115.4	115.1	O2 C9 C10	117.9	117.9
N5 C17 C9	120.9	122.1	C8 C9 C10	119.6	119.2
N6 C19 C20	115.4	114.7	C10 C12 C14	118.7	119.7
C8 C9 C10	119.2	119.7	Br1 C5 C4	118.4	119.7
O4 C19 N6	121.6	122.4	C20 C21 C23	121.2	120.8
C19 C20 C21	122.5	124.1	C23 C25 C26	115.8	117.1
C21 C23 C25	121.9	121.5	C20 C28 C26	121.6	120.6
C25 C30 C35	112.8	112.4	C25 C30 C31	108.4	109.3

La faible valeur de l'erreur quadratique moyenne, 0,3068 Å et 0,3816 Å, pour les composés 1 et 2, respectivement, montre un bon accord entre les géométries de rayons X et

optimisées B3LYP. Par conséquent, la méthode B3LYP / 6-311++G (2d,2p) semble être un niveau de calcul approprié pour prédire les géométries moléculaires des composés 1-3 et de leurs tautomères 1'-3'.

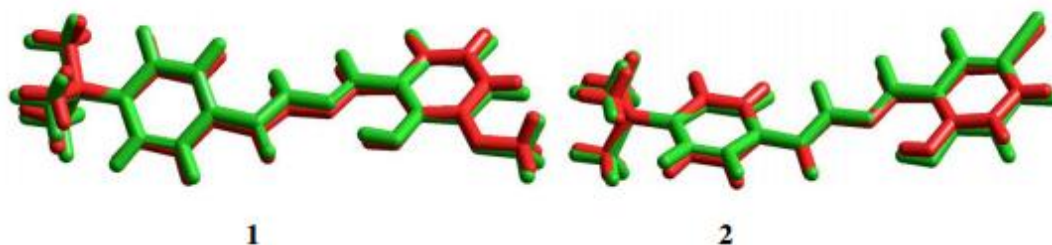


Figure II.3 : Superposition atome par atome des structures optimisées (vertes) sur la structure de rayons X (rouge) pour le composé 1 (RMS = 0,3068) et le composé 2 (RMS = 0,3816).

II.2.2. Activité antioxydante :

La suppression de l'hydrogène par les radicaux hydroxyles dépend de l'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) des différents atomes d'hydrogène attachés aux composés 1-3. Sur la base des valeurs de BDE figurant dans le Tableau 2, il s'avère que les valeurs les plus faibles de BDE sont associées aux liaisons NH attachées au groupe imine. Par conséquent, la suppression de l'atome H de la liaison NH est plus facile que celle de la liaison OH phénolique.

Afin de prédire le mécanisme thermodynamiquement préféré, les valeurs des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE sont calculées et présentées dans le Tableau 3. Ces descripteurs sont calculés en phase gazeuse en utilisant la DFT au niveau de théorie B3LYP/6-311++G-(2d,2p). Nous notons que la fiabilité du niveau de calcul choisi a été vérifiée en comparant les valeurs de BDE calculées avec les données expérimentales disponibles. Par exemple, les valeurs de BDE B3LYP/6-311++G (2d,2p) du phénol en phase gazeuse, en DMSO et en eau sont respectivement de 84,9, 87,7 et 86,0 kcal.mol⁻¹. Les valeurs expérimentales de BDE du phénol se situent entre 85-87[8-12], 89,9[13], et 88,2 kcal.mol⁻¹[14]. Selon ces résultats, le niveau de théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p) semble être un niveau de calcul approprié pour le calcul du descripteur BDE.

Le tableau 3 montre que les valeurs de BDE sont inférieures à celles de PA et IP pour les composés étudiés, indiquant que, d'un point de vue thermodynamique, le mécanisme HAT

représente le processus le plus probable en phase gazeuse. Les valeurs élevées des descripteurs PA et AIP montrent que les mécanismes SPLET et SET-PT sont défavorisés.

Tableau II.2 : Valeurs de BDE (en kcal/mol) calculées pour les composés 1-3 en phase gazeuse pour les liaisons NH et OH.

Compound	BDE	
	N–H	O–H
1	85.70	91.11
2	86.55	94.88
3	80.30	87.85

Tableau II.3 : Valeurs de BDE, AIP, PDE, PA et ETE (en kcal/mol) calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p) en phase gazeuse.

Compound	BDE	PA	ETE	IP	PDE
1	85.72	331.65	68.62	164.06	236.20
1'	82.62	328.57	68.62	164.65	232.54
2	86.53	326.44	74.68	172.22	228.90
2'	82.97	322.86	74.68	169.92	227.62
3	80.32	324.96	69.91	167.06	227.82
3'	58.50	303.16	69.91	157.61	215.46
AA	75.36	323.73	66.20	200.11	189.14

Les valeurs de BDE pour les composés 1-3, 1'-3' et l'acide ascorbique (AA), répertoriées dans le tableau 3, augmentent dans la séquence suivante: 3' < AA < 3 < 1' < 2' < 1 < 2. Ces résultats indiquent que le composé 3 et son tautomère 3' sont plus réactifs que (1,1') et (2,2'). D'autre part, le BDE du composé 3' est beaucoup plus faible que celui de tous les composés, y compris l'AA. Ces résultats mettent en évidence que la tautomérisation de ces bases de Schiff a une grande influence sur l'activité antioxydante de ces composés.

Les valeurs BDE, PA, ETE, IP et PDE calculées pour les composés 1-3, 1'-3' et AA dans différents milieux avec différentes polarités sont données dans le tableau 4.

Le tableau 4 montre que les valeurs PA, dans les milieux de solution, sont inférieures aux valeurs BDE et AIP pour tous les composés, y compris AA. Ce résultat indique que le

mécanisme SPLET (caractérisé par le descripteur PA correspondant à la première étape) devrait dominer, du point de vue thermodynamique, dans les solvants EtOH, DMSO et eau. D'autre part, les valeurs BDE pour 3' dans tous les solvants sont inférieures à celles de tous les composés, y compris AA, indiquant que 3' est plus réactif en solution. Par conséquent, la solution et la phase gazeuse suivent toujours les mêmes tendances (c'est-à-dire que la puissance antioxydante de 3' est supérieure à celle de tous les composés). La puissance antioxydante des composés 1-3 et 1'-3' peut être classée en utilisant le descripteur PA correspondant à la première étape. [voir Eq. (2)].

Tableau II.4 : Valeurs de BDE, AIP, PDE, PA et ETE (kcal/mol) calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p) dans différents solvants.

Compound	Solvent	HAT	SPLET		SET-PT	
		BDE	PA	ETE*	IP	PDE
1	EtOH	89.90	43.34	92.31	115.68	19.97
	DMSO	90.31	25.73	90.31	113.18	3.92
	water	88.22	31.31	86.78	107.89	10.20
1'	EtOH	82.13	35.57	92.31	116.91	10.96
	DMSO	82.12	17.55	91.37	114.12	-5.20
	water	79.71	22.80	86.78	108.55	1.03
2	EtOH	90.75	41.93	94.57	122.10	14.40
	DMSO	91.16	24.43	93.52	119.56	-1.60
	water	89.07	30.04	88.89	114.24	4.70
2'	EtOH	82.57	33.76	94.56	120.61	7.71
	DMSO	82.84	16.11	93.53	118.09	-8.45
	water	80.68	21.66	88.89	113.22	-3.43
3	EtOH	80.27	31.99	94.03	116.78	9.24
	DMSO	81.61	16.09	92.31	114.22	-5.82
	water	78.88	22.23	86.53	108.89	-0.13
3'	EtOH	58.02	11.67	92.10	112.27	-8.51
	DMSO	58.30	-6.03	91.13	109.87	-24.78
	water	56.74	-0.51	87.12	104.62	-18.01
AA	EtOH	76.56	30.18	91.11	133.66	-11.36
	DMSO	76.81	12.49	92.12	130.77	-27.17
	water	74.67	18.07	86.47	125.25	-20.71

Le tableau 4 montre que le descripteur PA des composés 1-3 et 1'-3' suit la même séquence d'ordre dans tous les solvants $3' < 3 < 2' < 1' < 2 < 1$. Par conséquent, le composé 3 et son tautomère 3' sont plus efficaces pour éliminer les radicaux libres que les composés (1, 1') et (2, 2'), comme cela a été observé expérimentalement [2].

Pour les valeurs BDE, le milieu solvant implique une augmentation significative en raison de la solvation et les plus basses valeurs sont associées à l'eau. Par conséquent, les valeurs BDE en solution et en phase gazeuse suivent toujours la même tendance. Nous pouvons donc conclure que le solvant ne modifie pas l'ordre de réactivité de tous les composés par rapport à la phase gazeuse.

II.2.3.Densité de spin

La distribution de la densité de spin des radicaux a été calculée en phase gazeuse et présentée dans la figure 4. ASD correspond à la stabilité de tous les radicaux, qui sont les produits finaux de toutes les réactions de composés dans les trois mécanismes antioxydants HAT, SPLET et SET-PT. L'analyse des valeurs ASD, pour tous les radicaux, montre que la densité de spin est distribuée sur les atomes de carbone de l'anneau aromatique pour tous les composés et sur l'atome de N du groupe imine pour les composés 1-3 et sur l'atome d'O du groupe hydroxyle pour les composés 1'-3', ce qui signifie que cette densité n'est pas localisée uniquement sur l'atome de N ou d'O mais qu'elle est également délocalisée sur l'anneau aromatique.

Ce résultat indique que les radicaux 1-3 et 1'-3' sont prédits comme des systèmes stables et par conséquent, ils sont prédits comme des antioxydants puissants.

II.2.4.Cartes de potentiel électrostatique moléculaire :

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est lié à la densité électronique et est un descripteur très utile pour comprendre les sites d'attaque électrophile et les réactions nucléophiles ainsi que les interactions de liaison hydrogène [15]. Pour prédire les sites réactifs pour l'attaque électrophile et nucléophile pour les composés 1-3 et 1'-3', le MEP a été calculé à la géométrie optimisée B3LYP/6-31++G-(2d,2p). La surface de Van Der Waals (VDW) cartographiée par le MEP, avec les extrema de surface représentée par des couleurs différentes, est présentée dans la figure 5.

Le potentiel augmente dans l'ordre rouge < orange < jaune < vert < bleu. Les régions positives (bleues) du MEP sont liées à la réactivité électrophile et les régions négatives (rouges) à la réactivité nucléophile, comme le montre la figure 5. Comme on peut le voir sur la carte MEP des molécules étudiées, les régions négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène, indiquant un site possible pour l'attaque électrophile lorsqu'ils interagissent avec des espèces chargées positivement. Une région positive maximale est

localisée sur l'atome d'H (appartenant au NH du groupe imine) pour les composés 1-3, qui a une capacité très forte pour attirer électrostatiquement les atomes chargés négativement et peut se comporter comme un groupe donneur de liaison hydrogène idéal. En revanche, pour les composés 1'-3', la région positive est localisée sur l'atome d'H (appartenant au groupe OH).

En conséquence de l'étude MEP, l'attaque électrophile se produit à l'atome d'O et l'attaque nucléophile se produit à la position NH pour les composés 1-3 et à la position OH pour les composés 1'-3'.

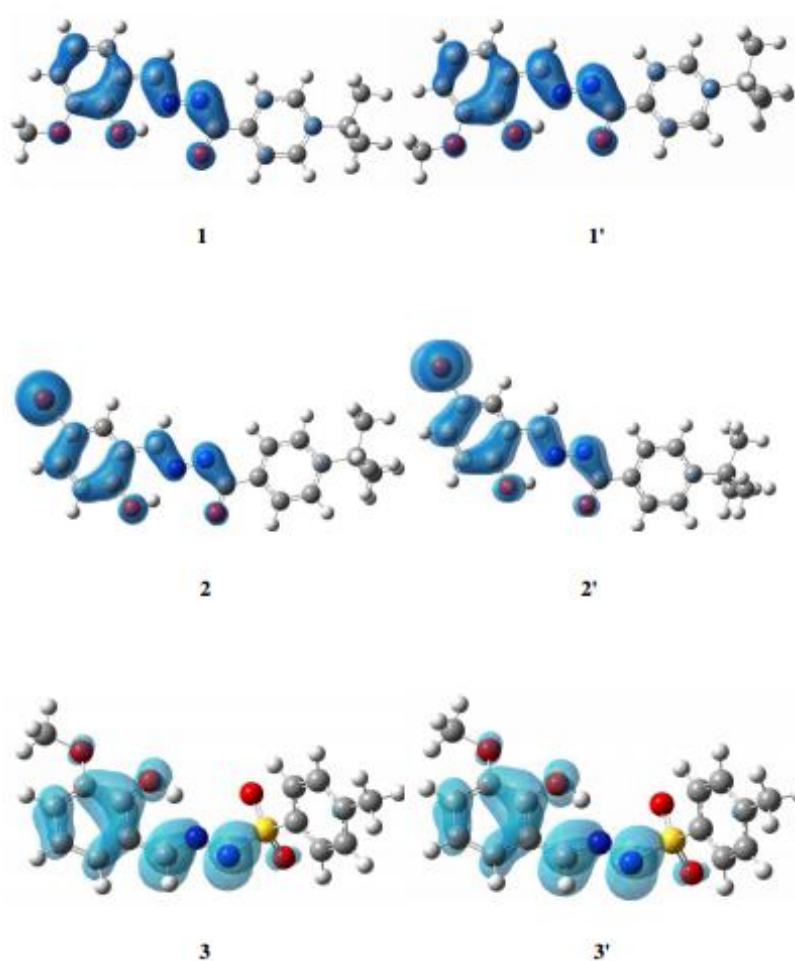


Figure II.4 : les valeurs ASD totales pour les radicaux 1-3 et les composés 1'-3' en phase gazeuse, calculées avec la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p).

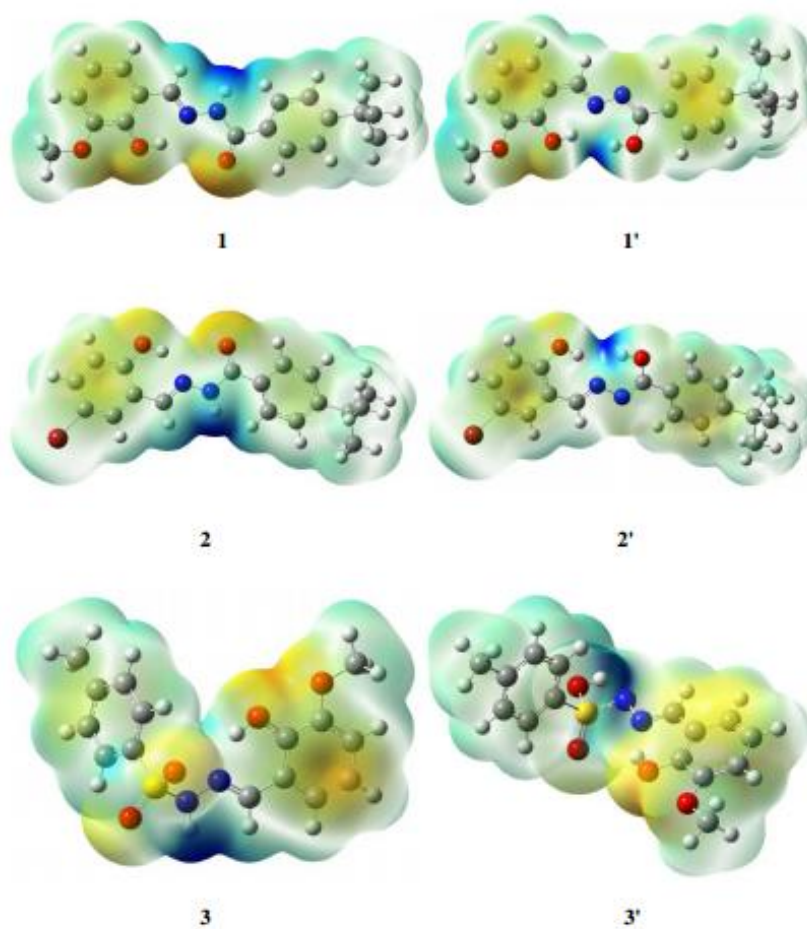


Figure II.5 : Cartes MEP des composés 1-3 et 1'-3' en vide.

Conclusion :

Dans ce travail, la méthodologie théorique B3LYP/6-311++G(2d,2p) a été utilisée pour étudier l'activité antioxydante des trois bases de Schiff 1-3 et leurs composés tautomères 1'-3'. Les valeurs numériques des descripteurs antioxydants, à savoir BDE, PA, ETE, IP et PDE, ont été calculées pour la phase gazeuse et les solvants (EtOH, DMSO et eau) afin de mettre en évidence le mécanisme le plus favorisé. Les résultats de cette étude indiquent que dans la phase gazeuse, le mécanisme HAT est thermodynamiquement favorisé, tandis que dans les milieux solvants, le mécanisme SPLET est plus favorisé que les mécanismes HAT et SET-PT.

L'ordre décroissant d'activité suivant est obtenu : $3' < 3 < 1' < 2' < 1 < 2$ dans la phase gazeuse et $3' < 3 < 2' < 1' < 2 < 1$ dans les solvants. Ces résultats indiquent que le composé (3/3') est prédit pour être le système antioxydant le plus puissant, comme prévu expérimentalement. Ces résultats mettent en évidence que la tautomérisation de ces bases de Schiff a une grande influence sur l'activité antioxydante de ces composés.

Références bibliographique :

- [1] Galano A, Mazzone G, Alvarez-Diduk Ret al, Food antioxidants: Chemical insights at the molecular level, *Annu Rev Food Sci Technol* 7:335–352, 2016.
- [2] Sirajuddin M, Uddin N, Ali Set al., Potential bioactive Schiff base compounds: Synthesis, characterization, X-ray structures, biological screenings and interaction with Salmon sperm DNA, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 116:111–121, 2013.
- [3] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov FA, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [4] Becke AD, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J Chem Phys* 98:1372, 1993.
- [5] Lee C, Yang W, Parr RG, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys Rev B* 37:785–789, 1988.
- [6] Miertu S, Scrocco E, Tomasi J (1981) Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem Phys* 55:117–129
- [7] Jian FF, Zhao PS, Bai Z Set al., Quantum chemical calculation studies on 4-phenyl-1-(propan-2-ylidene)thiosemicarbazide, *Struct Chem* 16:635–639, 2005.
- [8] Mulder P, Saastad OW, Griller D, Oxygen-hydrogen bond dissociation energies in para-substituted phenols, *J Am Chem Soc* 110(12):4090–4092, 1988.

- [9] Colussi AJ, Zabel F, Bensonf SW, The very low-pressure pyrolysis of phenyl ethyl ether, phenyl allyl ether, and benzyl methyl ether and the enthalpy of formation of the phenoxy radical, *Int J Chem Kinet* 9:161–178, 1977.
- [10] DeFrees DJ, McIver Jr RJ, Hehre WJ, Heats of formation of gaseous free radicals via ion cyclotron double resonance spectroscopy, *J Am Chem Soc* 102:3334–3338, 1980.
- [11] Walker JA, Tsang W, Single-pulse shock tube studies on the thermal decomposition of n-butyl phenyl ether, n-pentylbenzene, and phenetole and the heat of formation of phenoxy and benzyl radicals, *J Phys Chem* 94(8): 3324–3327, 1990
- [12] Arends IWCE, Louw R, Mulder PJ, Kinetic study of the thermolysis of anisole in a hydrogen atmosphere, *J Phys Chem* 97(30):7914–7925, 1993.
- [13] Lind J, Shen X, Eriksen TE, Merenyi G, The one-electron reduction potential of 4-substituted phenoxyl radicals in water, *J Am Chem Soc* 112:479–482, 1990.
- [14] Bordwell FG, Cheng JP, Harrelson Jr JA, Homolytic bond dissociation energies in solution from equilibrium acidity and electrochemical data, *J Am Chem Soc* 110: 1229–1231, 1990.
- [15] Murray JS, Sen K, *Molecular Electrostatic Potential Concepts and Applications*, Elsevier Science BV, Amsterdam, The Netherlands, 1996.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de l'activité antioxydante d'une série de trois composés :

- N'-(2-hydroxy-3-méthoxy-benzylidène)-4-tert-butybenzohydrazide (1).
- N'-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidène)-4-tert-butylbenzohydrazide (2).
- N'-(2-hydroxy-3 methoxybenzylidene)-4-methyl-benzene-sulfonohydrazide (3).

Et leurs tautomères 1'-3'.

Ce travail consiste à faire une optimisation complète des structures moléculaires en phase gazeuse et en solution dans des solvants de différentes polarités (EtOH, DMSO et de l'eau). Les calculs de chimie quantique ont été effectués au niveau B3LYP/6-311++G(2d,2p) pour le calcul des énergies de conformations et des différents descripteurs théoriques.

- BDE : Energie de dissociation de la liaison OH de la molécule neutre ArOH.
- IP : Potentiel d'ionisation de la molécule neutre ArOH.
- PDE : Energie de dissociation du proton H⁺ du radical cation ArOH^{•+}.
- PA : Affinité protonique de la molécule neutre ArOH.
- ETE : Energie du transfert d'électron de l'anion ArO⁻.

Les cinq descripteurs précédents ont été utilisés pour décrire les trois mécanismes possibles expliquant l'activité anti-oxydante :

- Transfert d'atome d'hydrogène (HAT) : caractérisé par BDE.
- Transfert d'électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT): caractérisé par IP+PDE.
- Transfert du proton suivi du départ d'un électron (SPLET): caractérisé par PA+ETE.

Les résultats obtenus montrent que le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) est plus favorisé thermodynamiquement en phase gazeuse, alors que le mécanisme du transfert d'électrons à perte de protons séquentielle (SPLET) est plus favorisé dans les solvants.

L'ordre décroissant d'activité suivant est obtenu : 3' < 3 < 1' < 2' < 1 < 2 dans la phase gazeuse et 3' < 3 < 2' < 1' < 2 < 1 dans les solvants. Ces résultats indiquent que le composé (3/3') est prédit pour être le système antioxydant le plus puissant, comme prévu expérimentalement. Ces résultats mettent en évidence que la tautomérisation de ces bases de Schiff a une grande influence sur l'activité antioxydante de ces composés. La puissance

antioxydante des composés (3,3') a également été rationalisée par le calcul de la densité de spin atomique.