

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de BATNA1
Faculté des Sciences de la Matière
Département de Chimie



THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du
Diplôme de Doctorat troisième cycle

Domaine: Sciences de la Matière

Filière: Chimie

Spécialité : Chimie physique

Par :

Salima HAMADOUCHE

Thème:

**Étude théorique de la réactivité des acides aminés,
antioxydants et les espèces réactives oxygénées
(ERO)**

Soutenue le//2024

Devant le Jury

Ammar DIBI	Professeur	Université de Batna-1	Président
Hafida MEROUANI	M.C.A	Université de Batna-2	Rapporteur
Abdelatif MESSAOUDI	Professeur	Université de Batna-1	Examineur
Kamel ZIADI	MCA	Université de Batna-1	Examineur
Nadjia LATELLI	Professeur	Université de M'sila	Examinatrice
Nour Elyakine AMRAOUI	MCA	Université de Batna-1	Examinatrice

Remerciements

Avant tout, Nous remercions "Allah" tout puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et la patience durant nos années d'études et surtout pendant la réalisation de cette thèse

C'est avec une certaine émotion et beaucoup de sincérité que je voudrais remercier toutes les personnes ayant soutenu mon travail.

En premier lieu, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à madame le professeur OUDDAI Nadia pour avoir dirigé mon travail. Elle a su me faire partager ses goûts et son enthousiasme pour la recherche. Avec elle j'ai appris que la modélisation et simulation moléculaire, elle est une grande école de patience. Je la remercie chaleureusement pour son encadrement, son œil critique dans la correction de mon rapport et pour son soutien constant tout au long de mon travail.

Le présent travail a été réalisé dans le Laboratoire de chimie des matériaux et des vivants: Activité Réactivité (LMVAR) de la Faculté de Chimie, Batna 1, sous la Direction de Mr le Professeur MESSAOUDI ABDELATIF.

Je tiens à exprimer ma très grande gratitude à mon promoteur Madame MEROUANI Hafida, maître de conférences A à l'Université Batna 2, non seulement d'avoir accepté l'encadrement de ce travail, mais surtout pour son aide, ses orientations judicieuses, sa disponibilité et ses encouragements tout au long de la réalisation du présent travail. Et pour ces précieux conseils et pour les discussions motivantes que nous avons eues et qui, je l'espère, se poursuivront dans nos recherches à venir.

Mes vifs remerciements vont également à Monsieur DIBI AMAR Professeur à l'Université de Batna 1, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Mes remerciements vont également aux membres du jury pour avoir accepté la lourde tâche de lire l'intégralité de ce manuscrit et d'examiner ces travaux de recherches: Prof MESSAOUDI Abdelatif, Prof Ziadi Kamel, Prof Latelli Nadja et Prof Amraoui Nour Elyakine. Je leur suis particulièrement reconnaissante de m'avoir accompagnée dans cette dernière étape du travail.

J'adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à monsieur BENGARBA YACINE pour son soutien de réalisation des publications de notre travail.

J'exprime également une grande reconnaissance à toutes personnes amies et collègues ayant participé de près ou de loin dans ce travail. Je nomme : Chamlel Fatima, Lalmi Afaf, Ouchene Yasmina, Ajroud Sonia, Ajroud Amel, Mansouri Khaoula, Khettaf Sami et Aouragh Abdelatif.

Hamadouche Salima

❧ *Dédicace* ❧

Je dédie ce travail

A ma défunte MÈRE.

Je ne m'y ferais sans doute jamais, dès qu'arrive la date de ma soutenance pour la quelle tu as tant attendu et longis, je ne me sens plus la même. Les souvenirs envahissent mon esprit et je me sens tourmentée. Tu n'es plus là. Mais tu es dans mon cœur à tout jamais ma chère MAMAN. "ربي يرحمك يا امي ويجعلك من اهل الجنة".

Aussi à mon très cher père, vous deux vous m'avais transmis cet amour des études et des sciences, ce travail est le vôtre ! Quoi que je fasse, je ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à vous.

Que DIEU vous bénisse.

À mes frères, ma sœur, mes petits neveux et nièces et à mes amis pour leur soutien
inconditionnel.

Merci de tout mon cœur à KHLOUFI Karima et à la famille AOUI Athmane pour
leurs appuis moral.

Je remercie enfin toutes les personnes intéressées par mon travail, en espérant qu'elles puissent trouver dans mon rapport des explications utiles pour leurs propres
travaux.

S'il vous plait prié pour ma MÈRE.

Liste des abréviations

- A** ADF : Amsterdam Density Functional
AIM: Atoms in Molecules
ATP : Adénosine triphosphate
ADN : Acide désoxyribonucléique
- B** BCP : Bond Critical Point
BDE: énergie de dissociation des liaisons
BDE(E0): energy de Dissociation homolytique
B3LYP : Becke 3-parameter Lee-Yong-Parr
- C** COSMO-RS: The COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents.
CT: Charge Transfer
- D** DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité
DMSO: Diméthyl Sulfoxyde
- E** ERO: Espèces Réactif Oxygène
ERN : Espèces Réactives de l'Azote
ER : espèces réactives
ETS: Extended Transition State
ETE: Electron Transfer Enthalpy
- G** GGA : Generalized Gradient Approximation
- H** HOMO : Highest Occupied Molecular Orbitals
(HO^{\bullet}) : hydroxyle
(HOO^{\bullet}) : hydroperoxyde
HAT: Hydrogen Atom Transfer
- I** IP: Ionization Potential
- L** LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbitals
LDA : Local Density Approximation
- N** NOCV: orbitales naturelles pour la valence chimique
(NO^{\bullet}) : oxyde nitrique
(NO_2^{\bullet}) : dioxyde d'azote
- O** OMF : Orbitales Moléculaires Frontières
OXY: cis- and trans-Oxyresveratrol
($O_2^{\bullet-}$) : radical superoxyde
($ONOO^-$) : peroxydinitrite

- P** PW91: Perdew-Wang 1991
PI: Potentiel d'Ionisation Adiabatic
PA: Proton Affinity
PDE: Proton Dissociation Enthalpy
PAL : phénylalanine ammonia-lyase
- Q** QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules
- R** RES: cis- and trans-Resveratrol
(RO^{*}) : alkoxy
(ROO^{*}) : peroxy
- S** SOD: Super Oxyde Dismutase
SET-PT: Single-Electron Transfer – Proton Transfer
SPLET: Sequential Proton Loss Electron Transfer
SAR : structure-activity relation
- T** TZP : Triple Zeta Polarisée
 ΔE_{int} : Energie interne
 ΔE_{pauli} : Energie de Pauli
 ΔE_{elec} : Energie électrostatique
 ΔE_{orb} : Energie orbitalaire
 ΔE_{elsta} : Energie électrostatique (ETS-NOCV)

Table des matières

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Table des matières	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	
Introduction générale.....	1
Références	5

CHAPITRE I

RADICAUX LIBRES, STRESS OXYDATIF ET ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I.1.Introduction.....	8
I.2. Rappels sur le stress oxydant	8
I.2.1. Le paradoxe de l'oxygène	8
I.2.2. Le radical libre.....	9
I.2.3. Espèces réactives de l'oxygène (ERO), et espèces réactives de l'azote (ERN).....	10
I.2.4. Principales sources des ERO et ERN	11
I.2.5. Rôle Biologique des ERO	12
I.2.6. Aspect physicochimique des ERO	12
I.2.7. Propriétés cinétiques.....	13
I.2.8. Mode d'action des ERO	13
I.2.9. Que ce qu'un stress oxydatif ?.....	14
I.2.9.1. Comment évaluer le statut du stress oxydatif du patient ?.....	14
I.2.9.2. Pathologies et stress oxydatif.....	14
I.3. C'est quoi un antioxydant ?.....	16
I.3.1. Antioxydants enzymatiques (endogènes).....	16
I.3.2. Système de réparation.....	17
I.3.3. Les systèmes non enzymatiques (exogènes)	17
I.3.4. Caractéristiques des antioxydants.....	18
I.4. Les polyphénols	18
I.4.1. Les fondements moléculaires des propriétés antioxydantes des polyphénols.....	19
I.4.1.1. Caractéristiques structurales des polyphénols	19
I.4.1.2. Activité antioxydante des polyphénols	20
I.4.2. Les stilbènes	20
I.4.2.1. Description générale	20

I.4.2.2. Structure	21
I.4.2.3. Biosynthèse	21
I.4.2.4. Méthodes classiques de synthèses et leur développement.....	22
I.4.2.5. Effets biologiques des stilbènes	23
I.5. Les composés étudiés	28
I.5.1. Cis, trans Resvératrol (RES) et Oxyrésveratrol (OXY)	28
I.6. Conclusion.....	31
Références	33

CHAPITRE II

METHODES DE CALCULS

II.1. Introduction.....	42
II.2. Détails des calculs et modèles des équations	43
II.2.1. Les descripteurs de la DFT Conceptuelle	43
II.3. Descripteur de propriété antioxydante	46
II.3.1. Termes énergétiques de fragmentation BDE(E0)	46
II.3.2. Analyse de la fragmentation homolytique par la méthode ETS-NOCV des liaisons O-H.....	47
II.3.3. Descripteur des mécanismes de la propriété antioxydante	48
II.3.4. Influence des radicaux libres sur le mécanisme antioxydant	49
II.3.5. Propriétés électroniques	51
II.3.6. Analyse Atoms In Molecules (AIM).....	51
Références	53

CHAPITRE III

ÉTUDE COMPARATIVE SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

III.1. Introduction	57
III.2. Détails des calculs	58
III.2.1. Optimisation des géométries.....	59
III.3. Résultats et discussion	60
III.3.1. Paramètres structuraux.....	60
III.3.2. Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante	65
III.3.2.1. Fragmentation par la BDE(E0) et ETS-NOCV de la liaison O-H.....	65
III.3.2.2. Solubilité dans différents solvants.....	67
III.3.2.3. Étude mécanistique de la propriété antioxydante.....	68
III.3.2.4. Influence de différents radicaux libres sur le pouvoir antiradicalaire des composés : T-OXY, T-RES, C-OXY, C-RES	71

III.3.2.5. Analyse par la méthode AIM des composés cis et trans-oxyrésveratrol.....	73
III.3.3. Etude mécanistique de la cyclisation de Diels-Alder du C-OXY	75
III.3.3.1. Activité antioxydante du trans et cis CYCLE-OXY	79
III.4. Conclusion	81
Références	83

CHAPITRE IV

ETUDE DE L'AMELIORATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE PAR COMPLEXATION

IV.1. Introduction	86
IV.2. Détails des calculs	87
IV.2.1. Optimisation des géométries	88
IV.3. Résultats et discussion.....	88
IV.3.1. Paramètres structuraux	90
IV.3.2. Géométries moléculaires	93
IV.3.3. Étude mécanistique de la propriété antioxydante	99
IV.3.4. Fragmentation homolytique des liaisons O–H par BDE(E0)	101
IV.3.5. Propriétés électroniques.....	107
IV.3.6. Analyse orbitélaire.....	110
IV.3.7. Description des liaisons dans Cu-ligand.....	113
IV.3.7.1. Analyse de l'énergie de décomposition de liaison de coordination (BDE)	113
IV.4. Conclusion.....	117
Références	120

CHAPITRE V

ETUDE DE L'AMELIORATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE PAR GREFFAGE

V.1. Introduction	123
V.2. Détails des calculs.....	126
V.2.1. Optimisation des géométries	126
V.3. Résultats et discussion	127
V.3.1. Identifier la meilleure structure assemblée pour une activité antioxydante optimale	127
V.3.2. Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante des différentes structures.....	129
V.3.2.1. Fragmentation par et BDE(E0)de la liaison O–H	129
V.3.3. La corrélation structure-activité antioxydante et structures moléculaires	129
V.3.4. Descripteurs de l'activité antioxydante.....	135

V.3.4.1. Fragmentation par BDE(E0) des liaisons O-H.....	135
V.3.4.2. Propriétés électroniques	138
V.3.4.3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP).....	142
V.3.4.4. Analyse des composés par la méthode AIM	144
V.3.5. Analyse de la réactivité par les descripteurs de réactivité	147
V.4. Conclusion	148
Références	151
Conclusion générale	159

Liste des Tableaux

Tableau I. 1. Principales sources des espèces réactives rencontrées en biologie ERO et ERN [31-36].	12
Tableau I. 2. Résumé des activités biologiques des stilbènes.....	24
Tableau III. 1. Longueurs de liaison en (Å) des géométries trans et cis des composés RES et OXY, optimisées par niveau théorique B3LYP/6-311 ++ G (2d, 2p) en phase aqueuse, benzène, éthanol et DMSO.....	62
Tableau III. 2. Énergies de dissociation homolytique de la liaison OH en (kcal/mol) avec l'analyse de la fragmentation BDE (E0) et ETS-NOCV des trans et cis RES et OXY calculées par le niveau théorique DFT/PW91/TZP dans différents solvants : eau, benzène, DMSO et éthanol.	66
Tableau III. 3. Les valeurs de la solubilité des quatre composés étudiés : T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY en géométrie trans et cis dans l'eau, benzène, DMSO et l'octanol en g/L.	68
Tableau III. 4. Les liaisons O-H : bond dissociation enthalpies (BDE), proton dissociation enthalpy (PDE), proton affinity (PA), electron transfer enthalpy (ETE), adiabatic ionization potentiel (IP), les orbitales moléculaires les plus hautes occupées (HOMO) et $E_{(gap)}$ dans le solvant DMSO à une température de 298,15 K sont présentées en kcal/mol, calculées à l'aide de la théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p).....	69
Tableau III. 5. Enthalpies de réaction (Kcal/mol) pour les composés T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY avec les radicaux HO \cdot , HOO \cdot , CH $_3$ O \cdot , CH $_3$ OO \cdot , NO \cdot et NO $_2\cdot$ calculer au niveau théorique B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant DMSO.....	72
Tableau III. 6. Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques (BCP)s.....	74
Tableau III. 10. Les valeurs respectives des énergies de dissociation homolytique de la liaison OH en (Kcal/mol) avec l'analyse de la fragmentation BDE(E0) et ETS-NOCV du Trans-cycle-OXY (T-CYCLE-OXY) et Cis-cycle-OXY (C-CYCLE-OXY) dans le solvant DMSO.....	81
Tableau IV. 1. La nomenclature utilisée pour les complexes Cu $^+$ et Cu $^{2+}$	89
Tableau IV. 2. Longueur de liaison (Å) des complexes Cu + P1 - T - OXY +, Cu + P1 - T - OXY +', Cu + P2 - T - OXY +, Cu + -C - OXY +, Cu + P1 - (T - OXY)dep2 - -, Cu + P2 - (T - OXY)dep2 - -, Cu + -(C - OXY)dep2 - -, Cu $_2$ + P1 - T - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + P1 - T - OXY $_2$ +', Cu $_2$ + P2 - T - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + -C - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + P1 - (T - OXY)dep2 -, Cu $_2$ + P2 - (T - OXY)dep2 - and Cu $_2$ + -(C - OXY)dep2 - optimisé à PW91/TZP/DMSO.	94
Tableau IV. 3. Angles plan et dièdres ($^\circ$) pour les complexes Cu + P1 - T - OXY +, Cu + P1 - T - OXY +', Cu + P2 - T - OXY +, Cu + -C - OXY +, Cu + P1 - (T - OXY)dep2 - -, Cu + P2 - (T - OXY)dep2 - -, Cu + -(C - OXY)dep2 - -, Cu $_2$ + P1 - T - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + P1 - T - OXY $_2$ +', Cu $_2$ + P2 - T - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + -C - OXY $_2$ +, Cu $_2$ + P1 - (T - OXY)dep2 -, Cu $_2$ + P2 - (T - OXY)dep2 - and Cu $_2$ + -(C - OXY)dep2 - optimisé à PW91/TZP/DMSO.	95
Tableau IV. 4. Longueur de liaison (Å) des complexes [Cu $_2$ + -2T - OXY] $^{2+}$, [Cu + -2T - OXY] $^+$, [Cu $_2$ + -2(T - OXY)dep2 -] $^{2-}$ et [Cu + -2(T - OXY)dep2 -] $^{3-}$ optimisé par PW91/TZP/DMSO..	98
Tableau IV. 5. Angles dièdres ($^\circ$) des complexes : [Cu $_2$ + -2T - OXY] $^{2+}$, [Cu + -2T - OXY] $^+$, [Cu $_2$ + -2(T - OXY)dep2 -] $^{2-}$ et [Cu + -2(T - OXY)dep2 -] $^{3-}$ optimisé par PW91/TZP/DMSO.	99

Tableau IV. 6. Enthalpies de dissociation des liaisons O–H (BDE), enthalpies de dissociation des protons (PDE), affinités des protons (PA), enthalpies de transfert d'électrons (ETE), potentiels d'ionisation adiabatiques (IP) et HOMO de $\text{Cu} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$ and $[\text{Cu} + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -]^3$ dans le solvant DMSO à 298,15 K sont rapportés en Kcal/mol.....	100
Tableau IV. 7. Energie de fragmentation homolytique des liaisons O–H par l'analyse BDE (E0) des complexes: $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +'$, $\text{Cu} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + -\text{C} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +'$, $\text{Cu2} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + -\text{C} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$, $\text{Cu2} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$ et $\text{Cu2} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} -$ calculé par DFT PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.	102
Tableau IV. 8. Energie d'optimisation (E), HOMO, E(gap) et énergies de dissociation homolytique de la liaison OH avec l'analyse de la fragmentation BDE (E0), de complexes: $[\text{Cu2} + -2\text{T} - \text{OXY}]^{2+}$, $[\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY}]^+$, $[\text{Cu2} + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -]^{2-}$ and $[\text{Cu} + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -]^3$ calculés par DFT PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.....	105
Tableau IV. 9. Les charge Hirshfeld des H et O des complexes Cu^+ : $[\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY}]^+$ chélaté et $[\text{Cu} + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -]^3$ déprotoné.....	106
Tableau IV. 10. HOMO, E(gap) en eV) et Hirshfeld charge des complexes: $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +'$, $\text{Cu} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + -\text{C} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +'$, $\text{Cu2} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + -\text{C} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$, $\text{Cu2} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$ and $\text{Cu2} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} -$ calculé par niveau théorique DFT PW91/TZP/DMSO à 298.15 K	108
Tableau IV. 11. Énergie d'optimisation E(eV), HOMO (eV), E(gap) en (eV) et $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ charge de Hirshfeld pour les complexes cibles avec bi 2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène neutre et déprotoné calculée à DFT/PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.....	110
Tableau IV. 12. Pourcentage de contributions électrostatiques et orbitales des complexes Cu^+ et Cu^{2+} : $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +'$, $\text{Cu} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + -\text{C} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} - -$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY2} +'$, $\text{Cu2} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + -\text{C} - \text{OXY2} +$, $\text{Cu2} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$, $\text{Cu2} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -$ et $\text{Cu2} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep2} -$ au niveau PW91/TZP/DMSO.	116
Tableau IV. 13. Pourcentage de contributions électrostatiques et orbitales des complexes Cu^+ et Cu^{2+} : $[\text{Cu2} + -2\text{T} - \text{OXY}]^{2+}$, $[\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY}]^+$, $[\text{Cu2} + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep2} -]^{2-}$ et $\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY} - 23$ -au niveau PW91/TZP/DMSO.	117
Tableau V. 1. Les énergies de dissociation homolytique de la liaison OH par l'analyse de la fragmentation du BDE(E0) de toutes les géométries, calculées par la théorie des niveaux DFT PW91/TZP/eau à 298,15 K sont rapportées.....	129
Tableau V. 2. Longueurs de liaison (Å) pour les composés cibles optimisées au niveau théorique PW91/TZP dans l'eau.....	132
Tableau V. 3. Angles dièdres (°) pour les composés cibles optimisés au niveau théorique PW91/TZP dans l'eau.....	134
Tableau V. 4. Les énergies de dissociation homolytique de la liaison O-H avec l'analyse de la fragmentation du BDE(E0) en (kcal/mol), de toutes les géométries avec tous les acides aminés calculés par la théorie DFT PW91/TZP/eau à 298,15 K sont rapportées.....	136

Tableau V. 5. $E(\text{gap})$ (eV), \sum charges négatives, \sum charges positives, \sum de charges et charge de Hirshfeld des H_3 , O_3 , H_{AA} et O_{AA} pour les composés cibles calculés par le niveau théorique DFT PW91/TZP dans l'eau solvant à 298,15 K.....	138
Tableau V. 6. Les paramètres des propriétés topologiques de la fonction de densité électronique au BCPs et RCPs dans les anneaux phényliques des systèmes montrés dans la Figure V.8. Les valeurs de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $ V /G$, H , G et V sont en unités atomiques.....	144
Tableau V. 7. Potentiel chimique (μ , eV), dureté chimique (η , eV) et indice d'électrophilie (ω , eV) des GleN-OXY-AA et des bases d'ADN (A : adénine, C : cytosine, G : guanine et T : thymine) dans le solvant d'eau.	147
Tableau V. 8. Les calculs de transfert de charge entre les molécules de GleN-OXY-AA et les bases d'ADN (A : adénine, C : cytosine, G : guanine et T : thymine) dans le solvant d'eau.....	148

Liste des Figures

Figure I. 1. Le stress oxydant et le dysfonctionnement mitochondrial [10, 11].....	9
Figure I. 2. Stress oxydatif et nitrosatif [17].	10
Figure I.3. Intermédiaires réduits de l'oxygène. Les quatre étapes de réduction mono-électronique de l'oxygène [41, 42].....	13
Figure I. 4. Maladies liées au stress oxydatif selon l'organe ou le système biologique affecté [56, 59-69]......	15
Figure I. 5. Classification des polyphénols, comprenant les acides phénoliques, les coumarines, les flavonoïdes et leurs sous-groupes, ainsi que les stilbènes [96].	19
Figure I 6. L'isomérisation du stilbènes sous l'influence d'un rayonnement.	21
Figure I. 7. Voie de biosynthèse générale des stilbènes et des flavonoïdes [108].	22
Figure I. 8. Sources du resveratrol [135]......	28
Figure I. 9. Différents compliment alimentaires vendu sur le marché algérien.	29
Figure I. 10. Biosynthèse proposée de l'oxyresvéralol [144].....	30
Figure II. 1. Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union.....	45
Figure II. 2. Schéma illustrant les mécanismes (I) HAT, (II) SET-PT et (III) SPLET.....	48
Figure IV. 1. Représentation graphique des points critiques de liaison (BCP en rouge) et des points critiques d'anneau (RCP en vert) de T-OXY et C-OXY avec analyse AIM.	86
Figure IV. 2. Structures optimisés par PW91/TZP en DMSO des complexes Cu ⁺	91
Figure IV. 3. Structures optimisés par PW91/TZP en DMSO des complexes de Cu ²⁺	92
Figure IV. 4. Structure chimique du cis et trans OXY.	93
Figure IV. 5. Structures optimisées par PW91/TZP/DMSO des complexes : [Cu ₂ + -2T - OXY] ²⁺ , [Cu + -2T - OXY] ⁺ , [Cu ₂ + -2(T - OXY)dep2 -] ²⁻ et [Cu ₂ + -2(T - OXY)dep2 -] ³⁻	97
Figure IV. 6. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMO et LUMOs des complexes de Cu ⁺ : Cu + P1 - T - OXY +, Cu + P1 - T - OXY +', Cu + P2 - T - OXY +, Cu + -C - OXY +, Cu + P1 - (T - OXY)dep2 - -, Cu + P2 - (T - OXY)dep2 - - et Cu + -(C - OXY)dep2 - -	111

Figure IV. 7. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMOs et LUMOs des complexes de Cu^{2+} : $\text{Cu}_2 + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY}_2 +'$, $\text{Cu}_2 + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + -\text{C} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$, $\text{Cu}_2 + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ et $\text{Cu}_2 + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ 111

Figure IV. 8. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMOs et LUMOs des complexes $[\text{Cu}_2 + -2\text{T} - \text{OXY}]^{2+}$, $[\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY}]^+$, $[\text{Cu}_2 + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -]^{-2}$ et $\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXYdep} - 23 -$ 112

Figure IV. 9. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^+ : $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY} +'$, $\text{Cu} + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + -\text{C} - \text{OXY} +$, $\text{Cu} + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$, $\text{Cu} + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ et $\text{Cu} + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ 114

Figure IV. 10. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^{2+} : $\text{Cu}_2 + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + \text{P1} - \text{T} - \text{OXY}_2 +'$, $\text{Cu}_2 + \text{P2} - \text{T} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + -\text{C} - \text{OXY}_2 +$, $\text{Cu}_2 + \text{P1} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$, $\text{Cu}_2 + \text{P2} - (\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ et $\text{Cu}_2 + -(\text{C} - \text{OXY})\text{dep}_2 -$ 114

Figure IV. 11. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^+ et Cu^{2+} : $[\text{Cu}_2 + -2\text{T} - \text{OXY}]^{2+}$, $[\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXY}]^+$, $[\text{Cu}_2 + -2(\text{T} - \text{OXY})\text{dep}_2 -]^{-2}$ et $\text{Cu} + -2\text{T} - \text{OXYdep} - 23 -$ 115

Figure V. 1. Différentes disposition des structures GleN-OXY-Val proposée pour amplifier l'activité antioxydante. 128

Figure V. 2. Illustration du modèle des structures chimiques des nouveaux biomatériaux. . 130

Figure V. 3. Structures optimisées utilisant le niveau de théorie DFT/PW91/TZP/Water, pour l'OXY greffé avec GleN et les acides aminés essentiels, et les liaisons hydrogène dans GleN (Å)..... 131

Figure V. 4. Représentation graphique esquissée des quatre « orbitales de Gouterman » pour les composés cibles avec leurs énergies (eV) indiquées (valeur d'isodensité 0,03 au)..... 139

Figure V. 5. Représentation graphique des HOMO représentant le recouvrement covalent des composés cibles avec leurs énergies (eV) indiquées (valeur d'isodensité 0,03 au)..... 140

Figure V. 6. Corrélation entre les valeurs de BDE (E_0) et la charge de Hirshfeld d' O_3' et d' O_{AA} calculée par DFT..... 141

Figure V. 7. Cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des structures optimisées montrant l'isosurface de densité électronique pour tous les systèmes (MEP positif = bleu, MEP négatif = rouge) (valeur d'isodensité 0,03 au)..... 143

Figure V. 8. Représentation graphique des points critiques de liaison (BCPs en rouge) et des points critiques d'anneau (RCPs en vert) pour GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp avec une analyse AIM. 145

Introduction générale

Introduction générale

Au cours des dernières décennies, l'intérêt scientifique pour les radicaux libres dans les systèmes biologiques a considérablement augmenté. Ces espèces, qu'elles soient endogènes, produites naturellement par les organismes vivants en conditions aérobies lors de processus vitaux tels que l'homéostasie redox [1], ou qu'elles proviennent de sources exogènes comme le tabagisme, l'alcoolisme, la pollution, les radiations UV et la consommation de certains médicaments[2], sont au cœur des recherches.

Les principaux radicaux libres sont les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives azotées (ERN) [3]. Bien que bénéfiques à des concentrations normales, car ils jouent un rôle majeur dans les mécanismes de défense et de signalisation cellulaire [1],leur surproduction ou accumulation, nommée stress oxydatif[4], peut survenir. Ce déséquilibre est souvent dû à une défaillance des défenses antioxydantes ou à un état pro-oxydatif exacerbé [5].

Pour contrer cela, l'organisme dispose de systèmes antioxydants cellulaires enzymatiques qui régulent la production des ERO/ERN [6, 7]. Un antioxydant est ainsi défini comme une substance capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation, contribuant à maintenir un niveau non toxique d'ERO [8]. Tout déséquilibre peut entraîner la dénaturation de protéines [9], l'oxydation des lipides [2] et potentiellement endommager l'ADN [10, 11]. De nombreuses maladies, telles que Parkinson, Alzheimer, le cancer, le diabète, le vieillissement, l'inflammation et l'insuffisance cardiaque sont liées au stress oxydatif [12-14].

La recherche de moyens pour minimiser l'impact du stress oxydatif et prévenir les maladies associées a captivé les chercheurs, notamment à travers l'administration d'antioxydants exogènes sous forme de suppléments nutritionnels [15]. Les études récentes ont validé les bienfaits des antioxydants sur la santé [16]. Les composés phénoliques, une classe importante d'antioxydants naturels, sont largement valorisés dans les secteurs biopharmaceutiques et nutritionnels pour leurs propriétés antioxydantes [17, 18].

La recherche a prouvé que leur capacité antioxydante provient principalement de leur aptitude à piéger les radicaux [19]. Les antioxydants phénoliques (ArOH) agissent selon trois mécanismes : le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) [20], le transfert d'électron suivi d'un transfert de protons (SET-PT), et la perte de proton avec transfert d'électron en deux étapes (SPLET) [21-24].

Les stilbènes, polyphénols présents dans certaines plantes, sont reconnus pour leurs propriétés préventives et thérapeutiques, notamment cardioprotectrices, antitumorales, neuroprotectrices et antioxydantes [25]. Le resvératrol (RES), surtout trouvé dans la peau des raisins, est produit en réponse à des agressions externes [26, 27]. Sa forme trans, plus stable, a

des effets bénéfiques pour la santé, influençant les secteurs cosmétique, alimentaire, et pharmaceutique [28, 29]. Il prévient l'oxydation des LDL chez l'humain [30] et prolonge la durée de vie des produits pharmaceutiques en inhibant l'oxydation des lipides [31]. Des recherches sont menées pour explorer ses applications médicales potentielles [32, 33].

L'oxyresveratrol (2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène, OXY), ayant une structure semblable à celle du resvératrol mais avec un groupe hydroxyle supplémentaire, est un produit alimentaire d'origine végétale, largement disponible dans le mûrier. Des études pharmacologiques ont révélé que le T-OXY possède une biodisponibilité d'environ 50% dans les tissus[34]. Cette molécule démontre une capacité de piégeage des radicaux libres, aussi bien sur le long terme que sur le court terme, supérieure de 1,35 fois à celle du resvératrol (RES). En outre, elle s'avère également efficace comparée à d'autres antioxydants répandus tels que l'acide ascorbique [35]. D'autres critères tels que la solubilité, la biodisponibilité et la non-toxicité sont également essentiels pour évaluer l'efficacité d'un antioxydant [36].

De nombreuses études ont prouvé le succès de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) à révéler la corrélation entre structure, propriété et activité antioxydante des composés [37-40]. Elle est considérée comme la méthode de calcul la plus fiable en raison de sa haute précision, rapidité d'exécution sur les grandes et moyennes molécules, et de son faible coût [38, 41-44].

Ce travail de thèse repose sur une évaluation théorique utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour étudier les relations entre la structure, les propriétés et l'activité antioxydante. Les principaux objectifs consistent à quantifier la propriété antioxydante locale de ces hydroxystilbènes et de leurs tautomères, en utilisant diverses approches théoriques. Il vise également à améliorer l'activité antiradicalaire grâce à plusieurs procédés afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. La détermination des propriétés physicochimiques, notamment la solubilité des hydroxystilbènes dans différents solvants est à envisager.

Pour prédire le type et le déroulement du mécanisme de piégeage des radicaux libres par ces hydroxystilbènes. Nous avons choisi des espèces réactives endogènes et exogènes.

Ce manuscrit est structuré en cinq 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, les stilbènes).

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de calculs quantiques utilisées pour accomplir ce travail telles que: calculs DFT, logiciels, la fragmentation

BDE(E0) et ETS-NOCV, AIM, HAT, SPLET et SET-PT ainsi que les propriétés électroniques.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté et discuté les résultats obtenus concernant l'étude théorique de l'activité antioxydante des resvératrol et oxyresvératrol ainsi que leurs tautomères par plusieurs méthodes théoriques dans le but de conduire une étude comparative et ceci en s'appuyant sur plusieurs méthodes. Les résultats concernant les propriétés structurales sont présentés dans le troisième chapitre, où nous avons tenté d'établir une relation structure-activité. Les différents paramètres géométriques du resvératrol cis et trans ainsi que de l'oxyresvératrol sont calculés en utilisant la DFT au niveau B3LYP/6-311G++(2d,2p), méthode efficace pour l'analyse des molécules organiques et produisant des résultats concordant avec ceux obtenus expérimentalement. Tous les calculs réalisés dans ce chapitre ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09. Nous avons utilisé ADF pour les calculs de single point. L'activité antioxydante des quatre composés dans différents solvants a été évaluée. Nous avons également déterminé la nature des mécanismes antioxydants de piégeage des radicaux libres ainsi que l'influence du milieu et des types de radicaux libres sur ces trois principaux mécanismes, qui sont : le transfert homolytique d'un atome d'hydrogène (HAT), le transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (SET-PT) et le transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (SPLET). Ces mécanismes sont décrits par différents paramètres thermodynamiques. Nous avons également mené une étude mécanistique de la cyclisation du cis-oxyresveratrol.

Pour le quatrième chapitre, nous avons visé à améliorer l'activité antiradicalaire en nous appuyant sur les résultats obtenus dans le troisième chapitre. Nous avons identifié l'oxyresveratrol comme étant le meilleur antioxydant grâce à plusieurs méthodes théoriques : BDE(E0), ETS-NOCV, AIM, HAT, SPLET et SET-PT. Une investigation théorique a été réalisée en utilisant des calculs DFT/PW91/TZP/DMSO sur un ensemble complet de 18 composés résultant de la complexation du T-OXY et du C-OXY avec des cations métalliques de cuivre (Cu⁺ et Cu²⁺). Les sites de liaison des ligands ont été les points critiques analysés par la Théorie Quantique des Atomes dans les Molécules (QTAIM) sur les ligands neutres et déprotonés. Différents mécanismes, incluant le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), la perte séquentielle de proton suivie du transfert d'électron (SPLET), le transfert d'un électron suivi du transfert de proton (SET-PT). Et Afin de minimiser le temps de calculs et vue la complexité des réactions étudiées, nous avons utilisé les calculs de l'énergie de dissociation des liaisons BDE(E0) pour quantifier l'activité antioxydante.

Le cinquième et dernier chapitre, est consacré à la recherche de nouveaux matériaux haute performance pouvant servir d'antioxydants, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de

la densité pour concevoir une série de composés dérivés de petites molécules organiques biodégradables. Dans ce travail, nous avons greffé l'unité chargée négativement, la D-glucosamine (GlcN), et des acides aminés essentiels sur les carbones 3 et 4' du squelette du T-OXY, respectivement. Ceci dans le but d'éviter la dégradation de T-OXY en cis vu qu'il se transforme en géométrie cis que par 20 kcal/mol, et aussi pour améliorer ses propriétés électroniques et antioxydantes. Au niveau de calcul théorique DFT/PW91/TZP dans l'eau, et l'activité antiradicalaire quantifier par l'énergie de dissociation homolytique BDE(E0) des liaisons O-H.

Références

1. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. The international journal of biochemistry cell biology, 2007. **39**(1): p. 44-84 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
2. Phaniendra, A., D.B. Jestadi, and L.J.I.j.o.c.b. Periyasamy, *Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases*. Indian journal of clinical biochemistry, 2015. **30**: p. 11-26 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
3. Favier, A.J.L.a.c., *Le stress oxydant*. L'actualité chimique, 2003. **108**(10): p. 863-832.
4. Belaïch, R. and S.J.M.d.m.M. Boujraf, *Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés: effets et stratégies thérapeutiques*. Médecine des maladies Métaboliques, 2016. **10**(1): p. 38-42 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30009-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30009-8).
5. Kohen, R. and A.J.T.p. Nyska, *Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification*. Toxicologic pathology, 2002. **30**(6): p. 620-650 DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230290166724>.
6. Matés, J.M., C. Pérez-Gómez, and I.N.J.C.b. De Castro, *Antioxidant enzymes and human diseases*. Clinical biochemistry, 1999. **32**(8): p. 595-603 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00075-2).
7. Koechlin-Ramonatxo, C.J.N.c.e.m., *Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires*. Nutrition clinique et métabolisme, 2006. **20**(4): p. 165-177 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.10.178>.
8. Young, I. and J.J.J.o.c.p. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(3): p. 176-186 DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>.
9. Stadtman, E.R. and R.L.J.A.o.t.N.Y.A.o.S. Levine, *Protein oxidation*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2000. **899**(1): p. 191-208 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06187.x>.
10. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*. 2015: Oxford university press, USA.
11. Marnett, L.J.J.c., *Oxyradicals and DNA damage*. Carcinogenesis, 2000. **21**(3): p. 361-370 DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.361>.
12. Dalle-Donne, I., et al., *Biomarkers of oxidative damage in human disease*. Clinical chemistry, 2006. **52**(4): p. 601-623 DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>.
13. Bielli, A., et al., *Antioxidants and vascular health*. Life sciences, 2015. **143**: p. 209-216 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.11.012>.
14. Phaniendra, A., D.B. Jestadi, and L.J.I.j.o.c.b. Periyasamy, *Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases*. Indian journal of clinical biochemistry, 2015. **30**: p. 11-26 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
15. Winterbourn, C.C.J.N.c.b., *Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species*. Nature chemical biology, 2008. **4**(5): p. 278-286 DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.85>.
16. Willcox, J.K., et al., *Antioxidants and prevention of chronic disease*. Critical reviews in food science nutrition, 2004. **44**(4): p. 275-295 DOI: <https://doi.org/10.1080/10408690490468489>.
17. Villaño, D., et al., *Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical*. Talanta, 2007. **71**(1): p. 230-235 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.03.050>.
18. Cesari, L., et al., *Antioxidant properties of phenolic surrogates of lignin depolymerisation*. Industrial crops products, 2019. **129**: p. 480-487 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.010>.
19. Moyo, M., et al., *Phenolic composition, antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activities of Sclerocarya birrea and Harpephyllum caffrum (Anacardiaceae) extracts*. Food Chemistry, 2010. **123**(1): p. 69-76 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.130>.
20. Mayer, J.M. and I.J.J.B.e.B.A.-B. Rhile, *Thermodynamics and kinetics of proton-coupled electron transfer: stepwise vs. concerted pathways*. Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics, 2004. **1655**: p. 51-58 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2003.07.002>.

21. Zhang, H.Y., Y.M. Sun, and X.L.J.C.A.E.J. Wang, *Substituent Effects on O–H Bond Dissociation Enthalpies and Ionization Potentials of Catechols: A DFT Study and Its Implications in the Rational Design of Phenolic Antioxidants and Elucidation of Structure–Activity Relationships for Flavonoid Antioxidants*. *Chemistry–A European Journal*, 2003. **9**(2): p. 502-508 DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200390052>.
22. Nakanishi, I., et al., *Electron-transfer mechanism in radical-scavenging reactions by a vitamin E model in a protic medium*. *Organic biomolecular chemistry*, 2005. **3**(4): p. 626-629 DOI: <https://doi.org/10.1039/B416572A>.
23. Musialik, M. and G.J.O.L. Litwinienko, *Scavenging of dpph• radicals by vitamin E is accelerated by its partial ionization: the role of sequential proton loss electron transfer*. *Organic letters*, 2005. **7**(22): p. 4951-4954 DOI: <https://doi.org/10.1021/ol051962j>.
24. Zhang, H.-Y. and H.-F.J.N.j.o.c. Ji, *How vitamin E scavenges DPPH radicals in polar protic media*. *New journal of chemistry*, 2006. **30**(4): p. 503-504 DOI: <https://doi.org/10.1039/B600025H>.
25. Riviere, C., A.D. Pawlus, and J.-M.J.N.p.r. Merillon, *Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae*. *Natural product reports*, 2012. **29**(11): p. 1317-1333 DOI: <https://doi.org/10.1039/C2NP20049J>.
26. Langcake, P. and R.J.P.P.P. Pryce, *The production of resveratrol by Vitis vinifera and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury*. *Physiological Plant Pathology*, 1976. **9**(1): p. 77-86 DOI: [https://doi.org/10.1016/0048-4059\(76\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0048-4059(76)90077-1).
27. Lopez, M., et al., *Analysis of phenolic constituents of biological interest in red wines by high-performance liquid chromatography*. *Journal of Chromatography A*, 2001. **922**(1-2): p. 359-363 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00913-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00913-X).
28. Stervbo, U., O. Vang, and C.J.F.C. Bonnesen, *A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine*. *Food Chemistry*, 2007. **101**(2): p. 449-457 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.047>.
29. Baur, J.A. and D.A.J.N.r.D.d. Sinclair, *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence*. *Nature reviews Drug discovery*, 2006. **5**(6): p. 493-506 DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2060>.
30. King, R.E., et al., *Bioactivity of resveratrol*. *Comprehensive reviews in food science food safety*, 2006. **5**(3): p. 65-70 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2006.00001.x>.
31. Shahidi, F. and P.J.J.o.f.f. Ambigaipalan, *Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review*. *Journal of Functional Foods*, 2015. **18**: p. 820-897 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>.
32. Celotti, E., et al., *Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone*. *Journal of Chromatography A*, 1996. **730**(1-2): p. 47-52 DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)00962-0](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00962-0).
33. Soleas, G.J., E.P. Diamandis, and D.M.J.C.b. Goldberg, *Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?* *Clinical biochemistry*, 1997. **30**(2): p. 91-113 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(96\)00155-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(96)00155-5).
34. Qiu, F., et al., *Pharmacological properties of traditional medicines. XXII. Pharmacokinetic study of mulberroside A and its metabolites in rat*. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 1996. **19**(11): p. 1463-1467 DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.19.1463>.
35. Lorenz, P., et al., *Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells*. *Nitric oxide*, 2003. **9**(2): p. 64-76 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2003.09.005>.
36. Kumaresan, R.J.C. and T. Chemistry, *A DFT study on the structural, electronic properties and radical scavenging mechanisms of calycosin, glycitein, pratensein and prunetin*. *Computational Theoretical Chemistry*, 2012. **985**: p. 14-22 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.01.028>.
37. Laskar, R.A., et al., *Antioxidant activity of Indian propolis and its chemical constituents*. *Food Chemistry*, 2010. **122**(1): p. 233-237 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.02.068>.
38. Laskar, R.A., et al., *Antioxidant activity of Indian propolis and its chemical constituents*. *Food Chemistry*, 2010. **122**(1): p. 233-237 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.02.068>.

39. Payán-Gómez, S.A., et al., *Computational molecular characterization of the flavonoid rutin*. Chemistry Central Journal, 2010. **4**: p. 1-8 DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-153X-4-12>.
40. Payán-Gómez, S.A., et al., *Research article Computational molecular characterization of the flavonoid rutin*. Chemistry Central Journal, 2010 DOI: <http://journal.chemistrycentral.com/content/4/1/12>.
41. Lengyel, J., et al., *On the radical scavenging activity of isoflavones: thermodynamics of O–H bond cleavage*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2013. **15**(26): p. 10895-10903 DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CP00095H>.
42. Wang, L., et al. *Bigdatabench: A big data benchmark suite from internet services*. in *2014 IEEE 20th international symposium on high performance computer architecture (HPCA)*. 2014. IEEE.
43. Nenadis, N. and M.P.J.F.R.I. Sigalas, *A DFT study on the radical scavenging potential of selected natural 3', 4'-dihydroxy aurones*. Food research international, 2011. **44**(1): p. 114-120 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.054>.
44. Alov, P., I. Tsakovska, and I.J.C.t.i.m.c. Pajeva, *Computational studies of free radical-scavenging properties of phenolic compounds*. Current topics in medicinal chemistry, 2015. **15**(2): p. 85-104.

Chapitre I

Radicaux libres, stress oxydatif et activité antioxydante

I.1.Introduction

Le livre du Dr Ray D. Strand, intitulé « Ce que votre médecin ne sait pas sur la médecine nutritionnelle pourrait vous être fatal », met en lumière les effets néfastes du stress oxydatif. Il y est dit : « La rouille peut affaiblir et désintégrer le métal, l'un des matériaux les plus solides sur terre. Comme une voiture abandonnée dans un champ, notre corps se rouille s'il n'est pas protégé. Une corrosion lente commence dans notre organisme, et, tout comme le métal, la partie de notre corps qui s'usera en premier déterminera le type de maladie dégénérative que nous pourrions développer » [1].

Ce chapitre se concentre sur la corrélation complexe entre les espèces réactives, les processus de déséquilibre redox et l'activité antioxydante [2]. Notre objectif principal est de développer une compréhension approfondie de ces concepts essentiels et de leurs nombreuses répercussions sur notre santé et notre qualité de vie. En examinant attentivement ces sujets cruciaux, nous pourrions mieux comprendre les mécanismes subtils qui régulent l'équilibre délicat entre les différentes espèces réactives et les niveaux appropriés d'antioxydants nécessaires dans notre organisme.

I.2. Rappels sur le stress oxydant

I.2.1. Le paradoxe de l'oxygène

L'oxygène que nous inhalons est vital pour notre survie, cependant, comme tous les comburants, il présente également une certaine toxicité, soulignant ainsi le "*paradoxe de l'oxygène*". Pour saisir cette toxicité, il est crucial de plonger au cœur de nos cellules.

L'oxygène transporté par les globules rouges est distribué à tous nos tissus et cellules. Il traverse la membrane cellulaire et atteint les mitochondries, véritables centrales énergétiques de nos cellules. Au sein des mitochondries, les nutriments de notre alimentation sont décomposés pour produire l'énergie nécessaire à notre corps. Cette décomposition libère une quantité considérable d'énergie sous forme d'électrons hautement énergétiques, qui sont ensuite transférés le long de la chaîne respiratoire de la membrane interne mitochondriale jusqu'à atteindre le cytochrome oxydase, le dernier composant de cette chaîne. C'est ici que presque tout l'oxygène respiré est utilisé.

L'oxygène capte facilement les électrons pour aider à synthétiser l'adénosine triphosphate (ATP), la molécule énergétique clé de la cellule. Pendant ce processus, la molécule d'oxygène est transformée en formes intermédiaires hautement toxiques connues sous le nom de radicaux libres, qui sont les premières formes toxiques à être formés dans l'organisme [3]. Bien que le cytochrome oxydase neutralise la majorité de ces formes toxiques, en conditions aérobies, plus de 90% de l'oxygène consommé est réduit directement

en eau via des mécanismes à quatre électrons sans la libération d'ERO [3, 4](Voir Figure I.1), environ 5 à 10% des radicaux libres s'échappent des mitochondries [5]. Les ERO sont parfois générées expressément pour remplir des rôles biologiques vitaux, tandis qu'elles sont parfois le résultat d'activités métaboliques [6].

À raison d'une moyenne de 10 000 à 20 000 attaquent par jour par cellule, ce nombre peut augmenter chez un athlète surentraîné [7]. Le radical libre arrache un électron à leur passage et déclenchant une cascade de réactions en chaîne potentiellement dévastatrices [8, 9]. Ces radicaux libres peuvent altérer des protéines, oxyder des lipides, provoquer des cassures ou mutations dans les brins d'ADN et détruire des membranes cellulaires, conduisant finalement à la mort de la cellule.

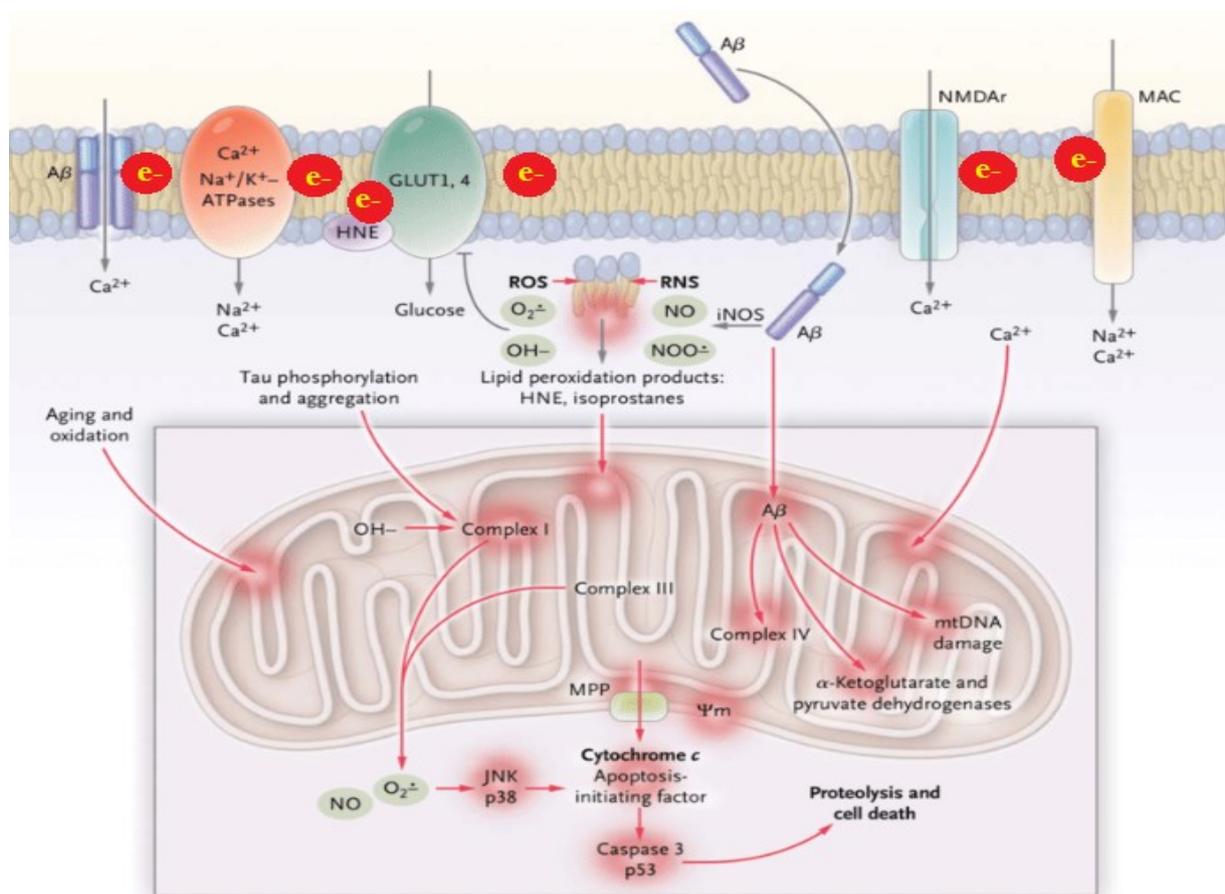


Figure I. 1. Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial [10, 11].

I.2.2. Le radical libre

Les radicaux libres ou les espèces réactives (ER) sont des sous-produits du métabolisme cellulaire régulier générées par voie enzymatique ou par interactions chimiques,

principalement dans les mitochondries (Figure I.2) [12]. Espèces chimiques (molécule, fragment de molécule ou atome simple) avec un ou plusieurs électrons célibataires (électrons non appariés en orbitale externe), cela leur confère une réactivité élevée (instabilité énergétique et cinétique). Peut vivre indépendamment mais à une demi-vie relativement courte. Potentiellement destructeur sur son passage, il cherchera constamment à remplir son orbitale en s'emparant d'un électron pour devenir plus stable : il sera donc réduit en oxydant une autre substance (système Redox) [4, 13]. Les principales familles d'espèces réactives sont: les espèces réactives de l'azote ou ERN, les espèces réactives les plus communes de l'oxygène, les ERO [14-16].

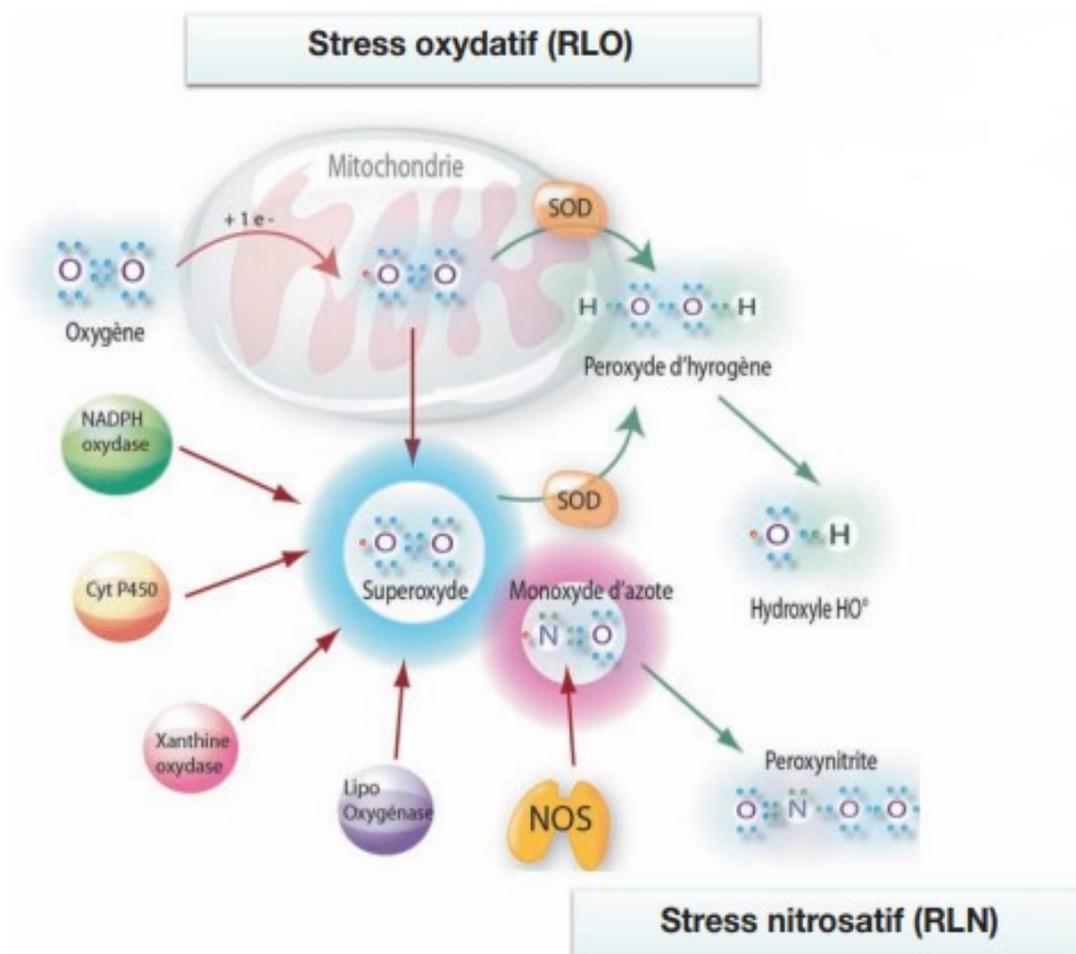


Figure I.2. Stress oxydatif et nitrosatif [17].

I.2.3. Espèces réactives de l'oxygène (ERO), et espèces réactives de l'azote (ERN)

Les ERO sont des radicaux libres centrés sur l'oxygène, comprenant le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), l'hydroxyle (HO^{\bullet}), l'alkoxyde (RO^{\bullet}), le peroxyde (ROO^{\bullet}) et le

hydroperoxyde (HOO^{\bullet}). Les ERN, quant à eux, sont des radicaux basés sur l'azote, incluant le peroxydinitrite ($ONOO^{-}$), l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}) et le dioxyde d'azote (NO_2^{\bullet}).

Parmi les radicaux centrés sur l'oxygène, (HO^{\bullet}) est le plus électrophile et réactif [18], avec une demi-vie d'environ 10^{-9} s. Il peut réagir de diverses manières et ses réactions avec un large éventail de composés chimiques se produisent à des vitesses limitées par la diffusion (constantes de vitesse $\geq 10^9$ M/s). On estime que (HO^{\bullet}) est responsable de 60% à 70% des dommages tissulaires causés par les radiations ionisantes [19]. Sa réactivité est telle qu'il peut réagir immédiatement après sa formation avec presque toute molécule avoisinante, sans grande sélectivité pour les différents sites d'attaque possibles. Il est considéré comme le principal responsable des dommages oxydatifs significatifs à l'ADN [20].

Comparés à (HO^{\bullet}), les (ROO^{\bullet}) sont moins réactifs et peuvent se diffuser vers des endroits cellulaires plus éloignés. Leur demi-vie est de quelques secondes [21], et leur électrophilie est beaucoup plus faible que celle de (HO^{\bullet}) [18]. Néanmoins, les (ROO^{\bullet}) peuvent également réagir avec d'autres espèces chimiques par divers mécanismes. En général, les (ROO^{\bullet}) sont moins réactifs que les (HOO^{\bullet}) lorsque R est un groupe alkyle ou alcényle [22]. Toutefois, si R est un groupe accepteur d'électrons, comme CCl_3 , la réactivité des (ROO^{\bullet}) envers les molécules organiques augmente considérablement. En effet, les constantes de vitesse pour les réactions de transfert d'électrons impliquant les (ROO^{\bullet}) dépendent fortement de la nature chimique de R. La constante de vitesse augmente significativement avec le caractère attracteur d'électrons des substituants [23]. Les radicaux (HO^{\bullet}), formés par la réduction des peroxydes, sont beaucoup plus réactifs que les (ROO^{\bullet}) lorsque R est identique dans les deux espèces, mais ils restent moins réactifs que (HO^{\bullet}) [24].

Pour ce qui est des ERN, la réactivité chimique de (NO^{\bullet}) est relativement limitée, ce qui réduit sa toxicité directe par rapport aux ERO [25]. Cependant, (NO^{\bullet}) réagit avec ($O_2^{\bullet-}$) pour former le peroxydinitrite [26], une espèce très nocive capable de réagir avec des protéines, des lipides et de l'ADN [27, 28]. Le dioxyde d'azote est un oxydant modéré, dont la réactivité se situe entre celles de (NO^{\bullet}) et ($ONOO^{-}$) [29]. (NO_2^{\bullet}) réagit avec des molécules organiques à des vitesses allant de 10^4 à 10^6 M/s, selon le pH [30].

I.2.4. Principales sources des ERO et ERN

Les ER sont générés dans notre organisme à partir de deux sources bien distinctes : endogènes et exogènes. D'une part, les sources endogènes sont internes à notre corps et résultent principalement du métabolisme normal des cellules. D'autre part, les sources exogènes comprennent des facteurs externes (voir Tableau I.1)

Tableau I.1. Principales sources des espèces réactives rencontrées en biologie ERO et ERN [31-36].

Source endogène	Source exogène
NADPH Oxydases	Tabagisme
Chaîne respiratoire mitochondrial	Cytokine pro- inflammatoire
Xanthine Oxydase	Chimiothérapie
Atherogénèse	Radiation ionisantes
Lipo-Oxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques

I.2.5. Rôle Biologique des ERO

Les radicaux libres jouent également un rôle crucial dans les défenses vitales de l'organisme, car ils sont capables de détruire divers éléments indésirables, constituant ainsi un moyen efficace de protection. C'est de cette manière que notre système immunitaire utilise des attaques radicalaires pour combattre les virus et les bactéries [37]. Les cellules cancéreuses ou malades peuvent également être éliminées grâce à cette capacité d'attaque radicalaire. Cette aptitude permet à notre corps de disposer d'un moyen rapide et efficace pour se protéger contre les infections et les cellules dégénératives [38]. Cependant, les radicaux libres ne font pas la distinction entre les éléments dangereux (comme les virus et les bactéries) et les molécules normales et saines, et ils altèrent toutes les molécules qu'ils rencontrent sur leur passage.

I.2.6. Aspect physicochimique des ERO

Les ERO sont des espèces chimiques dérivant du dioxygène O_2 par réduction [41, 42]. C'est ainsi que le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) provient formellement de l'addition d'un seul électron sur le dioxygène [réaction (1)], tandis que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) résulte de l'addition de deux électrons sur le dioxygène et par conséquent de l'addition d'un seul électron sur le radical superoxyde [réaction (2)]. Quant au radical hydroxyle (HO^{\bullet}), il est le produit de la réduction du peroxyde d'hydrogène par un seul électron [réaction (3)] [41, 42].

Les espèces ($O_2^{\bullet-}$), (H_2O_2) et ($\bullet OH$) constituent les protagonistes majeurs du stress oxydant [39, 40].

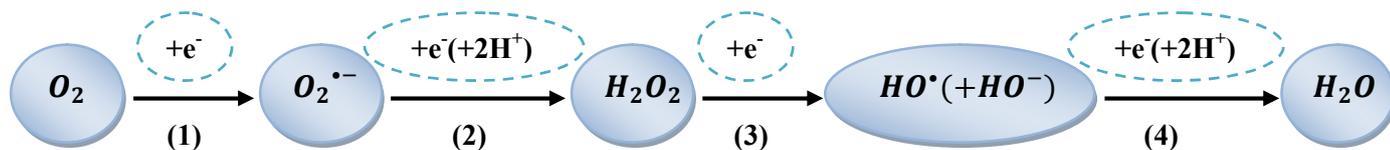


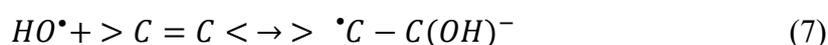
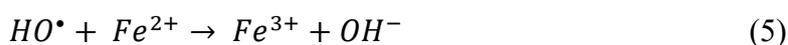
Figure I.3. Intermédiaires réduits de l'oxygène. Les quatre étapes de réduction mono-électronique de l'oxygène.

I.2.7. Propriétés cinétiques

La vitesse d'une réaction chimique (thermodynamiquement spontanée) est un paramètre crucial de la réactivité entre deux molécules. Dans le cas des réactions chimiques mettant en jeu des espèces radicalaires, les constantes de vitesse sont généralement très élevées et par conséquent très proches de la valeur limite ($10^{10} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$), ce qui signifie que la réaction se produit à chaque rencontre entre un radical et sa cible moléculaire (sans apport énergétique particulier). Prenons le cas du radical hydroxyle (HO^{\bullet}) qui illustre parfaitement notre propos. Ses constantes de vitesse avec de nombreux substrats biologiques (bases de l'ADN, nucléotides, acides aminés, peptides, acides gras polyinsaturés, phospholipides...) sont de l'ordre de 10^8 à $10^{10} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ [43]. Par conséquent, la durée de vie d'un radical hydroxyle en milieu biologique est extrêmement faible, elle ne dépasse pas quelques microsecondes (10^{-6} s). Le radical (HO^{\bullet}) est donc une espèce qui ne diffuse quasiment pas au sein des milieux biologiques et qui réagit sur le lieu même de sa production, ce qui lui confère une toxicité extrême [41, 43].

I.2.8. Mode d'action des ERO

Les radicaux hydroxyles attaquent tous les matériaux biologiques (ADN, protéines, lipides...). Ce sont des oxydants puissants qui réagissent selon trois modes d'action : soit en arrachant un électron (réaction (5)), soit en arrachant un atome d'hydrogène (d'un substrat organique RH, réaction (6)), soit encore en s'additionnant sur les doubles liaisons (réaction (7)).



I.2.9. Que ce qu'un stress oxydatif ?

Le stress oxydatif se définit comme une perturbation de l'équilibre entre les radicaux libres (ER) et les mécanismes de défense endogènes [44]. C'est ce déséquilibre entre les états oxydant et antioxydant qui favorise la production d'espèces oxydantes [45]. Le corps humain a besoin à la fois d'espèces oxydantes et antioxydantes pour un métabolisme normal, comme la transduction du signal et la régulation des fonctions cellulaires. Ainsi, chaque cellule maintient une condition d'homéostasie entre ces deux types d'espèces [46, 47]. Le stress oxydatif peut endommager tous les composants cellulaires essentiels, tels que les protéines, l'ADN et les lipides membranaires, pouvant mener à la mort cellulaire. Il est également impliqué dans divers processus physiologiques et pathologiques, comme les dommages à l'ADN, la prolifération, l'adhésion cellulaire et la survie, ce qui a été confirmé par de nombreuses données expérimentales et cliniques dans divers états pathologiques ainsi que dans le vieillissement (Figure I.4) [46, 47].

I.2.9.1. Comment évaluer le statut du stress oxydatif du patient ?

Il est maintenant possible, dans un contexte clinique, de réaliser systématiquement une cartographie détaillée du niveau de stress oxydatif chez un individu, en respectant des normes strictes de collecte et de traitement des échantillons sanguins. Ces méthodes de mesure peuvent offrir aux professionnels de la santé des renseignements cruciaux sur l'influence de notre alimentation sur notre état de santé.

De nombreux biomarqueurs ont été identifiés comme indicateurs de stress oxydatif, y compris les produits d'oxydation des lipides, de l'ADN et des protéines [48-54]. Ces biomarqueurs révèlent l'exposition de divers systèmes de protection antioxydants à différents agents oxydants *in vivo* [55]. L'augmentation du stress oxydatif observée dans plusieurs états pathologiques a mené à envisager l'utilisation de ces biomarqueurs pour élaborer de nouvelles approches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Ces stratégies visent à prévenir l'apparition de complications graves telles que le cancer, l'athérosclérose, ainsi que les maladies coronariennes et neurodégénératives.

I.2.9.2. Pathologies et stress oxydatif

Les radicaux libres endommagent des composants cellulaires comme les lipides, les glucides, les protéines et l'ADN. Ils sont liés à diverses maladies telles que les troubles cardiovasculaires, le cancer, les dysfonctions neurologiques, et le diabète, ainsi qu'au vieillissement (Figure I.4) [48, 56-58].



Figure I. 4. Maladies liées au stress oxydatif selon l'organe ou le système biologique affecté [56, 59-69].

Ces pathologies se répartissent en deux groupes : les conditions de stress oxydatif mitochondrial affectant le bilan glucose et les conditions oxydatives inflammatoires augmentant l'activité de certaines enzymes, ce qui contribue à l'athérosclérose et l'inflammation chronique. Le vieillissement est en grande partie causé par l'action destructrice des radicaux libres, induisant la peroxydation des lipides, les lésions de l'ADN et l'oxydation des protéines. Des études ont confirmé la présence de biomarqueurs de stress oxydatif dans ces maladies [48, 70].

- Bien que l'oxygène soit toxique en raison de la production de radicaux libres dans nos cellules, la nature nous a fourni des antidotes contre ces molécules toxiques : les antioxydants. Bien que l'oxygène soit toxique en raison de la production de radicaux libres dans nos cellules, la nature nous a fourni des antidotes contre ces molécules toxiques : les antioxydants.

I.3. C'est quoi un antioxydant ?

Un antioxydant est une substance ajoutée en petite quantité à un produit sujet à l'oxydation, capable de retarder ou de prévenir ce processus [71]. Cette définition inclut toutes les substances qui préservent les systèmes biologiques des dommages causés par une oxydation excessive, en maintenant les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à un seuil non toxique [72].

Dans des milieux riches en oxygène, les organismes vivants ont développé des mécanismes de défense physiologiques et biochimiques. Sur le plan physiologique, un réseau micro-vasculaire ajuste les concentrations d'oxygène dans les tissus. Biochimiquement, la protection contre l'oxydation se fait via des réactions enzymatiques et non enzymatiques, ainsi que par un système de réparation des molécules.

Face à l'oxydation potentielle des biomolécules, les organismes ont établi des stratégies antioxydantes diverses :

- Réduire les concentrations d'ERO par des mécanismes enzymatiques ou par capture chimique.
- Prévenir la génération de ces espèces, notamment par chélation des ions métalliques Fe^{2+} et Cu^+ , et par inhibition des enzymes productrices d'ERO.
- Réparer les molécules partiellement altérées.
- Eliminer les molécules fortement dégradées.

Les antioxydants cellulaires sont enzymatiques (endogènes) et non-enzymatiques (exogènes) [73, 74].

I.3.1. Antioxydants enzymatiques (endogènes)

C'est un système de défense primaire qui regroupe les défenses antioxydantes enzymatiques de l'organisme. Ces derniers se répartissent en plusieurs catégories [75]:

- **Superoxyde dismutase (SOD) :** Cette enzyme transforme le radical superoxyde $O_2^{\bullet-}$ en oxygène (O_2) et en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . On trouve plusieurs types de SOD, comme la SOD cytoplasmique (SOD1) contenant du cuivre et du zinc, et la SOD mitochondriale (SOD2) contenant du manganèse [76].
- **Catalase (CAT) :** Principalement présente dans les peroxysomes, cette enzyme décompose le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en eau (H_2O) et en oxygène (O_2), protégeant ainsi les cellules des effets néfastes du peroxyde d'hydrogène [77].
- **Glutathion peroxydase (GPx) :** Cette enzyme utilise le glutathion comme cofacteur pour réduire le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et les hydroperoxydes lipidiques en eau et

en alcools respectivement. Elle joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre le stress oxydatif [78].

- **Glutathion réductase (GR) :** Cette enzyme régénère le glutathion réduit (GSH) à partir du glutathion oxydé (GSSG), maintenant ainsi un niveau élevé de GSH dans les cellules pour leur défense antioxydante [79].
- **Thioredoxine réductase (TR) :** Cette enzyme fait partie du système thioredoxine, qui aide à réduire les protéines oxydées et à maintenir un équilibre redox dans les cellules [80].
- **Peroxirédoxines (Prx) :** Ces enzymes décomposent les peroxydes et régulent les niveaux de peroxydes dans les cellules, jouant un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif [81].

Les enzymes fonctionnent en synergie pour protéger les cellules des dommages oxydatifs en neutralisant les radicaux libres et en décomposant les espèces réactives de l'oxygène. Ensemble, elles constituent un réseau complexe et efficace de défenses antioxydantes, essentiel pour maintenir l'homéostasie cellulaire et prévenir les maladies liées au stress oxydatif.

I.3.2. Système de réparation

Les enzymes qui interviennent dans la réparation ou l'élimination des biomolécules altérées par les espèces réactives de l'oxygène (ERO), telles que les lipides, les protéines et l'ADN, composent ce que l'on appelle les systèmes de réparation. Un exemple typique de ces systèmes est celui des enzymes de réparation de l'ADN, présentes à la fois dans le cytosol et les mitochondries des cellules mammifères. Ces systèmes sont essentiels pour contrer les dommages causés par tout facteur environnemental qui pourrait favoriser l'apparition ou l'intensification du stress oxydatif [82].

I.3.3. Les systèmes non enzymatiques (exogènes)

Le système de défense antioxydante non enzymatique comprend des antioxydants qui agissent en capturant les ER pour empêcher le démarrage des réactions radicalaires provenant essentiellement de notre alimentation. Ces antioxydants donnent un électron aux ER, les neutralisant ou les transformant en radicaux moins réactifs. Durant ce processus, les antioxydants se transforment eux-mêmes en radicaux libres, qui sont ensuite aisément neutralisés par d'autres antioxydants du même groupe. Les cellules disposent de divers composés antioxydants exogènes piègeurs de radicaux libres, tels que les vitamines E et C, les

carotènes, la ferritine, le manganèse, l'ubiquinone, le zinc, la coenzyme Q ou particulièrement les polyphénols[83-90].

I.3.4. Caractéristiques des antioxydants

Les composés ou systèmes antioxydants ont pour principale caractéristique de prévenir ou d'interrompre la chaîne de propagation oxydative en stabilisant les radicaux générés, ce qui aide à réduire les dommages oxydatifs dans le corps humain [91]. Il a été proposé une classification des antioxydants basée sur cette caractéristique. Il existe deux principaux types d'antioxydants : les antioxydants primaires (qui interrompent les réactions en chaîne et piègent les radicaux libres) et les antioxydants secondaires ou préventifs. Le mécanisme d'action des antioxydants secondaires peut inclure la désactivation des métaux, l'inhibition des hydroperoxydes lipidiques pour empêcher la formation de composés volatils indésirables, la régénération des antioxydants primaires et l'élimination de l'oxygène singulet [92].

I.4. Les polyphénols

Les polyphénols, qui sont des composés présents principalement dans les légumes, les céréales et certaines boissons, mais abondamment dans des fruits tels que les raisins, les pommes, les poires, les cerises et diverses baies, atteignant jusqu'à 200 à 300 mg pour 100 grammes de poids frais. Les produits dérivés de ces fruits conservent aussi une quantité notable de polyphénols. En général, une tasse de thé ou de café contient environ 100 mg de ces composés. Les céréales, les légumineuses sèches et le chocolat ajoutent également à notre consommation de polyphénols[93, 94]. Ces substances sont des métabolites secondaires des plantes qui jouent un rôle clé dans la protection contre les rayons ultraviolets et les infections pathogènes. Dans l'alimentation, les polyphénols influencent l'amertume, l'astringence, la couleur, le goût, l'odeur et la stabilité à l'oxydation des aliments. À la fin du 20^{ème} siècle, des recherches épidémiologiques et des analyses méta-analytiques ont révélé que la consommation régulière de produits riches en polyphénols pourrait protéger contre plusieurs maladies chroniques telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'ostéoporose et les troubles neurodégénératifs[95].

L'intérêt scientifique pour les polyphénols alimentaires s'intensifie en raison de leurs potentiels avantages sur la santé. Et pour comprendre leurs effets biologiques, et leur importance dans la prévention des maladies et le maintien de la santé humaine.

I.4.1. Les fondements moléculaires des propriétés antioxydantes des polyphénols

I.4.1.1. Caractéristiques structurales des polyphénols

Tous les composés phénoliques partagent une structure commune : un anneau aromatique avec au moins un groupe hydroxyle. À partir de cette structure de base, des milliers de composés naturels ont été identifiés, allant des acides phénoliques simples aux composés très polymérisés comme les tanins. Les phénoliques sont classés selon leur structure chimique, en fonction du nombre de sous-unités phénoliques et de la position des substituants sur les anneaux aromatiques.

Les variations dans la position et la nature des substituants donnent naissance à une grande diversité d'antioxydants. Leurs structures chimiques sont présentées dans la Figure I.5.

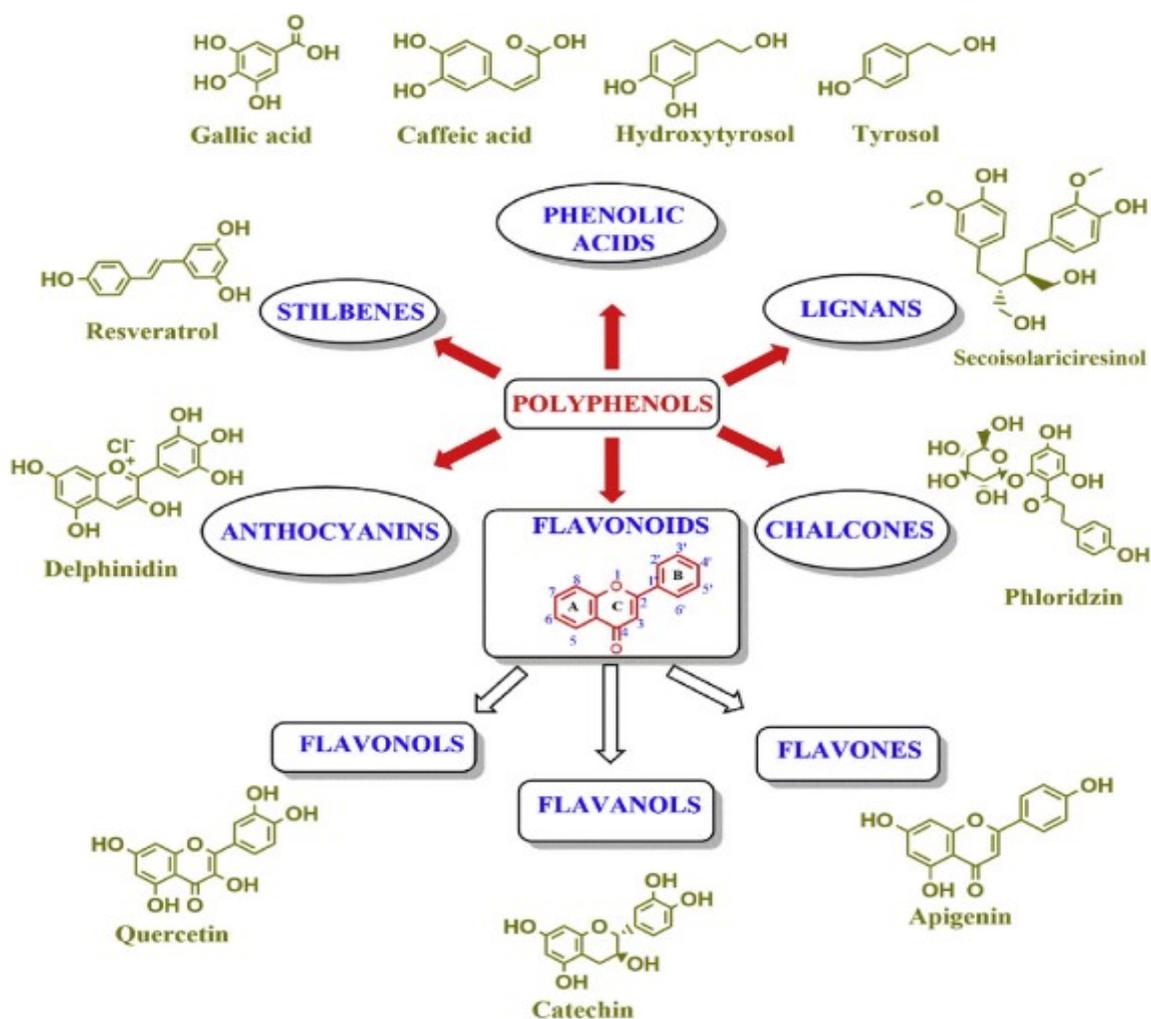


Figure I.5. Classification des polyphénols, comprenant les acides phénoliques, les coumarines, les flavonoïdes et leurs sous-groupes, ainsi que les stilbènes [96].

I.4.1.2. Activité antioxydante des polyphénols

La capacité antioxydante des polyphénols (ArOH) est basée sur le don d'un atome d'hydrogène, qui interrompt et arrête les réactions en chaîne déclenchées par les radicaux libres dans un organisme vivant.



Les radicaux phénoxyles formés (ArO^{\bullet}) peuvent être stabilisés par des effets de résonance ou par l'association entre eux pour former des dimères, mettant ainsi fin à la chaîne de réactions.



Plus de 8 000 types de polyphénols naturels sont identifiés. Ces composés, présents naturellement dans de nombreuses sources alimentaires sont liés à de multiples bienfaits pour la santé grâce à leur richesse en antioxydants [97]. Particulièrement, l'une des familles des polyphénols les plus courantes ; les stilbènes.

I.4.2. Les stilbènes

I.4.2.1. Description générale

Les stilbènes (stilbénoides) sont des composés polyphénoliques faisant partie des métabolites secondaires, naturellement présents dans plusieurs familles de plantes [98]. Ils jouent un rôle crucial dans les mécanismes de défense actifs des plantes, se déclenchant via le système immunitaire en réponse à la détection d'un agent pathogène [99, 100]. On trouve les stilbènes dans les fruits rouges, les arachides et certains pins.

La première identification des stilbènes remonte à 1909, dans une variété d'*Hydrangea hortensia* (Hydrangeaceae) du Japon [98]. Cependant, la structure de ces composés (Figure I.5.) n'a été finalisée que vingt ans plus tard [98]. Depuis, plus d'un millier de stilbènes et leurs oligomères ont été identifiés, et plusieurs revues et livres ont cherché à mieux comprendre leurs activités biologiques respectives [101, 102]. D'autres publications se concentrent sur les activités biologiques et/ou physiques des stilbènes et stilbénoides [103, 104].

Les stilbènes n'ont initialement pas suscité un grand intérêt chez les chercheurs. Cependant, en 1993 et 1997, leur activité supposée dans le vin a été associée à la présence de stilbènes, notamment du resvératrol [105]. Depuis cette découverte, l'intérêt pour ces composés a considérablement augmenté dans le domaine de la recherche ainsi que dans la production de compléments alimentaires.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux dérivés hydroxylés des stilbènes.

I.4.2.2. Structure

La structure chimique des stilbènes les classe parmi les substances qui possèdent des propriétés antioxydantes. Le squelette structurel essentiellement comprend deux cycles aromatiques reliés par un pont éthylène (C6-C2-C6) 1,2-diphényléthylène (voir Figure .I.6).

De cette structure relativement simple, il existe un large éventail de composés. Le stilbène existe sous la forme de deux stéréoisomères possibles. L'un est le trans-diphényléthylène, appelé (E) -stilbène ou trans-stilbène. Le second est le cis-diphényléthylène, appelé (Z) -stilbène ou cis-stilbène, et est stériquement encombré et moins stable car les interactions stériques forcent les noyaux aromatiques à sortir du plan et empêchent la conjugaison. Le cis-stilbène est un liquide à la température ambiante. Illustrant les deux isomères ont des propriétés physiques significativement différentes[106]. Il peut être converti photochimiquement en cis stilbene[107].

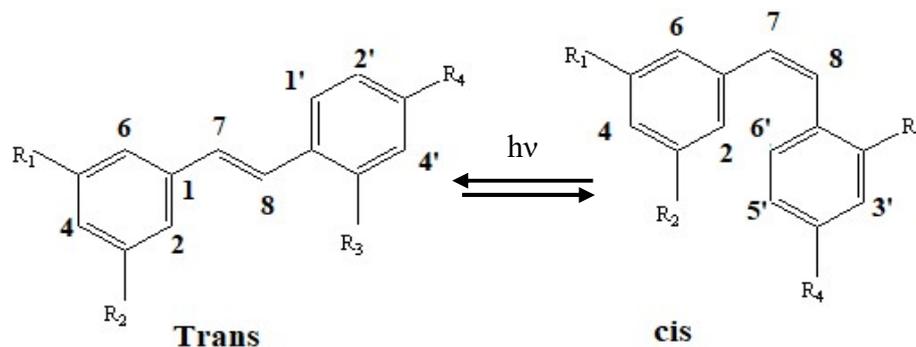


Figure I6. L'isomérisation du stilbènes sous l'influence d'un rayonnement.

I.4.2.3. Biosynthèse

Les stilbènes sont produits par les plantes par le biais de la voie des phénylpropanoïdes, de manière similaire aux flavonoïdes [108]. Cette voie de biosynthèse est essentielle pour la formation de divers composés phénoliques chez les plantes, jouant un rôle crucial dans leur défense contre les agents pathogènes et les stress environnementaux. La biosynthèse des stilbènes débute par la conversion de la phénylalanine en acide cinnamique, réaction catalysée par l'enzyme phénylalanine ammonia-lyase (PAL) [109, 110]. Cette enzyme déamine la phénylalanine, éliminant ainsi une molécule d'ammoniac pour former le cinnamate, qui est ensuite utilisé comme précurseur pour la production de divers composés stilbéniques. Ces composés peuvent avoir des propriétés bénéfiques pour la santé humaine, notamment des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux (voir Tableau 1.2).

En résumé, la voie des phénylpropanoïdes, par l'intermédiaire de la PAL, initie un processus complexe de transformations chimiques aboutissant à la formation des stilbènes, illustrant ainsi l'ingéniosité des mécanismes biosynthétiques des plantes pour produire des molécules bioactives vitales.

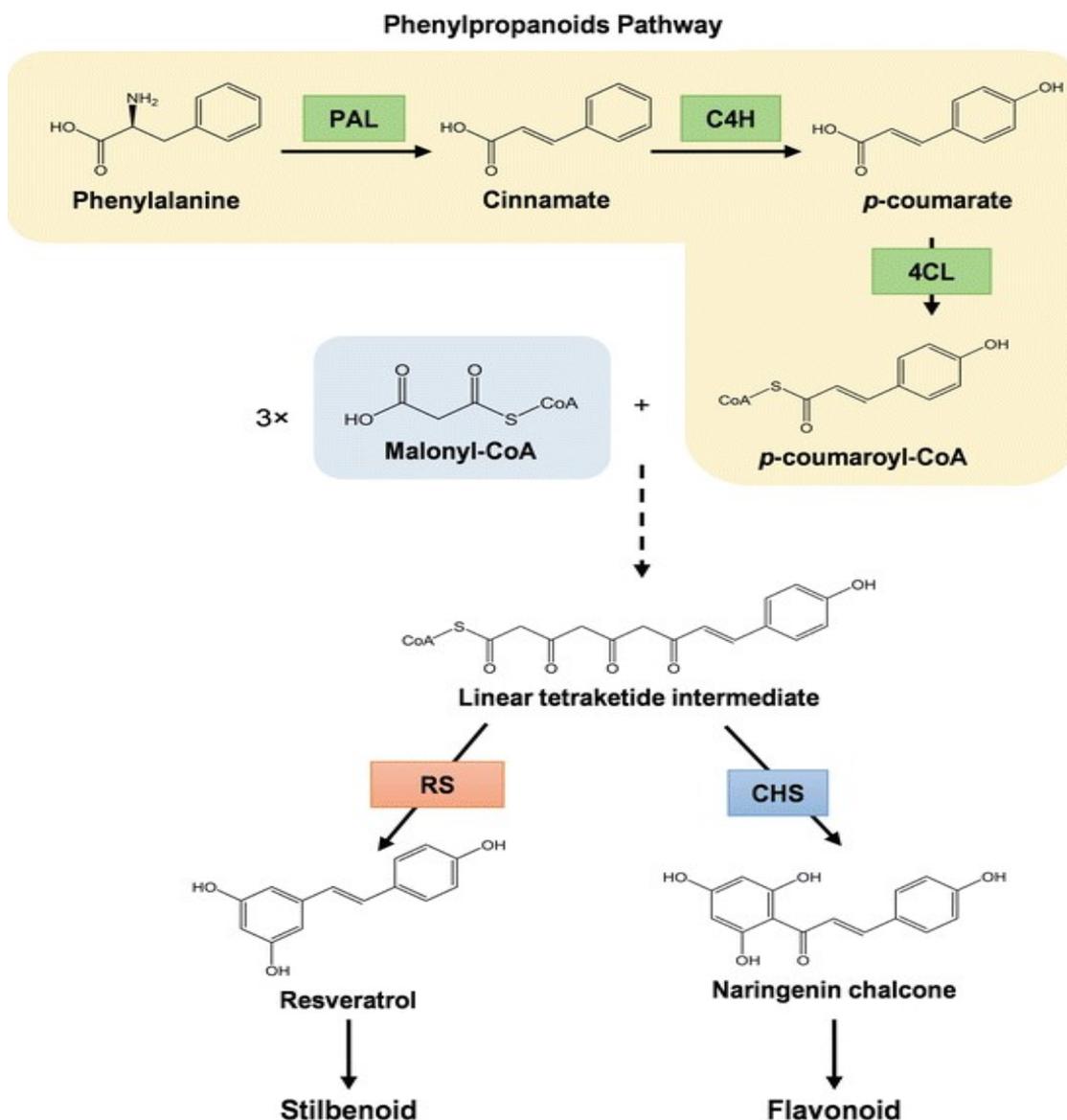


Figure I.7. Voie de biosynthèse générale des stilbènes et des flavonoïdes [108].

I.4.2.4. Méthodes classiques de synthèses et leur développement

L'intérêt croissant pour les stilbènes a soulevé la question de leur production à grande échelle. Actuellement, l'extraction se fait à l'aide de solvants à partir des sarments de vigne ou des rhizomes de la renouée du Japon. Cependant, ces procédés présentent des problèmes

écologiques et de faible rendement. Il devient donc crucial d'explorer des alternatives pour une production industrielle. Plusieurs recherches sont en cours pour découvrir de nouvelles voies de synthèse. Les méthodes classiques incluent :

1. La condensation de type Aldol.
2. La méthode Siegrist.
3. La réaction de Wittig-Horner.
4. La réaction de Julia.
5. Les réactions de Negishi-Stille.
6. La réaction de Barton-Kellogg-Staudinger.
7. La réaction de McMurry.
8. La réaction de Perkin.

I.4.2.5. Effets biologiques des stilbènes

De nombreuses recherches ont démontré les effets bénéfiques des stilbènes sur le métabolisme humain et diverses pathologies [111]. Le Tableau résume quelques études ainsi que leurs résultats.

Tableau I. 2. Résumé des activités biologiques des stilbènes.

Stilbènes	Etudes	Dose	Résultats
Cardiovasculaire/Pression Artérielle			
Resvératrol	Thandapilly et al. [112]	2.5 mg/kg/J	Prévention du développement de l'hypertrophie concentrique, dysfonctionnement systolique et diastolique ; sans impact sur la pression artérielle (PA).
	Li et al. [113]	200 mg/kg	Accroissement de la production de NO endothélial ; diminution de la pression artérielle (PA).
Ptérostilbène	Riche et al. [114]	125 mg (2/J)	Augmentation du cholestérol LDL et diminution de la pression artérielle (PA).
Biologie des plaquettes			
Resvératrol	Olas et al. [115]	25–100 µg/mL	Inhibition de l'adhésion des plaquettes au fibrinogène et au collagène.
Ptérostilbène	Yu et al. [116]	10 mg/kg	Réduction de la production de superoxyde et du MDA, augmentation de la SOD, diminution de l'infarctus du myocarde et de l'apoptose
piceatannol	Hung et al. [117]	2.5x10 ⁻⁴ g/kg	Diminution de l'incidence et de la durée de la tachycardie ventriculaire et de la fibrillation ventriculaire ; prévention de la mortalité, augmentation du NO et réduction

des niveaux de LDH

Diabète

Resvératrol	Um et al. [118]	400 mg/kg/J	Augmentation de la sensibilité à l'insuline, de la tolérance au glucose et de la biogenèse mitochondriale
	Bhatt et al. [119]	250 mg/J	Amélioration de l'HbA1c, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et des protéines totales.
Ptérostilbène	Gomez-Zorita et al. [120]	15-30 mg/J	Amélioration du contrôle glycémique grâce à une augmentation de l'activité de la glucokinase hépatique et de l'absorption du glucose par le muscle squelettique.
Concentré de myrtille d'argousier	Nemes-Nagy et al. [121]	3f/J/2 mois	Augmentation de l'activité de la SOD, diminution des niveaux d'hémoglobine glyquée et augmentation de la concentration de peptide C.

Neurodégénérescence

Resvératrol	Ren et al. [122]	15–30 mg/kg	Réduction du volume d'infarctus cérébral, diminution des niveaux de MDA, restauration de l'activité de la SOD, augmentation de Nrf2 et de HO-, et réduction de l'expression de la caspase-3
Resvératrol	Ma et al.[123]	25 mg/kg/J	Diminution des niveaux de malondialdéhyde, augmentation de l'activité de la SOD et des niveaux de glutathion, amélioration des capacités d'apprentissage et de mémoire

Cardiovasculaire/Pression Artérielle

Ptérostilbène	Naik et al. [124]	10–50 mg/kg/J/13 J	Amélioration des capacités de mémoire et de cognition ; augmentation des antioxydants cérébraux tels que la catalase, la SOD et le glutathion (GSH) ; amélioration de la transmission cholinergique.
Oxyrésveratrol	Ban et al. [125]	10 µM	Inhibition de la mort cellulaire neuronale induite par Aβ, élévation de la concentration cytosolique de [Ca]
Resvératrol	Evans et al. [126]	75 mg/2 J/14S	Mémoire améliorée, humeur positive et bien-être général

Obésité

Resveratrol	Timmers et al. [127]	150 mg/J/30 J	Réduction du taux métabolique de sommeil et de repos ; dans les muscles, activation de l'AMPK, augmentation des niveaux de protéines SIRT1 et PGC-1α ; diminution de la pression artérielle systolique et amélioration de l'indice HOMA
Ptérostilbène	Aguirre et al. [128]	15–30 mg/kg/J/6 S	Augmentation de la capacité thermogénique et oxydative du tissu adipeux

Cancer

Resvératrol	et Nutakul et al.	0–100 µM entre	Ptérostilbène : inhibiteur plus puissant de la formation de colonies, effets plus forts
-------------	-------------------	----------------	---

Ptérostilbène	[129]	30 min à 10 J	d'induction de l'apoptose et niveaux intracellulaires de ptérostilbène 2 à 4 fois plus élevés que ceux du resvératrol.
Ptérostilbène	Jayasooriya et al. [130]	0–40 μ M for 24 h	Inhibition de l'invasion des cellules cancéreuses induite par le TNF- α grâce à la suppression de l'activation de la MMP-9 via la voie NF-kB médiée par Akt.
Gnetol	Remsberg et al. [131]	10–100 mg/kg/0–72 h	Réductions de la viabilité cellulaire dans les lignées de cellules cancéreuses (c'est-à-dire le cancer colorectal) ; activités sur COX-1, COX-2, histone désacétylase et diminution de l'inflammation.

I.5. Les composés étudiés

I.5.1. Cis, trans Resvératrol (RES) et Oxyrésveratrol (OXY)

Le resvératrol (3,4',5-trihydroxystilbène) est une phytoalexine produite par plusieurs plantes en réponse à des blessures ou à des attaques de pathogènes tels que les bactéries et les champignons [108, 109]. Ce composé a attiré une attention croissante en raison de ses potentiels bienfaits pour la santé humaine. Il est présent notamment dans la peau des raisins, les myrtilles, les framboises, les mûres et les arachides [110] (voir Figure. I.8). Le resvératrol existe sous deux formes isomériques : cis et trans, le trans-resvératrol étant la forme la plus stable et la plus courante [111].

Isolé pour la première fois en 1940 à partir de l'hellébore blanc [132], le resvératrol a été découvert en 1963 dans la renouée du Japon, qui est aujourd'hui l'une des principales sources naturelles de ce composé [132, 133]. En 1976, Langcake et Pryce ont détecté pour la première fois du cis-resvératrol dans le vin [134]. Il a été démontré que le resvératrol est extrêmement photosensible et susceptible à l'isomérisation induite par les rayons UV, plus de 80% du trans-resvératrol en solution se convertissant en cis-resvératrol après une exposition d'une heure à la lumière [133].



Figure I.8. Sources du resvératrol [135].

Depuis sa découverte, le resvératrol a fait l'objet de nombreuses études scientifiques. En 2013, Tomé-Carneiro et al. ont estimé qu'il existait plus de 22 500 publications sur ce composé. Le resvératrol a été étudié pour ses effets potentiels sur la santé, notamment ses

propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cardioprotectrices [116-119]. Il pourrait jouer un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires, du cancer et des maladies neurodégénératives [120-123].

Dans l'industrie pharmaceutique, le resvératrol est utilisé pour ses propriétés conservatrices. Il peut aider à réduire ou prévenir l'oxydation des lipides dans les produits pharmaceutiques, retarder la formation de produits d'oxydation toxiques, maintenir la qualité nutritionnelle et prolonger la durée de conservation de ces produits [124].

Le resvératrol est également étudié pour ses effets bénéfiques sur la longévité et le vieillissement [125]. Des études ont suggéré qu'il peut activer certaines enzymes, comme les sirtuines, impliquées dans la régulation de la durée de vie cellulaire et le métabolisme énergétique [126]. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles applications potentielles du resvératrol dans le traitement des maladies liées à l'âge et l'amélioration de la qualité de vie des personnes âgées (voir Figure I.9).



Figure I.9. Différents compléments alimentaires vendus sur le marché algérien.

Le resvératrol (RES) est un composé polyvalent avec de nombreuses applications potentielles, allant de la protection des plantes à l'amélioration de la santé humaine et à l'industrie pharmaceutique. Sa capacité à agir comme un antioxydant puissant, à réduire l'inflammation et à protéger contre diverses maladies fait du RES un sujet de recherche

continue et un candidat prometteur pour diverses applications thérapeutiques et de bien-être (voir Figure I.9).

Comparé au RES, 2,4,3',5'-tetrahydroxystilbène (Oxyresvératrol, OXY) [136], est un dérivé hydroxylé du RES, présente des caractéristiques structurales distinctes. Il possède un groupe hydroxyle supplémentaire en position 5' sur son squelette des stilbènes [136, 137]. Un polyphénol initialement isolé à partir de bois de cœur d'*Artocarpus lakoocha* Roxb (Moraceae), en abondance sous forme *trans*-tétrahydroxystilbène [138]. Une plante indigène de Thaïlande, connue localement en thaï sous le nom de « Ma-Haad » et utilisée en médecine traditionnelle [139]. Auparavant, l'extrait aqueux séché préparé à partir du bois de cœur de cette plante, également connu sous le nom de « Puaghaad », est traditionnellement utilisé comme anthelminthique [138, 140-142]. L'OXY supposé dériver du resvératrol, n'a pas encore été confirmé expérimentalement. Les carbones du cycle A et du pont éthylène viendraient du 4-hydroxycinnamoyl-CoA, et ceux du cycle B, de trois unités de malonyl-CoA. Le resvératrol est formé par une réaction d'Aldol suivie d'une décarboxylation, et son hydroxylation en C-2 produit l'OXY[143]. Deux systèmes de numérotation des carbones pour l'OXY sont utilisés, causant parfois confusion; on utilise le système I (voir Figure I.10).

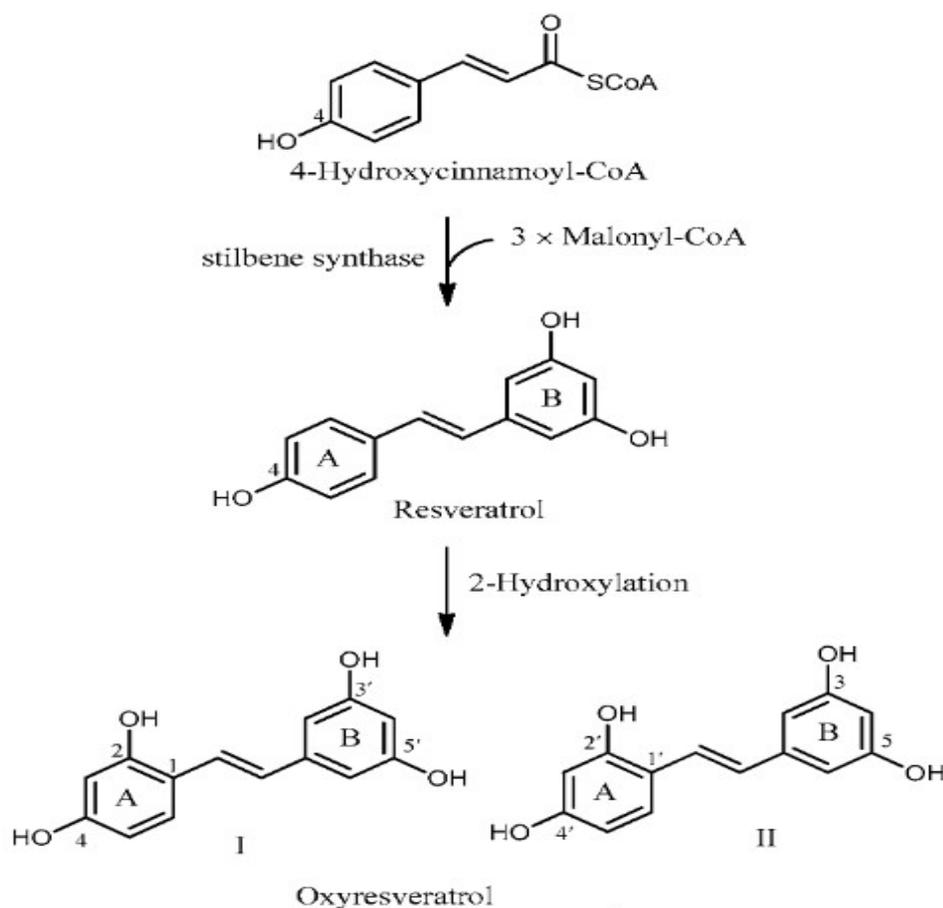


Figure I. 10. Biosynthèse proposée de l'oxyresvératrol[144]

Des études phytochimiques antérieures sur *A. lakoocha* ont établi la présence de plusieurs composés polyphénoliques dans le bois de cœur [138], les racines [145] et l'écorce des racines [146]. Cependant, plusieurs études biologiques intéressantes sur cette plante ont été rapportées, mettant l'accent sur le stilbène "*Oxyresvératrol*" comme principe actif. Plusieurs bioactivités intrigantes de l'oxyresvératrol ont été découvertes grâce à des recherches récentes. Notamment l'activité inhibitrice de la tyrosinase [147, 148], l'activité antivirale contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'herpès simplex. (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV) [140, 149-151]. En particulier, il protège les neurones [125, 152-154], les cellules épithéliales du cristallin humain [155], et les hépatocytes [156], réduit les effets indésirables de la nicotine [157]. De plus, il exerce des effets anti-inflammatoires en régulant négativement la production de cytokines pro-inflammatoires [158-162].

En outre, de façon intéressante, plusieurs recherches expérimentales ont démontré que l'oxyresvératrol est un bon antioxydant doté d'une activité anti radicalaire par des mécanismes impliquant inhibition de la génération de ERO et de ERN [140, 163-166], qui peut provoquer des lésions cellulaires dans de nombreuses maladies inflammatoires [136]. Et atténue les dommages à l'ADN [167]. L'T-OXY montre un piégeage supérieur pour les radicaux à longue et à courte durée de vie de 1,35 fois supérieure à celle du RES. De plus, cette substance était également efficace par rapport à d'autres antioxydants courants comme l'acide ascorbique [136].

I.6. Conclusion

La surproduction de radicaux libres dans nos tissus peut entraîner des conséquences pathologiques graves. De nombreuses études cliniques ont mis en évidence le rôle de ces espèces réactives dans le développement de maladies inflammatoires, neurologiques, du diabète, du cancer et des maladies cardiovasculaires. Pour se protéger des effets toxiques des radicaux libres, l'organisme possède de systèmes de défense antioxydants, composés d'enzymes et de vitamines comme la vitamine C et E, entre autres. Cependant, cet équilibre n'est pas toujours maintenu. Lorsque la production de radicaux libres dépasse celle des antioxydants, on parle alors de stress oxydatif. Ce déséquilibre peut être causé par des facteurs endogènes (génétiques) ou exogènes comme la pollution ou le mode de vie. De nombreuses études ont montré que les personnes souffrant de stress oxydatif ont souvent des régimes alimentaires pauvres en antioxydants (vitamine C ou E). Il est donc essentiel de rétablir cet équilibre en consommant des antioxydants, généralement présents dans les fruits et légumes riches en vitamines.

Les stilbènes sont de puissants antioxydants qui inhibent les radicaux libres et stoppent la réaction en chaîne de l'oxydation. Leur activité est due aux groupements hydroxyles et aux

fonctions phénoliques. Des preuves convaincantes issues de nombreuses études biologiques et pharmacologiques suggèrent le potentiel thérapeutique énorme du resvératrol et l'oxyresvératrol dans plusieurs maladies. Les études sur les profils pharmacologiques de l'oxyresvératrol ont fourni des résultats prometteurs et offert des approches novatrices pour développer l'oxyresvératrol en tant que nouvel agent antioxydant thérapeutique. Nous allons, dans ce qui suit, déterminer théoriquement leurs activités antioxydantes en utilisant la méthode DFT, la fragmentation BDE et ETS-NOCV, ainsi que les mécanismes d'activité antioxydante. Ces outils sont parmi les plus rapides et précis pour ce type de calcul.

Références

1. Strand, R.D. and D.K. Wallace, *Ce que votre médecin ignore de la médecine nutritionnelle pourrait vous être fatal*. 2004: Editions du Trésor caché.
2. Berg, D., et al., *Redox imbalance*. Cell tissue research, 2004. **318**: p. 201-213 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0976-5>.
3. Ott, M., et al., *Mitochondria, oxidative stress and cell death*. Apoptosis, 2007. **12**: p. 913-922 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-007-0756-2>.
4. Koppenol, W.H.J.R.R., *The Haber-Weiss cycle—70 years later*. Redox Report, 2001. **6**(4): p. 229-234 DOI: <https://doi.org/10.1179/135100001101536373>.
5. Skulachev, V.P.J.J.o.A.s.D., *Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases*. Journal of Alzheimer's Disease, 2012. **28**(2): p. 283-289 DOI: 10.3233/JAD-2011-111391.
6. Shen, H.-M., et al., *Detection of elevated reactive oxygen species level in cultured rat hepatocytes treated with aflatoxin B1*. Free Radical Biology and Medicine, 1996. **21**(2): p. 139-146 DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(96\)00019-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(96)00019-6).
7. Valko, M., et al., *Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence*. Molecular and cellular biochemistry, 2004. **266**: p. 37-56 DOI: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89>.
8. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*. 2015: Oxford university press, USA.
9. Kehrer, J.P.J.C.r.i.t., *Free radicals as mediators of tissue injury and disease*. Critical reviews in toxicology, 1993. **23**(1): p. 21-48 DOI: <https://doi.org/10.3109/10408449309104073>.
10. Bassot, A., et al., *Le BA-BA de la mitochondrie, une cheffe d'orchestre intracellulaire très dynamique*. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2023. **58**(2): p. 142-154 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2022.12.003>.
11. Canet, G., *Rôle central des glucocorticoïdes et de leurs récepteurs dans l'étiologie de la Maladie d'Alzheimer*. 2020, Université Montpellier.
12. Thannickal, V.J., B.L.J.A.J.o.P.-L.C. Fanburg, and M. Physiology, *Reactive oxygen species in cell signaling*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2000. **279**(6): p. L1005-L1028 DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005>.
13. Migliore, L. and F.J.M.R.R.i.M.R. Coppedè, *Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2002. **512**(2-3): p. 135-153 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(02\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(02)00046-7).
14. Pérez-Matute, P., M.A. Zulet, and J.A.J.C.o.i.p. Martínez, *Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health*. Current opinion in pharmacology, 2009. **9**(6): p. 771-779 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.08.005>.
15. Goudable, J. and A.J.N.c.e.m. Favier, *Radicaux libres oxygénés et antioxydants*. Nutrition clinique et métabolisme, 1997. **11**(2): p. 115-120 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(97\)80058-1](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(97)80058-1).
16. Berger, M.M.J.N.c.e.m., *Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: état des connaissances*. Nutrition clinique et métabolisme, 2006. **20**(1): p. 48-53 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2005.12.005>.
17. Dinh-Xuan, A.J.R.d.M.R.A., *Quand les mitochondries peinent à respirer, les poumons s'essoufflent*. 2018, Elsevier. p. 85-88.
18. Pryor, W.A.J.F.R.B. and Medicine, *Why is the hydroxyl radical the only radical that commonly adds to DNA? Hypothesis: it has a rare combination of high electrophilicity, high thermochemical reactivity, and a mode of production that can occur near DNA*. Free Radical Biology Medicine, 1988. **4**(4): p. 219-223 DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(88\)90043-3](https://doi.org/10.1016/0891-5849(88)90043-3).
19. Reiter, R.J., et al., *Melatonin as a radioprotective agent: a review*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2004. **59**(3): p. 639-653 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.006>.
20. Chatgililoglu, C., et al., *A reevaluation of the ambident reactivity of the guanine moiety towards hydroxyl radicals*. Angewandte Chemie International Edition, 2009. **48**(12): p. 2214-2217 DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.200805372>.

21. Pryor, W.A.J.A.r.o.P., *Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes, and reactions*. Annual review of Physiology, 1986. **48**(1): p. 657-667 DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.48.030186.003301>.
22. Galano, A.J.P.C.C.P., *On the direct scavenging activity of melatonin towards hydroxyl and a series of peroxy radicals*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2011. **13**(15): p. 7178-7188 DOI: <https://doi.org/10.1039/C0CP02801K>.
23. Neta, P., et al., *Rate constants for reduction of substituted methylperoxy radicals by ascorbate ions and N, N, N', N'-tetramethyl-p-phenylenediamine*. The Journal of Physical Chemistry, 1989. **93**(10): p. 4099-4104 DOI: <https://doi.org/10.1021/j100347a045>.
24. León-Carmona, J.R. and A.J.T.j.o.p.c.B. Galano, *Is caffeine a good scavenger of oxygenated free radicals?* The journal of physical chemistry B, 2011. **115**(15): p. 4538-4546 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp201383y>.
25. Squadrito, G.L., W.A.J.F.R.B. Pryor, and Medicine, *Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxyxynitrite, and carbon dioxide*. Free Radical Biology Medicine, 1998. **25**(4-5): p. 392-403 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00095-1).
26. Radi, R., et al., *Unraveling peroxyxynitrite formation in biological systems*. Free Radical Biology Medicine, 2001. **30**(5): p. 463-488 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00373-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00373-7).
27. Douki, T. and J.J.F.r.r. Cadet, *Peroxyxynitrite mediated oxidation of purine bases of nucleosides and isolated DNA*. Free radical research, 1996. **24**(5): p. 369-380 DOI: <https://doi.org/10.3109/10715769609088035>.
28. Koppal, T., et al., *Peroxyxynitrite-induced alterations in synaptosomal membrane proteins: insight into oxidative stress in Alzheimer's disease*. Journal of neurochemistry, 1999. **72**(1): p. 310-317 DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720310.x>.
29. Yan, X.-T., et al., *Evaluation of the antioxidant and anti-osteoporosis activities of chemical constituents of the fruits of Prunus mume*. Food Chemistry, 2014. **156**: p. 408-415 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.078>.
30. Prütz, W.A., et al., *Reactions of nitrogen dioxide in aqueous model systems: oxidation of tyrosine units in peptides and proteins*. Archives of Biochemistry Biophysics, 1985. **243**(1): p. 125-134 DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(85\)90780-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(85)90780-5).
31. Ďuračková, Z. and A. Gvozdjaková, *Oxidants, antioxidants and oxidative stress*, in *Mitochondrial medicine*. 2008, Springer. p. 19-54.
32. Meitzler, J.L., et al., *NADPH oxidases: a perspective on reactive oxygen species production in tumor biology*. Antioxidants redox signaling, 2014. **20**(17): p. 2873-2889 DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5603>.
33. Tung, Y.-T., S.-T.J.J.o.A. Chang, and F. Chemistry, *Inhibition of xanthine oxidase by Acacia confusa extracts and their phytochemicals*. Journal of agricultural food chemistry, 2010. **58**(2): p. 781-786 DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01131>.
34. Thomas, M., et al., *The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease*. Current drug targets, 2005. **6**(4): p. 453-474 DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450054021873>.
35. Sakouhi, L., et al., *Exogenous oxalic acid protects germinating chickpea seeds against cadmium injury*. Journal of Soil Science Plant Nutrition, 2022: p. 1-13 DOI: <https://doi.org/10.1007/s42729-021-00675-x>.
36. Ben Khedir, S., et al., *In vivo evaluation of the anti-inflammatory effect of Pistacia lentiscus fruit oil and its effects on oxidative stress*. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine, 2016. **2016** DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6108203>.
37. Zhu, L., et al., *Free radical as a double-edged sword in disease: Deriving strategic opportunities for nanotherapeutics*. Coordination Chemistry Reviews, 2023. **475**: p. 214875 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214875>.
38. Favier, A.J.L.a.c., *Le stress oxydant*. L'actualité chimique, 2003. **108**(10): p. 863-832.
39. Cadenas, E., K.J.J.F.r.b. Davies, and medicine, *Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging*. Free Radical Biology Medicine, 2000. **29**(3-4): p. 222-230 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00317-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00317-8).
40. Sutherland, B.M., L.C. Harber, and I.E.J.C.R. Kochevar, *Pyrimidine dimer formation and repair in human skin*. Cancer Research, 1980. **40**(9): p. 3181-3185.
41. Gardès-Albert, M., et al., *Espèces réactives de l'oxygène*. L'actualité chimique, 2003: p. 91.

42. Losada-Barreiro, S. and C.J.E.j.o.m.c. Bravo-Diaz, *Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017. **133**: p. 379-402 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.061>.
43. Buxton, G.V., et al., *Critical Review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ($\cdot OH/\cdot O^-$ in Aqueous Solution*. Journal of physical chemical reference data, 1988. **17**(2): p. 513-886 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.555805>.
44. McCord, J.M.J.T.A.j.o.m., *The evolution of free radicals and oxidative stress*. The American journal of medicine, 2000. **108**(8): p. 652-659 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00412-5).
45. Harman, D.J.S.o.A.K.E., *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. Science of Aging Knowledge Environment, 2002. **2002**(37): p. cp14-cp14 DOI: <https://doi.org/10.1126/sageke.2002.37.cp14>.
46. Halliwell, B.J.B.S.T., *Free radicals, proteins and DNA: oxidative damage versus redox regulation*. Biochemical Society Transactions, 1996. **24**(4): p. 1023-1027 DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0241023>.
47. Halliwell, B.J.F.r.r.c., *How to characterize a biological antioxidant*. Free radical research communications, 1990. **9**(1): p. 1-32 DOI: <https://doi.org/10.3109/10715769009148569>.
48. Dalle-Donne, I., et al., *Biomarkers of oxidative damage in human disease*. Clinical chemistry, 2006. **52**(4): p. 601-623 DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>.
49. Mayne, S.T.J.T.J.o.n., *Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research*. The Journal of Nutrition, 2003. **133**(3): p. 933S-940S DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.3.933S>.
50. Mohanty, J.G., et al., *A fluorimetric semi-microplate format assay of protein carbonyls in blood plasma*. Analytical biochemistry, 2010. **400**(2): p. 289-294 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.01.032>.
51. Nauseef, W.M.J.J.o.B.C., *Biological roles for the NOX family NADPH oxidases*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(25): p. 16961-16965 DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R700045200>.
52. Burger, D. and R.M.J.J.o.t.A.S.o.H. Touyz, *Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells*. Journal of the American Society of Hypertension, 2012. **6**(2): p. 85-99 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.11.003>.
53. Touyz, R.M.J.E.R.o.C.T., *Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension*. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2003. **1**(1): p. 91-106 DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.1.1.91>.
54. Sharma, N.J.B. and Medicine, *Free radicals, antioxidants and disease*. Biology Medicine, 2014. **6**(3): p. 1 DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/0974-8369.1000214>.
55. Kikuchi, S., et al., *Detection of N epsilon-(carboxymethyl) lysine (CML) and non-CML advanced glycation end-products in the anterior horn of amyotrophic lateral sclerosis spinal cord*. Amyotrophic lateral sclerosis other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases, 2002. **3**(2): p. 63-68 DOI: <https://doi.org/10.1080/146608202760196020>.
56. Dhalla, N.S., R.M. Temsah, and T.J.J.o.h. Netticadan, *Role of oxidative stress in cardiovascular diseases*. Journal of hypertension, 2000. **18**(6): p. 655-673.
57. Jenner, P.J.A.o.N.O.J.o.t.A.N.A. and t.C.N. Society, *Oxidative stress in Parkinson's disease*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association the Child Neurology Society, 2003. **53**(S3): p. S26-S38 DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.10483>.
58. Sayre, L.M., M.A. Smith, and G.J.C.m.c. Perry, *Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease*. Current medicinal chemistry, 2001. **8**(7): p. 721-738 DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867013372922>.
59. Cassagnes, L.-E., *Cycle redox quinone-quinone réductase 2 et conséquences sur la production d'espèces oxygénées réactives dans le contexte cellulaire*. 2015, Université Paul Sabatier-Toulouse III.
60. Williams, D.L.J.V.C.o.N.A.S.A.P., *Oxidative stress and the eye*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 2008. **38**(1): p. 179-192 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.10.006>.

61. Sosa, V., et al., *Oxidative stress and cancer: an overview*. Ageing research reviews, 2013. **12**(1): p. 376-390 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004>.
62. Uttara, B., et al., *Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options*. Current neuropharmacology, 2009. **7**(1): p. 65-74.
63. Finkel, T. and N.J.J.n. Holbrook, *Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing*. nature, 2000. **408**(6809): p. 239-247 DOI: <https://doi.org/10.1038/35041687>.
64. Kumagai, S., T. Jikimoto, and J.J.R.b.T.J.J.o.C.P. Saegusa, *Pathological roles of oxidative stress in autoimmune diseases*. Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology, 2003. **51**(2): p. 126-132.
65. Bickers, D.R. and M.J.J.o.i.d. Athar, *Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease*. Journal of investigative dermatology, 2006. **126**(12): p. 2565-2575 DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700340>.
66. Barnham, K.J., C.L. Masters, and A.I.J.N.r.D.d. Bush, *Neurodegenerative diseases and oxidative stress*. Nature reviews Drug discovery, 2004. **3**(3): p. 205-214 DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1330>.
67. Mariani, E., et al., *Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview*. Journal of Chromatography B, 2005. **827**(1): p. 65-75 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.04.023>.
68. Maritim, A., et al., *Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review*. Journal of biochemical molecular toxicology, 2003. **17**(1): p. 24-38 DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>.
69. Brieger, K., et al., *Reactive oxygen species: from health to disease*. Swiss medical weekly, 2012. **142**(3334): p. w13659-w13659 DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13659>.
70. Dalle-Donne, I., et al., *Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics*. Mass spectrometry reviews, 2005. **24**(1): p. 55-99 DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.20006>.
71. Pisoschi, A.M. and A.J.E.j.o.m.c. Pop, *The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015. **97**: p. 55-74 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
72. Ahn, M.-R., et al., *Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China*. Food Chemistry, 2007. **101**(4): p. 1383-1392 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.03.045>.
73. Matés, J.M., C. Pérez-Gómez, and I.N.J.C.b. De Castro, *Antioxidant enzymes and human diseases*. Clinical biochemistry, 1999. **32**(8): p. 595-603 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00075-2).
74. Droge, W.J.P.r., *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95 DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>.
75. Santos-Sánchez, N.F., et al., *Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism*. Antioxidants, 2019. **10**: p. 1-29.
76. Fridovich, I.J.O. and L.P.A.I. Approach, *Superoxide radical and superoxide dismutases*. Oxygen Living Processes: An Interdisciplinary Approach, 1981: p. 250-272 DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5890-2_13.
77. Ighodaro, O. and O.J.A.j.o.m. Akinloye, *First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid*. Alexandria journal of medicine, 2018. **54**(4): p. 287-293 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.
78. Toppo, S., et al., *Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily*. Antioxidants redox signaling, 2008. **10**(9): p. 1501-1514 DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2057>.
79. Horn, H.-D., *Glutathione reductase*, in *Methods of enzymatic analysis*. 1965, Elsevier. p. 875-879.
80. Schallreuter, K.U., J.M.J.J.o.P. Wood, and P.B. Biology, *Thioredoxin reductase—its role in epidermal redox status*. Journal of Photochemistry Photobiology B: Biology, 2001. **64**(2-3): p. 179-184 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(01\)00235-4](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(01)00235-4).

81. Chae, H.Z., et al., *Characterization of three isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in the presence of thioredoxin*. Diabetes research clinical practice, 1999. **45**(2-3): p. 101-112 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00037-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00037-6).
82. Shalaby, E. and A. Catala, *Antioxidants*. 2019: BoD–Books on Demand.
83. Koechlin-Ramonatxo, C.J.N.c.e.m., *Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires*. Nutrition clinique et métabolisme, 2006. **20**(4): p. 165-177 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.10.178>.
84. Hennebelle, T., S. Sahpaz, and F.J.P. Bailleul, *Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif*. Phytothérapie, 2004. **2**: p. 3-6 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10298-004-0003-8>.
85. Stahl, W. and H.J.M.a.o.m. Sies, *Antioxidant activity of carotenoids*. Molecular aspects of medicine, 2003. **24**(6): p. 345-351 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00030-X).
86. Battin, E.E., J.L.J.C.b. Brumaghim, and biophysics, *Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms*. Cell biochemistry biophysics, 2009. **55**(1): p. 1-23 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9054-7>.
87. Avila, D.S., et al., *Manganese in health and disease*. Interrelations between essential metal ions human diseases, 2013: p. 199-227 DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_7.
88. Bentinger, M., K. Brismar, and G.J.M. Dallner, *The antioxidant role of coenzyme Q*. Mitochondrion, 2007. **7**: p. S41-S50 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.02.006>.
89. Kandaswami, C., E.J.F.R.i.D.M.A.S.A.t.L.T. Middleton Jr, Clinical Correlations,, and A. Therapy, *Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids*. Free Radicals in Diagnostic Medicine: A Systems Approach to Laboratory Technology, Clinical Correlations, Antioxidant Therapy, 1994: p. 351-376 DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1833-4_25.
90. Abbas, G.M., et al., *A new antioxidant stilbene and other constituents from the stem bark of Morus nigra L*. Natural product research, 2014. **28**(13): p. 952-959 DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.900770>.
91. Parcheta, M., et al., *Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties*. Materials, 2021. **14**(8): p. 1984 DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14081984>.
92. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. Jama, 2007. **297**(8): p. 842-857 DOI: doi:10.1001/jama.297.8.842.
93. Scalbert, A., et al., *Dietary polyphenols and the prevention of diseases*. Critical reviews in food science nutrition, 2005. **45**(4): p. 287-306 DOI: <https://doi.org/10.1080/1040869059096>.
94. Spencer, J.P., et al., *Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research*. British Journal of Nutrition, 2008. **99**(1): p. 12-22 DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507798938>.
95. Rudrapal, M., et al., *Dietary polyphenols and their role in oxidative stress-induced human diseases: Insights into protective effects, antioxidant potentials and mechanism (s) of action*. Frontiers in pharmacology, 2022. **13**: p. 806470 DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470>.
96. Hano, C. and D.J.M. Tungmunnithum, *Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: Oxidative stress, aging and age-related diseases*. 2020, MDPI. p. 26.
97. Williams, R.J., et al., *Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?* Free Radical Biology Medicine, 2004. **36**(7): p. 838-849 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>.
98. Nürnberger, T., et al., *Innate immunity in plants and animals: striking similarities and obvious differences*. Immunological reviews, 2004. **198**(1): p. 249-266 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.0119.x>.
99. Kuc, J.J.A.r.o.p., *Phytoalexins, stress metabolism, and disease resistance in plants*. Annual review of phytopathology, 1995. **33**(1): p. 275-297 DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.py.33.090195.001423>.
100. Jeandet, P., et al., *Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance*. International journal of molecular sciences, 2013. **14**(7): p. 14136-14170 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140714136>.

101. Juan, M.E.I., et al., *Determination of dihydroresveratrol in rat plasma by HPLC*. Journal of agricultural food chemistry, 2010. **58**(12): p. 7472-7475 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf100836j>.
102. Xiao, K., et al., *Stilbenoids: Chemistry and bioactivities*. Studies in natural products chemistry, 2008. **34**: p. 453-646 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1572-5995\(08\)80032-4](https://doi.org/10.1016/S1572-5995(08)80032-4).
103. Likhtenshtein, G., *Stilbenes*. 2009: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
104. Van Leeuwen, C., et al., *Impact of clonal variability in Vitis vinifera Cabernet franc on grape composition, wine quality, leaf blade stilbene content, and downy mildew resistance*. Journal of agricultural food chemistry, 2013. **61**(1): p. 19-24 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf304687c>.
105. Adrian, M., et al., *Stilbene content of mature Vitis vinifera berries in response to UV-C elicitation*. Journal of agricultural food chemistry, 2000. **48**(12): p. 6103-6105 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0009910>.
106. Bechmann, L.P., et al., *Resveratrol amplifies profibrogenic effects of free fatty acids on human hepatic stellate cells*. Hepatology Research, 2009. **39**(6): p. 601-608 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00485.x>.
107. Zhang, L., et al., *Content changes of stilbene glucoside in Polygonum multiflorum Thunb.* Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica, 2010. **30**(7): p. 1481-1484.
108. Riviere, C., A.D. Pawlus, and J.-M.J.N.p.r. Merillon, *Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae*. Natural product reports, 2012. **29**(11): p. 1317-1333 DOI: <https://doi.org/10.1039/C2NP20049J>.
109. Yu, O. and J.M.J.T.P.J. Jez, *Nature's assembly line: biosynthesis of simple phenylpropanoids and polyketides*. The Plant Journal, 2008. **54**(4): p. 750-762 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03436.x>.
110. Yang, T., L. Fang, and F.J.P.o.P.D.N.C.t.H.R.C. Medina-Bolivar, *Production and biosynthesis of bioactive stilbenoids in hairy root cultures*. Production of Plant Derived Natural Compounds through Hairy Root Culture, 2017: p. 45-64 DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-69769-7_3.
111. Akinwumi, B.C., K.-A.M. Bordun, and H.D.J.I.j.o.m.s. Anderson, *Biological activities of stilbenoids*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(3): p. 792 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030792>.
112. Thandapilly, S.J., et al., *Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure*. American journal of hypertension, 2010. **23**(2): p. 192-196 DOI: <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.228>.
113. Li, X., et al., *Resveratrol lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via calcium-dependent endothelial NO production*. Clinical Experimental Hypertension, 2016. **38**(3): p. 287-293 DOI: <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1089882>.
114. Riche, D.M., et al., *Pterostilbene on metabolic parameters: a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial*. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine, 2014. **2014** DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/459165>.
115. Olas, B., et al., *Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin*. Thrombosis Research, 2002. **107**(3-4): p. 141-145 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(02\)00273-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00273-6).
116. Yu, Z., et al., *Pterostilbene protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppressing oxidative/nitrative stress and inflammatory response*. International immunopharmacology, 2017. **43**: p. 7-15 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.018>.
117. Hung, L.-M., et al., *Beneficial effects of astringinin, a resveratrol analogue, on the ischemia and reperfusion damage in rat heart*. Free Radical Biology Medicine, 2001. **30**(8): p. 877-883 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00474-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00474-9).
118. Um, J.-H., et al., *AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol*. Diabetes, 2010. **59**(3): p. 554-563 DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-0482>.
119. Bhatt, J.K., S. Thomas, and M.J.J.N.r. Nanjan, *Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus*. Nutrition research, 2012. **32**(7): p. 537-541 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.003>.

120. Gómez-Zorita, S., et al., *Pterostilbene improves glycaemic control in rats fed an obesogenic diet: involvement of skeletal muscle and liver*. Food function, 2015. **6**(6): p. 1968-1976 DOI: <https://doi.org/10.1039/C5FO00151J>.
121. Nemes-Nagy, E., et al., *Effect of a dietary supplement containing blueberry and sea buckthorn concentrate on antioxidant capacity in type 1 diabetic children*. Acta Physiologica Hungarica, 2008. **95**(4): p. 383-393 DOI: <https://doi.org/10.1556/aphysiol.95.2008.4.5>.
122. Ren, J., et al., *Resveratrol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury by upregulating expression of transcription factor Nrf2 and HO-1 in rats*. Neurochemical research, 2011. **36**: p. 2352-2362 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0561-8>.
123. Ma, X., et al., *Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia*. Neural regeneration research, 2013. **8**(22): p. 2050-2059 DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.22.004
124. Naik, B., A. Nirwane, and A.J.C.n. Majumdar, *Pterostilbene ameliorates intracerebroventricular streptozotocin induced memory decline in rats*. Cognitive neurodynamics, 2017. **11**: p. 35-49 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11571-016-9413-1>.
125. Ban, J.Y., et al., *Neuroprotective effect of oxyresveratrol from Smilacis chinae rhizome on amyloid β protein (25–35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical neurons*. Biological Pharmaceutical Bulletin, 2006. **29**(12): p. 2419-2424 DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.29.2419>.
126. Evans, H.M., P.R. Howe, and R.H.J.N. Wong, *Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial*. Nutrients, 2017. **9**(1): p. 27 DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9010027>.
127. Timmers, S., et al., *Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans*. Cell metabolism, 2011. **14**(5): p. 612-622 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002>.
128. Aguirre, L., et al., *Effects of pterostilbene in brown adipose tissue from obese rats*. Journal of physiology biochemistry, 2016. **73**: p. 457-464 DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0556-2>.
129. Nutakul, W., et al., *Inhibitory effects of resveratrol and pterostilbene on human colon cancer cells: a side-by-side comparison*. Journal of agricultural food chemistry, 2011. **59**(20): p. 10964-10970 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf202846b>.
130. Jayasooriya, R.G.P.T., et al., *Piceatannol inhibits MMP-9-dependent invasion of tumor necrosis factor- α -stimulated DU145 cells by suppressing the Akt-mediated nuclear factor- κ B pathway*. Oncology letters, 2013. **5**(1): p. 341-347 DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.968>.
131. Remsberg, C.M., et al., *Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and content analysis of gnetol in foodstuffs*. Phytotherapy research, 2015. **29**(8): p. 1168-1179 DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5363>.
132. Liu, Y., et al., *Synthetic resveratrol derivatives and their biological activities: A review*. Open Journal of Medicinal Chemistry, 2015. **5**(04): p. 97 DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/ojmc.2015.54006>.
133. King, R.E., et al., *Bioactivity of resveratrol*. Comprehensive reviews in food science food safety, 2006. **5**(3): p. 65-70 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2006.00001.x>.
134. Langcake, P. and R.J.P.P.P. Pryce, *The production of resveratrol by Vitis vinifera and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury*. Physiological Plant Pathology, 1976. **9**(1): p. 77-86 DOI: [https://doi.org/10.1016/0048-4059\(76\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0048-4059(76)90077-1).
135. Harikumar, K.B. and B.B.J.C.c. Aggarwal, *Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases*. Cell cycle, 2008. **7**(8): p. 1020-1035 DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.7.8.5740>.
136. Lorenz, P., et al., *Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells*. Nitric oxide, 2003. **9**(2): p. 64-76 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2003.09.005>.
137. Galindo Barreales, I., et al., *Comparative inhibitory activity of the stilbenes resveratrol and oxyresveratrol on African swine fever virus replication*. Departamento de Biotecnología, 2011 DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.antiviral.2011.04.013>.

138. Mongolsuk, S., A. Robertson, and R.J.J.o.t.C.S. Towers, 429. 2: 4: 3': 5'-Tetrahydroxystilbene from *Artocarpus lakoocha*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1957: p. 2231-2233 DOI: <https://doi.org/10.1039/JR9570002231>.
139. Panichakul, T., et al., Additive effect of a combination of *Artocarpus lakoocha* and *Glycyrrhiza glabra* extracts on tyrosinase inhibition in melanoma B16 cells. Pharmaceuticals, 2020. **13**(10): p. 310 DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13100310>.
140. Likhitwitayawuid, K., et al., Phenolics with antiviral activity from *Millettia erythrocalyx* and *Artocarpus lakoocha*. Natural product research, 2005. **19**(2): p. 177-182 DOI: <https://doi.org/10.1080/14786410410001704813>.
141. Haworth, R.D. and A. Whalley, *Alexander Robertson, 1896-1970*. 1971, The Royal Society London.
142. Poopyruchpong, N., et al., Some physico-chemical properties of 2, 4, 3', 5'-tetrahydroxystilbene. J. sci. soc. Thailand, 1978. **4**: p. 163-167.
143. Maneechai, S., et al., Flavonoid and stilbenoid production in callus cultures of *Artocarpus lakoocha*. Phytochemistry, 2012. **81**: p. 42-49 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.05.031>.
144. Likhitwitayawuid, K.J.M., *Oxyresveratrol: Sources, productions, biological activities, pharmacokinetics, and delivery systems*. Molecules, 2021. **26**(14): p. 4212 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26144212>.
145. Puntumchai, A., et al., *Lakoochins A and B, New Antimycobacterial Stilbene Derivatives from Artocarpus lakoocha*. Journal of natural products, 2004. **67**(3): p. 485-486 DOI: <https://doi.org/10.1021/np030429e>.
146. Sritularak, B., et al., *New 2-arylbenzofurans from the root bark of Artocarpus lakoocha*. Molecules, 2010. **15**(9): p. 6548-6558 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules15096548>.
147. Sritularak, B., W. De-eknamkul, and K.J.T.T.J.o.P.S. Likhitwitayawuid, *Tyrosinase inhibitors from Artocarpus lakoocha (สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสจากมะหาด)*. (The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998. **22**(4): p. 149-155 DOI: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol22/iss4/3>.
148. Likhitwitayawuid, K.J.C.S., *Stilbenes with tyrosinase inhibitory activity*. Current Science, 2008: p. 44-52 DOI: <https://www.jstor.org/stable/24102028>.
149. Chuanasa, T., et al., *Anti-herpes simplex virus (HSV-1) activity of oxyresveratrol derived from Thai medicinal plant: mechanism of action and therapeutic efficacy on cutaneous HSV-1 infection in mice*. Antiviral research, 2008. **80**(1): p. 62-70 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.05.002>.
150. Sasivimolphan, P., et al., *Inhibitory activity of oxyresveratrol on wild-type and drug-resistant varicella-zoster virus replication in vitro*. Antiviral research, 2009. **84**(1): p. 95-97 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.010>.
151. Lipipun, V., et al., *Topical cream-based oxyresveratrol in the treatment of cutaneous HSV-1 infection in mice*. Antiviral research, 2011. **91**(2): p. 154-160 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.05.013>.
152. Andrabi, S.A., et al., *Oxyresveratrol (trans-2, 3', 4, 5'-tetrahydroxystilbene) is neuroprotective and inhibits the apoptotic cell death in transient cerebral ischemia*. Brain research, 2004. **1017**(1-2): p. 98-107 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.038>.
153. Du, H., et al., *The effects of oxyresveratrol abrogates inflammation and oxidative stress in rat model of spinal cord injury*. Molecular medicine reports, 2018. **17**(3): p. 4067-4073 DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8294>.
154. Shah, A., et al., *Oxyresveratrol exerts ATF4-and Grp78-mediated neuroprotection against endoplasmic reticulum stress in experimental Parkinson's disease*. Nutritional Neuroscience, 2021. **24**(3): p. 181-196 DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1613764>.
155. Hu, X., et al., *Oxyresveratrol protects human lens epithelial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis by activation of Akt/HO-1 pathway*. Journal of Pharmacological Sciences, 2019. **139**(3): p. 166-173 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.01.003>.
156. Choi, H.Y., et al., *Oxyresveratrol abrogates oxidative stress by activating ERK-Nrf2 pathway in the liver*. Chemico-biological interactions, 2016. **245**: p. 110-121 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.06.024>.

157. Kim, K.M., et al., *Smilax China root extract detoxifies nicotine by reducing reactive oxygen species and inducing CYP2A6*. Journal of Food Science, 2014. **79**(10): p. H2132-H2139 DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12595>.
158. Aziz, R.S., et al., *Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer via downregulation of IL-6, TNF- α , NF- κ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels*. Biomedicine & pharmacotherapy, 2019. **110**: p. 554-560 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.002>.
159. Ashraf, M.I., M. Shahzad, and A.J.C. Shabbir, *Oxyresveratrol ameliorates allergic airway inflammation via attenuation of IL-4, IL-5, and IL-13 expression levels*. Cytokine, 2015. **76**(2): p. 375-381 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.09.013>.
160. Wei, J., et al., *Oxyresveratrol is a phytoestrogen exerting anti-inflammatory effects through NF- κ B and estrogen receptor signaling*. Inflammation, 2017. **40**: p. 1285-1296 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0572-y>.
161. Hankittichai, P., et al., *Oxyresveratrol inhibits IL-1 β -induced inflammation via suppressing AKT and ERK1/2 activation in human microglia, HMC3*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(17): p. 6054 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176054>.
162. Likhitwitayawuid, K., et al., *Chemical transformations of oxyresveratrol (trans-2, 4, 3', 5'-tetrahydroxystilbene) into a potent tyrosinase inhibitor and a strong cytotoxic agent*. Bioorganic medicinal chemistry letters, 2006. **16**(21): p. 5650-5653 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.018>.
163. Fang, S.-C., et al., *Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of Artocarpus heterophyllus*. Journal of agricultural and food chemistry, 2008. **56**(12): p. 4463-4468 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf800444g>.
164. Lee, H., et al., *Oxyresveratrol suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages*. Human & Experimental Toxicology, 2015. **34**(8): p. 808-818 DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327114559989>.
165. Zheng, Z.-P., et al., *Tyrosinase inhibitory constituents from the roots of Morus nigra: A structure– activity relationship study*. Journal of agricultural and food chemistry, 2010. **58**(9): p. 5368-5373 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf1003607>.
166. Xu, L., et al., *Advances in the study of oxyresveratrol*. International Journal of Pharmacology, 2014. **10**(1): p. 44-54.
167. Chatsumpun, M., et al., *Oxyresveratrol protects against DNA damage induced by photosensitized riboflavin*. Natural product communications, 2011. **6**(1): p. 1934578X1100600110 DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X1100600110>.

Chapitre II
Méthodes de calculs

II.1.Introduction

Les méthodes quantiques, qui utilisent les principes de la mécanique quantique pour analyser et prédire le comportement des molécules, ont progressivement transformé la recherche chimique. Leur capacité à fournir des détails précis sur les interactions et les propriétés physico-chimiques au niveau moléculaire en fait des outils indispensables pour comprendre en profondeur les processus chimiques[1]. Au fil des années, l'amélioration continue du matériel informatique et des logiciels a permis d'accroître la précision et la fiabilité de ces méthodes. Aujourd'hui, elles ne se contentent plus de simuler des réactions chimiques, mais contribuent également à résoudre des énigmes expérimentales, offrant des explications pour des phénomènes qui étaient jusqu'alors controversés ou mal compris.

L'intégration de ces méthodes quantiques dans la recherche chimique a également rendu possible l'étude de systèmes moléculaires de plus en plus grands, ce qui était auparavant limité par des contraintes de coût et de capacité de calcul. La baisse des coûts informatiques et l'optimisation des algorithmes ont ouvert la porte à des études exhaustives sur des molécules complexes à un coût raisonnable. Cela a particulièrement révolutionné des domaines comme celui de l'activité antioxydante, où comprendre les processus moléculaires sous-jacents est crucial pour développer de nouveaux antioxydants plus efficaces et plus sûrs.

Les recherches dans ce domaine bénéficient grandement des simulations théoriques qui peuvent modéliser des interactions moléculaires sans nécessiter d'expérimentations coûteuses et parfois non réalisables en laboratoire. De nombreuses études sur l'activité antioxydante ont été menées en utilisant principalement ou exclusivement des approches théoriques, ce qui démontre la puissance et la flexibilité de ces méthodes quantiques dans la compréhension et le développement de solutions aux défis chimiques contemporains.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) constitue une innovation majeure en chimie quantique. Elle utilise la densité électronique pour évaluer et prédire les propriétés moléculaires, à la place des fonctions d'onde employées par les méthodes plus anciennes. La densité électronique, qui indique la probabilité de présence d'un électron dans un espace spécifique, offre une compréhension plus concrète des interactions électroniques dans les molécules. Un des atouts majeurs de la DFT réside dans son aptitude

à déterminer l'énergie totale d'une molécule directement à partir de cette densité, simplifiant ainsi les calculs pour des structures complexes.

Pour affiner ces calculs, la DFT utilise des approximations telles que l'approximation de la densité locale (LDA) et l'approximation du gradient généralisé (GGA). Ces méthodes cherchent à approcher l'énergie de corrélation-échange, qui représente l'énergie résultant des interactions entre les électrons. L'approximation LDA considère la densité électronique comme uniforme à l'échelle locale, tandis que GGA prend en compte les variations du gradient de la densité électronique, permettant ainsi une estimation plus précise de l'énergie dans des systèmes moléculaires variés. Ces avancées méthodologiques font de la DFT un outil puissant pour les chercheurs en chimie et physique, leur permettant d'explorer avec précision et efficacité les propriétés fondamentales des molécules et des matériaux.

Dans cette étude, nous explorons en détail l'efficacité des méthodes qui s'appuient sur la DFT pour évaluer et prédire les propriétés importantes des antioxydants. Nous examinons également leur capacité à décrire les mécanismes réactionnels impliqués dans la neutralisation des radicaux libres présents dans les composés chimiques des aliments. Cette analyse met en lumière la précision de la DFT dans la modélisation des interactions moléculaires et dans la prédiction de la réactivité chimique, ce qui est crucial pour comprendre comment les antioxydants protègent les organismes vivants contre les dommages oxydatifs.

II.2. Détails des calculs et modèles des équations

II.2.1. Les descripteurs de la DFT Conceptuelle

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) conceptuelle fournit de nombreux indices de réactivité aux chimistes qui peuvent être utilisés avec succès pour décrire et prédire la réactivité chimique [2, 3]. Descripteurs globaux tels que le potentiel chimique (μ), dureté chimique (η), et l'indice d'électrophilicité (ω) [4-6] sont maintenant largement utilisés.

Le potentiel chimique électronique est la tendance des électrons pour échapper à l'état d'équilibre d'un atome ou d'une molécule et la dureté exprime la résistance d'un système moléculaire à changer son nombre d'électrons. Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale (η) peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} [7, 8] :

$$\mu = (\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO})/2 \quad (1)$$

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (2)$$

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge [9-11] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

La fraction des électrons transférés (ΔN) du nucléophile (Nu) à l'électrophile (E) peut être estimée selon Pearson et ses collègues [8] :

$$\Delta N = \frac{\mu_{Nu} - \mu_E}{2(\eta_{Nu} + \eta_E)} \quad (4)$$

Un système peut avoir un certain pouvoir électrophile global, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels le constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local. Les descripteurs de réactivité locale f (r) renseignent sur la propension d'un système à déformer sa densité électronique sous l'effet d'un changement du nombre d'électrons du système. La fonction de Fukui permet de comparer la réactivité de différents sites appartenant à un même système.

La forme condensée des fonctions de Fukui correspondant au site k dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [12] :

- pour une attaque nucléophile

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \quad (5)$$

- pour une attaque électrophile

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \quad (6)$$

Où :

$q_k(N)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N + 1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N - 1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

L'électrophilicité globale est une propriété extrinsèque du système, dans le sens où elle peut être dérivée des contributions semi-locales condensées aux atomes [13, 14].

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (7)$$

Où f_k^+ est la fonction de Fukui électrophile (c'est-à-dire, la fonction de Fukui pour l'attaque nucléophile) au centre atomique k [8, 15]. L'électrophilicité des fragments peut être facilement obtenue en utilisant la propriété extensive décrite dans l'équation (5). Il en résulte :

$$\omega(\text{Fragment}) = \omega_F = \omega \sum_{k \in F} f_k^+ \quad (8)$$

L'indice de nucléophilicité globale défini par [16] :

$$N = \varepsilon_{HOMO}(Nu) - \varepsilon_{HOMO}(TCE) \quad (9)$$

Où $\varepsilon_{HOMO}(Nu)$ est la nucléophilicité globale du donneur d'électrons Nu, représentée par l'énergie d'un électron de l'état HOMO, et $\varepsilon_{HOMO}(TCE)$ est la nucléophilicité globale du tétracyanoéthylène, utilisé comme référence [17, 18]. L'indice de nucléophilicité (relatif) N peut être régionalisé de manière pratique en utilisant la fonction de Fukui nucléophile, f_k^- comme suit :

$$N_k = N f_k^- \quad (10)$$

En utilisant une procédure similaire à celle menant à la définition de l'électrophilicité de groupe dans l'équation (3), la nucléophilicité des fragments peut être facilement obtenue comme suit :

$$N(\text{Fragment}) = N_F = N \sum_{k \in F} f_k^- \quad (11)$$

Où F = diène (D) ou le diénophile (Dp).

Une réaction de Diels Alder intramoléculaire DAIM est une réaction de Diels Alder dans laquelle le Diène « D » et le Dienophile « Dp » appartiennent à la même molécule. Puisqu'on a une seule molécule qui contient à la fois les deux fragments Diène D et Dienophile Dp, il est difficile de déterminer la réactivité (caractère électrophile et nucléophile) de chaque fragment. Ce problème peut être résolu en utilisant une technique de fragmentation convenable (voir Figure II.1).

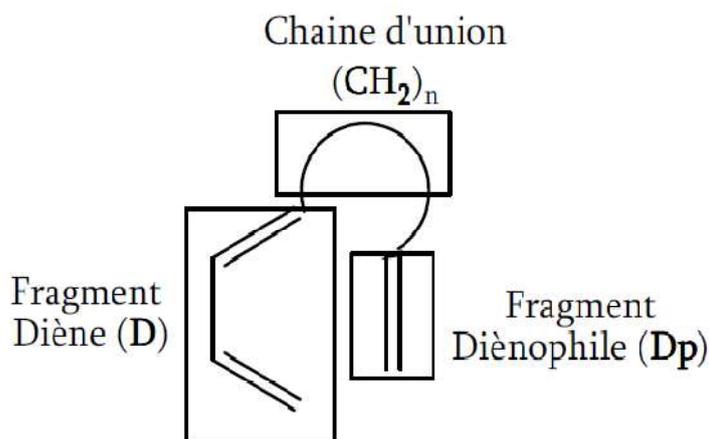


Figure II. 1. Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union.

Il y a trois régions sur la schéma, le fragment diène D, le fragment diénophile Dp et la chaîne d'union $(CH_2)_n$ qui relie le diène et le diénophile.

L'indice de transférabilité T_Ω [19] décrite dans l'équation (12) représente le degré (le pourcentage) d'électrophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp.

$$T_{\Omega} = \omega_F / \omega \quad (12)$$

De même, l'indice de transférabilité T_N [19] qualifié dans l'équation (13) représente le degré (le pourcentage) de nucléophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp.

$$T_N = N_F / N \quad (13)$$

Ces indices nous permettent de connaître le pourcentage du caractère électrophile ou nucléophile d'un fragment dans une molécule.

Le changement d'énergie libre de Gibbs de la réaction (ΔG_R) a été calculé en utilisant respectivement l'équation (14).

$$\Delta G_R = \sum G(\text{Products}) - \sum G(\text{Reactives}) \quad (14)$$

Pour une meilleure compréhension des processus chimiques, les descripteurs conceptuels de la DFT [20] ont déjà été testés avec succès sur plusieurs cycloadditions[21-23], et spécifiquement sur la réaction de Diels-Alder[24]. Par exemple, le descripteur dual a été utilisé pour rationaliser la régio- et la stéréo-sélectivité des réactions de Diels-Alder intermoléculaires. Ainsi, on peut s'attendre à ce qu'un tel descripteur offre une perspective utile sur leurs homologues intramoléculaires. Le descripteur Dual, $\Delta f(r)$, est défini soit en termes de la variation de la dureté chimique (η) [25] par rapport au potentiel externe, soit en termes de la variation de la fonction de Fukui $f(r)$ [26] avec les changements dans le nombre total d'électrons :

$$\Delta f(r) = \left(\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right)_{v(r)} \quad (15)$$

En utilisant l'approximation de différence finie bien connue, le descripteur dual ($\Delta f(r)$) peut être écrit comme la différence entre les fonctions de Fukui nucléophiles et électrophiles et approximée par la différence entre la densité du LUMO et de l'HOMO.

$$\Delta f(r) = f^+(r) - f^-(r) = \rho_{LUMO}(r) - \rho_{HOMO}(r) \quad (16)$$

II.3. Descripteur de propriété antioxydante

II.3.1. Termes énergétiques de fragmentation BDE(E0)

L'activité des antioxydants est évaluée à partir de l'énergie nécessaire pour la rupture homolytique intramoléculaire des liaisons O-H dans les molécules étudiées. Cette procédure peut être mise en œuvre dans le code ADF en suivant ces étapes : réaliser un calcul DFT pour chacun des fragments de la molécule, soit le radical ArO et l'atome H, présents dans tous les sites. Les interactions intermoléculaires sont décomposées en

différents termes énergétiques et l'énergie de dissociation de la liaison est déterminée selon la formule suivante :

$$BDE(E0) = E_{elect} + E_{Pauli} + E_{orb} = E_{elect} + E_{Pauli + orb} \quad (17)$$

E_{elect} : L'énergie électrostatique sert à évaluer l'interaction électrostatique entre deux fragments. Cette énergie comprend une partie déstabilisante, résultant de la répulsion entre les nuages électroniques et les noyaux des deux fragments, ainsi qu'une partie stabilisante, provenant de l'attraction entre le nuage électronique de l'un des fragments et le noyau de l'autre.

E_{Pauli} : L'énergie de Pauli représente un élément déstabilisant qui découle des interactions répulsives entre les fragments. Cette situation est due à l'impossibilité pour deux électrons de même spin d'occuper simultanément la même zone spatiale.

E_{orb} : Dans le contexte de l'approximation mono-électronique, l'interaction orbitaire se définit par la somme des interactions qui stabilisent, impliquant deux électrons et deux orbitales.

Les contributions de l'énergie de (E_{Pauli}) et de l'interaction orbitaire (E_{orb}) sont souvent combinées sous le terme ($E_{Pauli + orb}$) [27].

II.3.2. Analyse de la fragmentation homolytique par la méthode ETS-NOCV des liaisons O-H

L'introduction des orbitales naturelles de valence chimique (NOCV) a été réalisée pour la première fois en 2007 [28]. Cette méthode se concentre sur quelques orbitales localisées au niveau de la région de liaison pour une description plus précise de la liaison. En association avec l'ETS, l'approche NOCV permet d'utiliser un schéma de décomposition énergétique [29]. Elle a été appliquée avec succès pour expliquer la nature des liaisons chimiques et des réactions [30]. La combinaison ETS-NOCV constitue un outil efficace pour analyser les liaisons chimiques, en évaluant les contributions à la densité électronique issues de différents composants, tels que les liaisons σ , π ou δ . Cette méthode est employée dans de nombreuses recherches [31]. L'énergie d'interaction entre les fragments est décomposée en trois termes principaux:

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{elsta} + \Delta E_{Pauli} + \Delta E_{orb} \quad (18)$$

Les deux termes, ΔE_{elsta} et ΔE_{Pauli} , ont la même signification que celle mentionnée dans Equation (17). Quant au terme ΔE_{orb} , il représente des interactions stabilisatrices entre les orbitales remplies d'un fragment et celles vacantes d'un autre fragment. En associant

l'ETS avec la méthode NOCV, la matrice de déformation peut être exprimée comme la somme des paires de vecteurs propres (ψ_{-k} , ψ_k), où chaque vecteur propre est associé à l'un des deux fragments en interaction. Les valeurs propres correspondantes, $-v_k$ et v_k , qui présentent la même grandeur mais des signes opposés, illustrent la quantité de densité électronique transférée. Selon l'équation suivante, la matrice de déformation de la densité électronique se déchiffre ainsi :

$$\Delta\rho(r) = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [-\psi_{-k}^2(r) + \psi_k^2(r)] = \sum_{k=1}^{M/2} \Delta\rho_k(r) \quad (19)$$

Où M est le nombre de fonctions propres. Le terme d'interaction orbitale ΔE_{Pauli} dans Equation (18) peut être exprimé en termes de NOCV comme :

$$\Delta E_{\text{orb}} = \sum_k \Delta E_{\text{orb}}(k) = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [-F_{-K}^{TS} + F_K^{TS}] \quad (20)$$

Où $-F_{-K}^{TS}$ et F_K^{TS} sont les éléments de matrice diagonaux de Kohn – Sham définis sur le NOCV avec des valeurs propres $-v_k$ et v_k respective.

II.3.3. Descripteur des mécanismes de la propriété antioxydante

Comme indiqué dans la littérature [32-35], les antioxydants phénoliques (ArOH) jouent un rôle protecteur dans le processus d'oxydation selon trois mécanismes possibles très bien connu (voir Figure II.2)

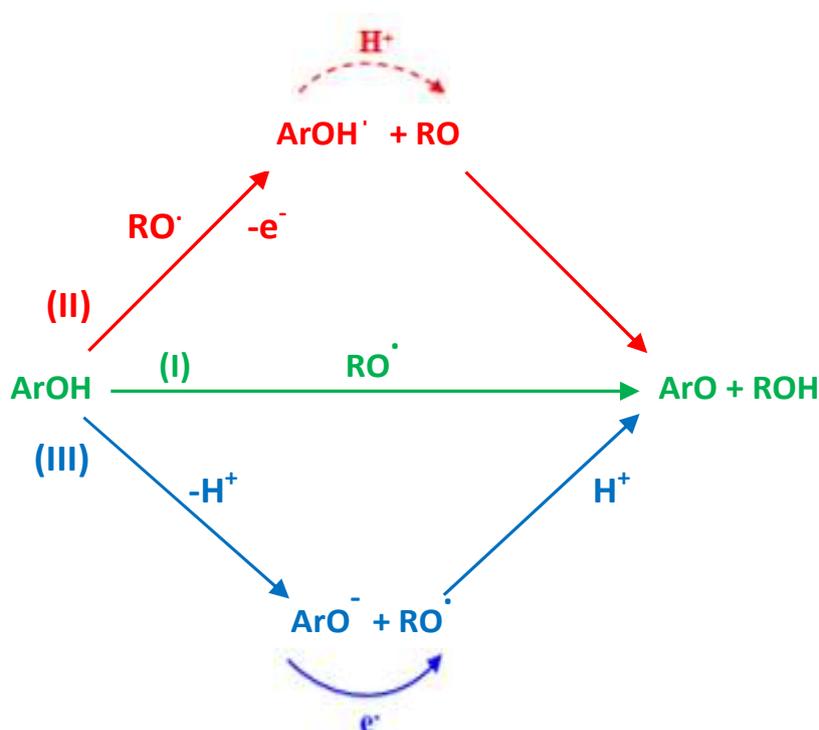


Figure II. 2. Schéma illustrant les mécanismes (I) HAT, (II) SET-PT et (III) SPLET.

(I) Le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) s'effectue en une seule étape, où l'antioxydant cède directement un atome d'hydrogène au radical [36]. (II) Le transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT) se réalise en deux phases : d'abord, un électron est transféré de l'antioxydant au radical libre, formant un radical cationique, puis un proton est transféré du cation radical à l'anion. (III) La perte séquentielle de proton suivie du transfert d'électron (SPLET) se compose de deux étapes : la déprotonation de l'antioxydant, menant à la formation d'un anion, suivie du transfert d'un électron au radical libre. Des mesures thermochimiques telles que les enthalpies de dissociation des liaisons (BDE), les potentiels d'ionisation adiabatiques (IP), les enthalpies de dissociation des protons (PDE), les affinités protoniques (PA) et les enthalpies de transfert d'électron (ETE) sont utilisées pour évaluer ces processus. Les processus (SET-PT) et (SPLET) reposent sur la capacité de la molécule antioxydante à céder un électron et sont difficiles à différencier[37]. Ces trois processus sont en compétition les uns avec les autres [38].

BDE, IP, PDE, PA et ETE ont été calculé à 298.15K suivant les paramètres appliqués et en utilisant les expressions suivantes [39]:

$$BDE = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{ArOH}) \quad (21)$$

$$IP = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(e^-) - H(\text{ArOH}) \quad (22)$$

$$PDE = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}^{\bullet+}) \quad (23)$$

$$PA = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}) \quad (24)$$

$$ETE = H(\text{ArO}^\bullet) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-) \quad (25)$$

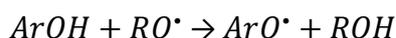
Les valeurs respectives des enthalpies $H(\text{H}^+)$ et $H(e^-)$ dans l'eau sont 1.48 et 0.75 Kcal/mol [40]. Les valeurs $H(\text{H}^+)$, $H(e^-)$ et $H(\text{H}^\bullet)$ dans le DMSO ont été calculées respectivement: 1,19, -20,07 et -266,49 kcal/mol [41].

Les enthalpies des réactions (I) HAT ; (II) SET-PT et (III) SPLET ont été calculées dans le solvant DMSO et eau à 298.15K.

II.3.4. Influence des radicaux libres sur le mécanisme antioxydant

Les processus de capture des radicaux par les antioxydants sont fortement dépendants des propriétés des radicaux interceptés. L'enthalpie de réaction est une mesure qui peut aider à clarifier ces mécanismes. Une méthode directe pour calculer le ΔH d'une réaction est d'utiliser la relation thermodynamique de base, qui consiste à soustraire l'enthalpie des réactifs de celle des produits. Si la réaction libère de la chaleur (exothermique), cela indique que le radical formé est plus stable que le radical initial,

suggérant ainsi que la voie réactionnelle est favorable. En revanche, si la réaction absorbe de la chaleur (endothermique), la voie réactionnelle est considérée comme non favorable, puisque le radical formé est moins stable que l'original [42]. Les équations 21-25 ne dépendent pas du type de radical qui interagit avec le polyhydroxy phénol. Pour étudier l'effet de radicaux libres spécifiques sur un mécanisme antioxydant, il est nécessaire d'introduire la particule réactive RO^\bullet . Dans cette étude, cette particule représente les radicaux anions superoxyde, hydroxyle et méthyle peroxyde. Dans le mécanisme HAT, un atome d'hydrogène est transféré du composé phénolique vers le radical libre.

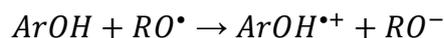


Pour le mécanisme de transfert d'hydrogène atomique (HAT), l'enthalpie de dissociation de liaison, notée ΔH_{BDE} , peut être estimée à l'aide de l'équation ci-après :

$$\Delta H_{BDE} = H(ArO^\bullet) + H(ROH) - H(ArOH) - H(RO^\bullet) \quad (26)$$

Dans ce contexte, les valeurs $H(ArO^\bullet)$, $H(ROH)$, $H(ArOH)$ et $H(RO^\bullet)$ représentent respectivement les enthalpies du radical phénolique, de la molécule obtenue après l'abstraction d'un atome d'hydrogène du composé phénolique, du composé phénolique de départ et des espèces radicalaires libres. Des valeurs plus faibles de ΔH_{BDE} indiquent une plus grande capacité du composé phénolique à donner un atome d'hydrogène aux espèces RO^\bullet .

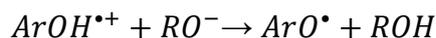
La première étape du mécanisme SET-PT consiste en le transfert d'un électron du composé phénolique vers les espèces radicalaires libres, aboutissant à la formation du cation radical phénolique $ArOH^{\bullet+}$ et de l'anion correspondant.



Pour la première étape du mécanisme SET-PT peut être calculé de la manière suivante :

$$\Delta H_{IP} = H(ArOH^{\bullet+}) + H(RO^-) - H(ArOH) - H(RO^\bullet) \quad (27)$$

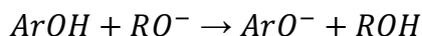
Où, $H(ArOH^{\bullet+})$ et RO^- représentent respectivement les enthalpies du cation radical du composé phénolique initial et de l'anion généré à partir du radical libre initial. La deuxième étape de ce mécanisme consiste en la déprotonation de $ArOH^{\bullet+}$ par O^- .



ΔH_{PDE} peut être calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\Delta H_{PDE} = H(ArO^\bullet) + H(ROH) - H(ArOH^{\bullet+}) - H(RO^-) \quad (28)$$

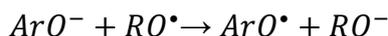
La phase initiale du processus SPLET implique la déprotonation du composé phénolique par RO^- ou par une autre base. Cette réaction conduit à la création de l'anion phénoxyde ArO^- .



ΔH_{PA} peut être calculé comme suit :

$$\Delta H_{PA} = H(ArO^-) + H(ROH) - H(ArOH) - H(RO^-) \quad (29)$$

Dans l'étape suivante, un électron est transféré de ArO^- vers RO^\bullet :



ΔH_{ETE} peut être déterminé par l'équation :

$$\Delta H_{ETE} = H(ArO^\bullet) + H(RO^-) - H(ArO^-) - H(RO^\bullet) \quad (30)$$

Où : $H(RO^\bullet)$, (ROH) , et $H(RO^-)$ représentent les enthalpies des espèces apparues des radicaux : hydroxyl HO^\bullet , peroxy (HOO^\bullet), méthoxyl (CH_3O^\bullet), méthyl peroxy (CH_3OO^\bullet), nitric oxide (NO^\bullet), nitrogen dioxide (NO_2^\bullet).

II.3.5. Propriétés électroniques

On peut obtenir des informations supplémentaires sur l'activité antioxydante en analysant les énergies des orbitales frontières. Les molécules avec une énergie HOMO faible ont une capacité réduite à donner des électrons. À l'inverse, une molécule peut être un donneur potentiel d'électrons si son énergie HOMO est élevée [43, 44]. L'écart d'énergie entre le HOMO et le LUMO, appelé $E_{(gap)}$, représente la différence d'énergie absolue entre ces orbitales moléculaires, ce qui reflète la réactivité des composés. Cette réactivité augmente à mesure que l'écart d'énergie diminue [45]. En comparant les composés étudiés, il est plus facile de déplacer les électrons de HOMO au LUMO, si l'écart d'énergie est plus petit. Les valeurs les plus basses de $E_{(gap)}$ montrent ainsi une réactivité maximale des composés. Aussi le transfert de charges, les charges atomiques de Hirshfeld, et Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) en disent beaucoup sur la réactivité d'une molécule.

II.3.6. Analyse Atoms In Molecules (AIM)

De nombreuses techniques DFT sont disponibles pour analyser les caractéristiques des liaisons chimiques. Parmi elles, l'analyse Atoms In Molecules (AIM) se distingue. Cette approche permet de calculer plusieurs caractéristiques aux points critiques de liaison (BCP) ou aux points critiques d'anneau (RCP), incluant la densité électronique $\rho(r)$, la densité de Laplacien $\nabla^2\rho(r)$, la densité d'énergie potentielle $V(r)$, la densité d'énergie cinétique $G(r)$, et l'énergie totale des électrons $H(r)$. Ces descripteurs sont utilisés comme critères pour évaluer les variations de la densité de charge et les propriétés de liaison des

composés étudiés. La méthode AIM de Bader offre une analyse topologique des liaisons chimiques d'une molécule [46]. La présence d'un point critique dans l'analyse AIM permet de caractériser une liaison chimique. La densité électronique à ce point critique révèle des informations sur les propriétés d'une liaison. La technique AIM est également précieuse pour étudier les caractéristiques de délocalisation des électrons π d'une structure à partir des paramètres de densité électronique mesurés au RCP [47]. Une analyse topologique a été effectuée en utilisant le fichier t21 d'ADF, avec les outils DGrid et ADF [48].

Références

1. Galano, A., et al., *Food antioxidants: chemical insights at the molecular level*. Annual review of food science technology, 2016. 7: p. 335-352 DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033206>.
2. Chermette, H.J.J.o.c.c., *Chemical reactivity indexes in density functional theory*. Journal of Computational Chemistry, 1999. 20(1): p. 129-154 DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1%3C129::AID-JCC13%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1%3C129::AID-JCC13%3E3.0.CO;2-A).
3. Padmanabhan, J., et al., *Effect of solvation on the condensed Fukui function and the generalized philicity index*. Chemical physics letters, 2004. 383(1-2): p. 122-128 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.11.013>.
4. Mondal, P., K.K. Hazarika, and R.C.J.P. Deka, *Reactivity of α , β -unsaturated carbonyl compounds towards nucleophilic addition reaction: a local hard-soft acid-base approach*. PhysChemComm, 2003. 6(6): p. 24-27 DOI: <https://doi.org/10.1039/B301675G>.
5. Geerlings, P., F. De Proft, and W.J.C.r. Langenaeker, *Conceptual density functional theory*. Chemical Reviews, 2003. 103(5): p. 1793-1874 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
6. Chattaraj, P.K. and R.G.J.C.h. Parr, *Density functional theory of chemical hardness*. Chemical hardness, 2005: p. 11-25 DOI: <https://doi.org/10.1007/BFb0036797>.
7. Parr, R.G. and Y. Weitao, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. 1989: Oxford University Press.
8. Parr, R.G. and R.G.J.J.o.t.A.c.s. Pearson, *Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity*. Journal of the American Chemical Society, 1983. 105(26): p. 7512-7516 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.
9. Parr, R.G., L.v. Szentpály, and S.J.J.o.t.A.C.S. Liu, *Electrophilicity index*. Journal of the American Chemical Society, 1999. 121(9): p. 1922-1924 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
10. Pérez, P., et al., *Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions*. Tetrahedron, 2003. 59(17): p. 3117-3125 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0).
11. Domingo, L.R., et al., *Density functional theory study for the cycloaddition of 1, 3-butadienes with dimethyl acetylenedicarboxylate. Polar stepwise vs concerted mechanisms*. The Journal of Physical Chemistry A, 2002. 106(6): p. 952-961 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp012603i>.
12. Yang, W. and W.J.J.J.o.t.A.C.S. Mortier, *The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines*. Journal of the American Chemical Society, 1986. 108(19): p. 5708-5711 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00279a008>.
13. Domingo, L.R., et al., *Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on Diels-Alder reactions*. The Journal of Physical Chemistry A, 2002. 106(29): p. 6871-6875 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp020715j>.
14. Chakraborty, D. and P.K.J.C.S. Chattaraj, *Conceptual density functional theory based electronic structure principles*. Chemical Science, 2021. 12(18): p. 6264-6279 DOI: <https://doi.org/10.1039/D0SC07017C>.
15. Parr, R.G., *Density functional theory*, in *Electron Distributions and the Chemical Bond*. 1982, Springer. p. 95-100.

16. Domingo, L.R., E. Chamorro, and P.J.T.J.o.o.c. Pérez, *Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study*. The Journal of Organic Chemistry, 2008. **73**(12): p. 4615-4624 DOI: <https://doi.org/10.1021/jo800572a>.
17. Contreras, R.R., et al., *A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules*. Chemical physics letters, 1999. **304**(5-6): p. 405-413 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00325-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00325-5).
18. Contreras, R., et al., *A theoretical study on the relationship between nucleophilicity and ionization potentials in solution phase*. The Journal of Physical Chemistry A, 2003. **107**(29): p. 5588-5593 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp0302865>.
19. Soto-Delgado, J., et al., *A DFT Study of the Regioselectivity in Intramolecular Diels-Alder Reactions with Formation of a Tricyclodecane Skeleton*. Letters in Organic Chemistry, 2011. **8**(2): p. 125-131 DOI: <https://doi.org/10.2174/157017811794697494>.
20. Damoun, S., et al., *Local softness as a regioselectivity indicator in [4+ 2] cycloaddition reactions*. The Journal of Physical Chemistry A, 1997. **101**(5): p. 886-893 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp9611840>.
21. Nguyen, L.T., et al., *Theoretical study of [2+ 1] cycloaddition of CO and CS to acetylenes forming cyclopropenones and cyclopropenethiones*. The Journal of Organic Chemistry, 2001. **66**(12): p. 4316-4326 DOI: <https://doi.org/10.1021/jo015584h>.
22. Morell, C., et al., *Characterization of the chemical behavior of the low excited states through a local chemical potential*. Journal of Chemical Theory Computation, 2009. **5**(9): p. 2274-2283 DOI: <https://doi.org/10.1021/ct900248a>.
23. Geerlings, P. and F.J.I.J.o.Q.C. De Proft, *HSAB principle: Applications of its global and local forms in organic chemistry*. International Journal of Quantum Chemistry, 2000. **80**(2): p. 227-235 DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-461X\(2000\)80:2%3C227::AID-QUA17%3E3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1097-461X(2000)80:2%3C227::AID-QUA17%3E3.0.CO;2-N).
24. Morell, C., et al., *Rationalization of Diels–Alder reactions through the use of the dual reactivity descriptor $\Delta f(r)$* . Physical Chemistry Chemical Physics, 2008. **10**(48): p. 7239-7246 DOI: <https://doi.org/10.1039/B810343G>.
25. Pearson, R.G.J.J.o.C.E., *Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles*. Journal of Chemical Education, 1968. **45**(9): p. 581 DOI: <https://doi.org/10.1021/ed045p581>.
26. Parr, R.G. and W.J.J.o.t.A.C.S. Yang, *Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity*. Journal of the American Chemical Society, 1984. **106**(14): p. 4049-4050 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
27. Ounissi, A., et al., *Theoretical investigation on structural and physicochemical properties of some ionic liquids*. Computational Theoretical Chemistry, 2016. **1092**: p. 68-73 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.08.007>.
28. Mitoraj, M. and A.J.J.o.m.m. Michalak, *Natural orbitals for chemical valence as descriptors of chemical bonding in transition metal complexes*. Journal of molecular modeling, 2007. **13**: p. 347-355 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-006-0149-4>.
29. Mitoraj, M.P., et al., *A combined charge and energy decomposition scheme for bond analysis*. Journal of Chemical Theory Computation, 2009. **5**(4): p. 962-975 DOI: <https://doi.org/10.1021/ct800503d>.
30. Mitoraj, M.P., et al., *Applications of the ETS-NOCV method in descriptions of chemical reactions*. Journal of molecular modeling, 2011. **17**: p. 2337-2352 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-011-1023-6>.

31. Menacer, R., et al., *Electronic structure and bonding of the dinuclear metal M₂(CO)₁₀ decacarbonyls: applications of natural orbitals for chemical valence*. Journal of molecular modeling, 2017. **23**: p. 1-7 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3523-5>.
32. Zhang, H.Y., Y.M. Sun, and X.L.J.C.A.E.J. Wang, *Substituent Effects on O–H Bond Dissociation Enthalpies and Ionization Potentials of Catechols: A DFT Study and Its Implications in the Rational Design of Phenolic Antioxidants and Elucidation of Structure–Activity Relationships for Flavonoid Antioxidants*. Chemistry–A European Journal, 2003. **9**(2): p. 502-508 DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200390052>.
33. Nakanishi, I., et al., *Electron-transfer mechanism in radical-scavenging reactions by a vitamin E model in a protic medium*. Organic biomolecular chemistry, 2005. **3**(4): p. 626-629 DOI: <https://doi.org/10.1039/B416572A>.
34. Musialik, M. and G.J.O.L. Litwinienko, *Scavenging of dpph• radicals by vitamin E is accelerated by its partial ionization: the role of sequential proton loss electron transfer*. Organic letters, 2005. **7**(22): p. 4951-4954 DOI: <https://doi.org/10.1021/ol051962j>.
35. Zhang, H.-Y. and H.-F.J.N.j.o.c. Ji, *How vitamin E scavenges DPPH radicals in polar protic media*. New journal of chemistry, 2006. **30**(4): p. 503-504 DOI: <https://doi.org/10.1039/B600025H>.
36. Mayer, J.M. and I.J.J.B.e.B.A.-B. Rhile, *Thermodynamics and kinetics of proton-coupled electron transfer: stepwise vs. concerted pathways*. Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics, 2004. **1655**: p. 51-58 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2003.07.002>.
37. Bâldea, I.J.M., *Two Theorems and Important Insight on How the Preferred Mechanism of Free Radical Scavenging Cannot Be Settled. Comment on Pandithavidana, DR; Jayawardana, SB Comparative Study of Antioxidant Potential of Selected Dietary Vitamins; Computational Insights*. Molecules 2019, 24, 1646. Molecules, 2022. **27**(22): p. 8092 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27228092>.
38. Di Meo, F., et al., *Free radical scavenging by natural polyphenols: Atom versus electron transfer*. The Journal of Physical Chemistry A, 2013. **117**(10): p. 2082-2092 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp3116319>.
39. Klein, E., V. Lukeš, and M.J.C.p. Ilčin, *DFT/B3LYP study of tocopherols and chromans antioxidant action energetics*. Chemical physics, 2007. **336**(1): p. 51-57 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2007.05.007>.
40. Bartmess, J.E.J.T.J.o.P.C., *Thermodynamics of the electron and the proton*. The Journal of Physical Chemistry, 1994. **98**(25): p. 6420-6424 DOI: <https://doi.org/10.1021/j100076a029>.
41. Rimarčík, J., et al., *Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2010. **952**(1-3): p. 25-30 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>.
42. Marković, Z., et al., *Investigation of the radical scavenging potency of hydroxybenzoic acids and their carboxylate anions*. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 2014. **145**: p. 953-962 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00706-014-1163-3>.
43. Queiroz, A.N., et al., *A theoretical antioxidant pharmacophore for resveratrol*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009. **44**(4): p. 1644-1649 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.023>.
44. Honório, K.M. and A.J.I.J.o.Q.C. Da Silva, *An AM1 study on the electron-donating and electron-accepting character of biomolecules*. International Journal of Quantum Chemistry, 2003. **95**(2): p. 126-132 DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.10661>.

45. Lewis, D., C. Ioannides, and D.J.X. Parke, *Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure—activity relationships*. *Xenobiotica*, 1994. **24**(5): p. 401-408 DOI: <https://doi.org/10.3109/00498259409043243>.
46. Bader, R.F.W.a.R.F.B., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. 1990: Clarendon Press.
47. Howard, S. and T.J.C.j.o.c. Krygowski, *Benzenoid hydrocarbon aromaticity in terms of charge density descriptors*. *Canadian journal of chemistry*, 1997. **75**(9): p. 1174-1181 DOI: <https://doi.org/10.1139/v97-141>.
48. Baranov, A.I., M.J.J.o.P. Kohout, and C.o. Solids, *Topological analysis of real space properties for the solid-state full-potential APW DFT method*. *Journal of Physics Chemistry of Solids*, 2010. **71**(9): p. 1350-1356 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2010.06.005>.

Chapitre III

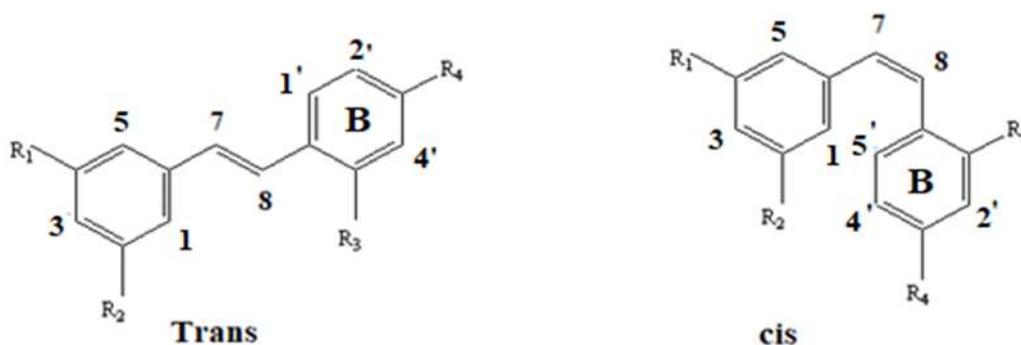
*Étude comparative sur
l'activité antioxydante*

III.1. Introduction

Dans le domaine des antioxydants, une étude expérimentale a mis en lumière les propriétés exceptionnelles du composé *trans*-2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène (T-OXY). Ce composé a démontré une capacité notable de piégeage des radicaux libres, tant à longue qu'à courte durée de vie, surpassant de 35% le *trans*-2,3',4-trihydroxystilbène (T-RES). Cette efficacité remarquable, supérieure même à celle de l'acide ascorbique, souligne le potentiel de T-OXY en tant qu'antioxydant de choix [1].

Fort de ces résultats prometteurs, nous avons décidé de pousser plus avant l'investigation par une évaluation théorique utilisant la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette approche permet d'examiner en détail les interactions électroniques qui confèrent à T-OXY ses propriétés antioxydantes supérieures, offrant ainsi une compréhension plus profonde qui pourrait guider le développement de nouvelles thérapies antioxydantes basées sur des molécules similaires.

L'objectif de cette analyse théorique est de mieux comprendre la corrélation entre la structure chimique des composés et leur activité antioxydante. Les molécules étudiées incluent non seulement T-OXY et T-RES, mais également leurs isomères respectifs *cis*-2,4,1',3'-tétrahydroxystilbène (C-OXY) et *cis*-2,1',4-trihydroxystilbène (C-RES). Cette analyse structure-activité est cruciale pour déterminer comment les modifications structurales affectent la capacité de ces molécules à neutraliser les radicaux libres. L'illustration dans la Figure III.1, fournisse une visualisation claire de la structure chimique ces composés.



T-RES: R1=OH, R2=OH, R3=H, R4=OH

C-RES: R1=OH, R2=OH, R3=H, R4=OH

T-OXY: R1=OH, R2=OH, R3=OH,
R4=OH

C-OXY: R1=OH, R2=OH, R3=OH, R4=OH

Figure III. 1. Structure chimique du *cis* et *trans* OXY.

Pour atteindre cet objectif, nous avons adopté plusieurs méthodes théoriques telles que BDE(E0) et ETS-NOCV, permettant d'évaluer qualitativement le site antioxydant le plus actif dans divers solvants (eau, benzène, DMSO et éthanol). Cette évaluation a été réalisée par la fragmentation homolytique intramoléculaire des liaisons chimiques O–H des composés étudiés dans ces solvants. De plus, pour assurer l'exhaustivité de notre étude, nous avons également utilisé des descripteurs des propriétés antioxydantes.

La relation entre l'activité d'inhibition des radicaux a été expliquée par le biais de certains paramètres thermochimiques (BDE, IP, PDE, PA et ETE) qui décrivent les mécanismes HAT, SPLET et SET-PT pouvant éclairer le mode d'action antioxydant privilégié, comme rapporté dans la littérature. Le rôle des enthalpies de réaction associées à chaque étape des trois mécanismes antioxydants (ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PDE} , ΔH_{PA} et ΔH_{ETE}) pourrait également nous aider à déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable, tout en considérant l'influence des différents radicaux [2].

Il est à noter que notre recherche se concentre sur l'hydroxylation du resvératrol pour améliorer son activité antioxydante, cette focalisation sur l'hydroxylation du resvératrol vise à optimiser son interaction avec les radicaux libres [3, 4], en potentiellement augmentant sa capacité à neutraliser ces molécules nocives.

L'effet de la géométrie moléculaire et de la solvataion sur l'activité antioxydante est crucial, car ces facteurs influencent directement la stabilité et la disponibilité des sites actifs du resvératrol dans différents environnements. En modifiant la structure moléculaire du resvératrol, nous pouvons explorer de nouvelles façons d'augmenter son efficacité, ce qui pourrait conduire à des applications plus larges dans les traitements préventifs et thérapeutiques contre les maladies liées au stress oxydatif. Cette compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents ouvre la voie à une optimisation rationnelle de la conception de composés antioxydants, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour améliorer la santé humaine.

En outre, d'autres critères tels que la solubilité, la biodisponibilité et la non-toxicité doivent aussi être pris en compte lors de l'évaluation d'un antioxydant [5].

III.2. Détails des calculs

De nombreuses études ont confirmé l'efficacité de la méthode DFT/B3LYP. Selon Abad Ali et al [6], cette méthode a été choisie pour l'analyse des spectres IR et RMN des antioxydants, principalement pour sa précision chimique supérieure et son coût de calcul économique. S. Anita et son équipe ont également indiqué que la DFT/B3LYP est capable de déterminer avec précision les propriétés thermodynamiques des antioxydants

phénoliques. Par ailleurs, Huai Cao et ses collègues [7] ont découvert que la DFT offre une géométrie fiable et une structure électronique détaillée, utiles pour décrire la relation structure-activité (SAR) des antioxydants. De plus, Hong-Yu Zhang et son groupe [8] ont exploré comment les substituants affectent l'enthalpie de dissociation des liaisons phénoliques (BDE), un indicateur thermodynamique crucial pour l'évaluation de l'activité antioxydante.

III.2.1. Optimisation des géométries

Toutes les structures ont été optimisées à l'aide du programme Gaussian 09 [9]. Ces structures comprennent ces composés et leurs diverses formes, tels que radicaux, cations et anions. L'optimisation des géométries a été réalisée par la fonctionnelle hybride de la DFT : B3LYP/6-311G++ (2d, 2p) [10-12]. L'effet du solvant a été calculé en utilisant CPCM (Conductor Polarizable Continuum Model) implémenté dans le Gaussian package [13]. Le minimum global de la surface de l'énergie potentielle de toutes les structures optimisées a été confirmé en obtenant zéro fréquence imaginaire. Pour les radicaux, les calculs ont été effectués dans le solvant DMSO, la mesure unrestricted open-shell a été utilisée, et spin non contaminé a été trouvé avec la valeur de $\langle S^2 \rangle$ vers 0.750.

Le logiciel ADF (Amsterdam Density Functional) [14] a été utilisé seulement pour les calculs « single-point », les résultats sont effectués avec le PW91 (Perdew-Wang 1991) [15], GGA (Generalized Gradient Approximation) fonctionnel, la base de type Slater TZP (Triple zeta polarized) et le model CONductor-like Screening MOdel (COSMO) [16-18] pour l'effet solvant implémentée dans l'ADF.

- Pour le mécanisme de cyclisation

Les points stationnaires ont été analysés par des calculs de fréquence pour assurer que les états de transition présentent une unique fréquence imaginaire. Les trajectoires de la coordonnée intrinsèque de réaction (IRC) [19, 20] ont été tracées pour vérifier les profils énergétiques liant chaque état de transition aux deux minima associés : le réactif et le produit de la réaction. Les effets du solvant implicite de DMSO ont été évalués à l'aide de la méthode PCM [21]. Les données thermodynamiques ont été déterminées par la thermodynamique statistique standard à 298,15 K et 1 atm [22].

Les structures électroniques des points stationnaires ont été analysées par l'analyse de population naturelle (NPA) [23] pour décrire les motifs de transfert de charge (CT) au niveau de l'état de transition (TS). Les fonctions de Fukui régionales pour les attaques électrophiles (f_k^+) et nucléophiles (f_k^-) ont été obtenues à partir de calculs ponctuels sur les structures optimisées de l'état fondamental des molécules [24].

III.3. Résultats et discussion

III.3.1. Paramètres structuraux

Il existe une corrélation significative entre la structure moléculaire des phénols et leur capacité à agir comme antioxydants [25-29]. Plus précisément, les stilbènes, en raison de leur structure chimique particulière, sont classifiés parmi les composés possédant des propriétés antioxydantes notables [30-32].

Cette structure est caractérisée principalement par la présence de deux cycles aromatiques qui sont connectés par un pont éthylène, ce qui donne la structure du 1,2-diphényléthylène (voir Figure III.2).

Les études de ces structures dans différents solvants tels que l'eau, le benzène, et le DMSO, et l'éthanol ont permis de calculer les longueurs de liaisons et d'examiner les effets de ces solvants sur les propriétés moléculaires. Ces données sont détaillées dans le Tableau III.1, mettant en évidence comment le milieu affecte la structure et potentiellement les capacités antioxydantes des stilbènes.

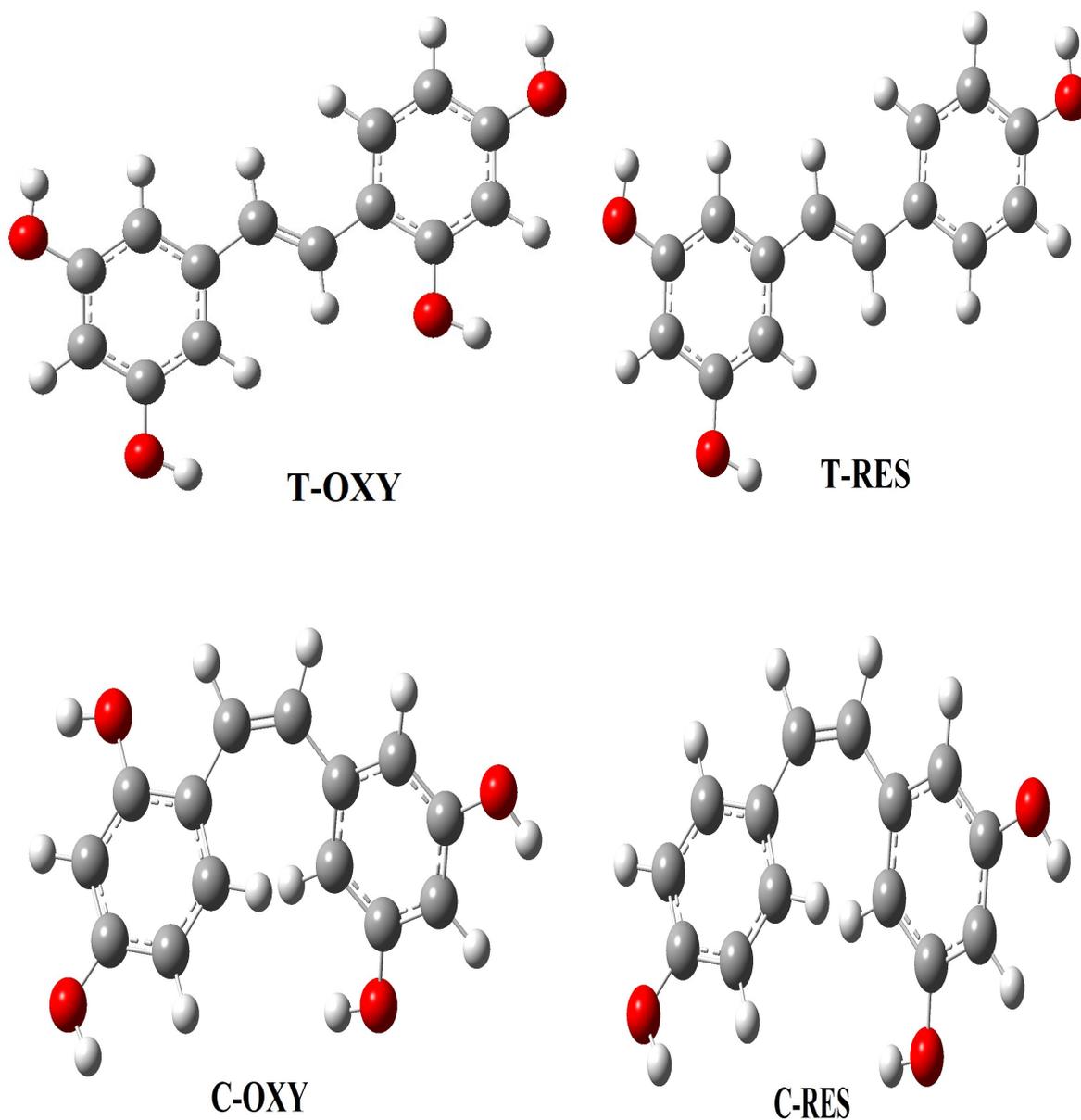


Figure III. 2. Les géométries trans et cis des composés RES et OXY optimisées par niveau théorique B3LYP/6-311 ++ G (2d, 2p) en états solvatés.

Tableau III. 1. Longueurs de liaison en (Å) des géométries trans et cis des composés RES et OXY, optimisées par niveau théorique B3LYP/6-311 ++ G (2d, 2p) en phase aqueuse, benzène, éthanol et DMSO.

Langueur de liaison (Å)							
Composés	C ₇ =C ₈	C ₇ -C ₆	C ₈ -C _{6'}	C _{6'} -C _{1'}	C _{6'} -C _{5'}	C _{5'} -O _{5'}	C _{3'} -O _{3'}
H ₂ O							
T-RES	1,344	1,465	1,462	1,404	1,404	—	1,367
T-OXY	1,345	1,465	1,460	1,403	1,411	1,367	1,365
C-RES	1,344	1,475	1,471	1,403	1,401	—	1,368
C-OXY	1,344	1,474	1,469	1,407	1,399	1,367	1,367
Benzène							
T-RES	1,343	1,464	1,462	1,403	1,404	—	1,367
T-OXY	1,344	1,464	1,460	1,402	1,410	1,366	1,367
C-RES	1,343	1,475	1,471	1,401	1,403	—	1,368
C-OXY	1,343	1,474	1,469	1,407	1,399	1,367	1,367
DMSO							
T-RES	1,344	1,465	1,462	1,404	1,404	—	1,367
T-OXY	1,345	1,465	1,460	1,403	1,411	1,367	1,365
C-RES	1,348	1,454	1,452	1,399	1,400	—	1,351
C-OXY	1,344	1,474	1,469	1,407	1,399	1,367	1,367
Ethanol							
T-RES	1,344	1,465	1,462	1,404	1,404	—	1,367
T-OXY	1,345	1,465	1,460	1,403	1,411	1,367	1,365
C-RES	1,344	1,475	1,471	1,401	1,403	—	1,368
C-OXY	1,344	1,474	1,470	1,400	1,407	1,367	1,367

Selon Villaño et ses collaborateurs [33], le potentiel antioxydant des composés est étroitement lié à leur structure, en particulier à la délocalisation électronique au sein du noyau aromatique directement lié au fonction hydroxyle [34]. Ces composés, en réagissant avec les radicaux libres produits durant l'oxydation, engendrent un nouveau radical. Ce dernier est stabilisé grâce à l'effet de résonance du noyau aromatique, bloquant ainsi la phase de propagation qui implique des réactions en chaîne de radicaux. L'ajout d'un ou

deux groupes hydroxyles à ces structures augmente considérablement leur efficacité antioxydante [35], suggérant une relation claire entre l'activité antioxydante et la structure moléculaire des stilbènes. Ces derniers possèdent généralement une structure avec deux cycles aromatiques reliés par un pont éthylène, formant un 1,2-diphényléthylène. L'activité antioxydante dépend ainsi du nombre de groupes hydroxyles présents et de l'efficacité de stabilisation du radical grâce à une délocalisation électronique améliorée.

Dans tous les solvants (eau, benzène, DMSO, et éthanol), l'optimisation de la géométrie révèle que les longueurs de liaison entre les carbones C7 et C8 confirment la persistance de la double liaison éthylénique pour l'ensemble des composés et leurs deux conformères qui sont le caractère propre aux stilbènes. Les longueurs de liaison C7-C6 et C8-C6' varient entre 1,452 Å et 1,475 Å, indiquant une délocalisation électronique de part et d'autre de la double liaison. Les distances entre C6' et C1' ainsi que C6' et C5' sur le cycle B oscillent entre 1,399 Å et 1,411 Å, montrant que ces molécules maintiennent une géométrie constante, quel que soit le solvant.

Une résonance électronique notable est présente dans le cycle aromatique, comme en témoignent les longueurs de liaison uniformes de 1,4 Å. Il est clair que tous les composés étudiés bénéficient d'une délocalisation des électrons π , facilitant ainsi le départ de l'atome d'hydrogène ou le transfert d'électrons, ce qui est énergétiquement favorable.

Cette propriété est la principale raison de la grande stabilité des formes radicalaires formées après l'oxydation de ces molécules, ce qui est particulièrement important pour les systèmes biologiques. Dans le même sens, l'analyse des orbitales frontières montre la déstabilisation de l'orbitale de liaison σ et la stabilisation de l'orbitale anti-liante σ^* . Ces deux orbitales ont une énergie proche des orbitales π et π^* . Ainsi, les transitions liant-anti-liant génèrent un allongement « raccourcissement » des liaisons carbone-carbone (voir Figure III.3)

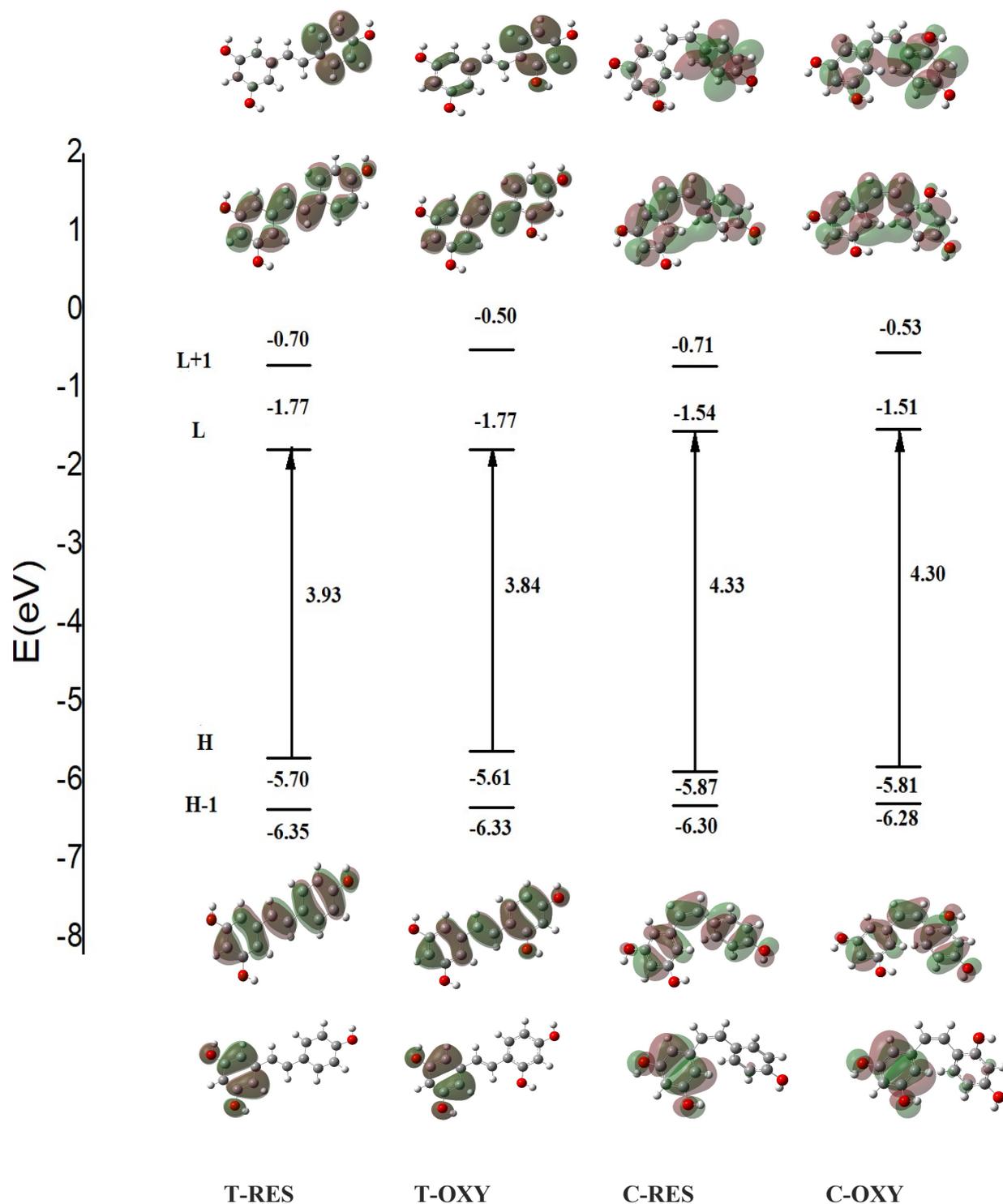


Figure III. 3. Diagramme énergétique des composés T-RES, T-OXY, C-RES, C-OXY, gaps énergétiques (eV) et représentation graphique des orbitales moléculaires (MO).

III.3.2. Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante

III.3.2.1. Fragmentation par la BDE(E0) et ETS-NOCV de la liaison O–H

Pour obtenir les paramètres BDE(E0) et appliquer l'approche combinée ETS-NOCV, nous avons procédé à un calcul de type "single point" utilisant la méthode PW91/TZP. Ce calcul a été effectué sur des structures qui avaient été optimisées au préalable pour assurer la précision des résultats. Dans le cadre de notre étude, chaque molécule analysée a été divisée en deux fragments distincts : ArO et H. Cette segmentation permet une analyse plus détaillée des interactions et des contributions énergétiques de chaque partie de la molécule.

Pour comprendre l'influence du milieu sur ces molécules, nous avons effectué des analyses de décomposition énergétique dans différents solvants tel que l'eau, le benzène, le DMSO et l'éthanol. Ces analyses utilisent le modèle COSMO, qui est spécialement conçu pour simuler l'effet des solvants en tenant compte de leur polarité. Ce modèle permet d'évaluer comment l'environnement solvant affecte la stabilité et la réactivité des molécules.

Les résultats obtenus de ces analyses sont compilés et présentés de manière détaillée dans le Tableau III.2.

Ce tableau offre une comparaison claire des effets énergétiques sur les molécules dans les différents milieux étudiés, fournissant ainsi des insights précieux sur leur comportement chimique dans des conditions variées.

Tableau III. 2. Énergies de dissociation homolytique de la liaison OH en (kcal/mol) avec l'analyse de la fragmentation BDE (E0) et ETS-NOCV des trans et cis RES et OXY calculées par le niveau théorique DFT/PW91/TZP dans différents solvants : eau, benzène, DMSO et éthanol.

Espèces	Water		Benzene		DMSO		Ethanol	
	BDE(E0) kcal/mol	ETS-NOCV kcal/mol	BDE(E0) kcal/mol	ETS-NOCV kcal/mol	BDE(E0) kcal/mol	ETS-NOCV kcal/mol	BDE(E0) kcal/mol	ETS-NOCV kcal/mol
T-RES								
2-OH	131,30	250,66	134,42	253,57	131,39	250,65	131,65	250,92
4-OH	130,50	249,28	133,70	252,29	130,79	249,54	130,93	249,65
3'-OH	123,35	241,38	126,71	244,52	123,33	241,82	123,82	241,70
T-OXY								
2-OH	130,55	250,02	134,05	253,16	130,87	250,82	131,00	250,61
4-OH	129,68	248,04	133,19	251,58	129,83	248,50	130,10	248,67
3'-OH	121,26	237,13	125,07	239,68	121,89	238,94	121,99	238,96
5'-OH	122,19	239,51	125,74	243,05	122,16	240,65	122,32	240,41
C-RES								
2-OH	131,19	250,37	133,77	253,01	131,53	251,53	131,66	251,01
4-OH	131,49	249,52	134,01	252,11	131,66	249,00	131,80	249,60
3'-OH	125,36	246,29	128,02	245,89	125,70	243,18	125,83	243,09
C-OXY								
2-OH	130,48	250,12	133,29	252,72	130,43	249,00	130,61	250,14
4-OH	130,25	248,91	133,50	251,67	130,77	250,05	130,92	249,14
3'-OH	124,86	242,08	127,97	244,34	125,11	241,20	125,26	242,00
5'-OH	123,72	240,76	126,88	242,19	123,87	240,68	124,11	241,13

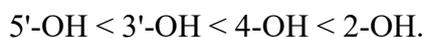
Selon le Tableau III.2, il apparaît que suite à l'hydroxylation du RES en position 5', son activité antioxydante a été nettement améliorée, et deux sites compétitifs en 3' et 5' ont même été obtenus. Il est conclu que l'activité antioxydante est plus efficace sur le cycle B de la géométrie pour les stilbènes cis ou trans.

Bien que l'estimation de l'énergie BDE(E0) et ETS-NOCV diffère selon leurs formules respectives, les valeurs d'énergie obtenues par ETS-NOCV sont environ le double de celles obtenues à partir de BDE (E0). Les deux méthodes ont confirmé les mêmes résultats obtenus sur le meilleur site d'activité antioxydante, ainsi que l'amélioration qui a affecté les deux sites sur le cycle B par rapport au meilleur site du RES. Cette conclusion est établie pour les deux géométries trans et cis.

Sur la base des énergies BDE(E0) et ETS-NOCV obtenues dans les quatre solvants, l'énergie de dissociation homolytique la plus faible traduit la plus grande activité antioxydante dans l'eau, le benzène, le DMSO et l'éthanol, l'activité des quatre sites de T-OXY peut être classée selon :



Et pour C-OXY selon :



Le type de solvant a une influence claire sur l'activité antioxydante. La meilleure activité antioxydante des composés étudiés est celle obtenue par le trans-OXY (T-OXY) dans l'eau et le DMSO et l'éthanol, mais pas dans le benzène. Il existe une différence significative dans les énergies BDE (E0) et ETS-NOCV variant respectivement de 2,66 à 3,81 kcal/mol et de 0,4 à 3,14 kcal/mol entre benzène-eau. Pour le cas benzène-DMSO, les valeurs respectives sont entre 2,32 à 3,38 kcal/mol et entre 0,74 à 2,71 kcal/mol.

Ces données illustrent le rôle crucial des solvants dans l'efficacité des antioxydants étudiés. De plus, cette analyse souligne l'importance de choisir le solvant approprié lors des tests de composés antioxydants afin de maximiser leur potentiel. Une compréhension approfondie des interactions entre les composés antioxydants et les solvants nous permet de mieux évaluer et prédire le comportement de ces substances dans divers environnements.

III.3.2.2. Solubilité dans différents solvants

L'importance de la solubilité pour un antioxydant est l'un des critères physicochimiques et biopharmaceutiques crucial pour être utilisé comme un agent actif dans un médicament ou complément alimentaire [36]. Le Tableau III.3 résume la solubilité des composés étudiés dans plusieurs solvants par le modèle COSMO-RS.

Les résultats montrent clairement que les quatre composés sont solubles dans le DMSO par rapport aux autres solvants, ce qui nous a suggéré d'étudier la propriété antioxydante dans ce solvant. Aussi le DMSO a montré des effets protecteurs contre les radicaux libres [37].

Pour améliorer la solubilité des quatre composés dans la phase aqueuse, il est possible de recourir à la complexation avec les métaux de transition présents dans le corps humain, tels que le fer ou le cuivre, élargissant ainsi le champ de leur utilisation comme antioxydant.

Tableau III. 3. Les valeurs de la solubilité des quatre composés étudiés : T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY en géométrie trans et cis dans l'eau, benzène, DMSO, l'octanol et l'éthanol en g/L.

Composés	H ₂ O	Benzene	DMSO	Octanol	Ethanol
T-RES	0,299	0,408	228,245	23,946	239,36
T-OXY	1,267	1,228	244,244	5,774	209,33
C-RES	0,354	0,328	228,245	18,125	233,50
C-OXY	1,113	1,039	244,244	3,976	207,46

III.3.2.3. Étude mécanistique de la propriété antioxydante

Les résultats obtenus par l'analyse de la BDE(E0) et de l'ETS-NOCV montrent que les principaux sites d'activité antioxydante se trouvent sur le cycle B pour chacune des quatre molécules étudiées. Cette découverte nous amène donc à concentrer notre étude mécanistique exclusivement sur ces sites spécifiques. En ce qui concerne les paramètres chimiques, toutes les informations pertinentes sur les molécules, y compris leurs formes radicalaires, anioniques et cationiques en solution dans le DMSO, sont soigneusement compilées et récapitulées dans le Tableau III.4.

Les résultats englobent diverses mesures énergétiques cruciales pour identifier le mécanisme d'action antioxydante le plus efficace parmi les trois possibles. L'analyse de ces énergies nous permet de discerner clairement le mécanisme dominant. Cette méthode garantit une compréhension approfondie et une évaluation objective du processus antioxydant favorisé par les molécules en question, facilitant ainsi la détermination précise de l'interaction chimique la plus bénéfique pour d'éventuelles applications.

Tableau III. 4. Les liaisons O-H : bond dissociation enthalpies (BDE), proton dissociation enthalpy (PDE), proton affinité (PA), electron transfer enthalpy (ETE), adiabatic ionization potentiel (IP), les orbitales moléculaires les plus hautes occupées (HOMO) et $E_{(\text{gap})}$ dans le solvant DMSO à une température de 298,15 K sont présentées en kcal/mol, calculées à l'aide de la théorie B3LYP/6-311++G(2d,2p).

DMSO							
Composés	HAT	SET-PT		SPLET		HOMO	$E_{(\text{gap})}$
	BDE	IP	PDE	PA	ETE		
T-RES		126,47				-131,56	90,62
3'-OH	77,61	—	265,55	291,90	100,12	—	—
T-OXY		124,03				-129,48	88,55
3'-OH	76,45	—	267,08	291,09	100,02	—	—
5'-OH	77,36	—	268,24	291,38	100,89	—	—
C-RES		128,67				-135,46	99,85
3'-OH	79,01	—	265,00	292,78	100,92	—	—
C-OXY		126,72				-134,11	99,16
3'-OH	77,63	—	266,57	292,28	101,01	—	—
5'-OH	78,86	—	267,80	292,38	102,14	—	—

Le mécanisme HAT (hydrogen atom transfert) est relatif au paramètre thermochimique la BDE. La valeur la plus basse traduit la liaison O–H la plus faible donc ceci nous réfère vers le site qui possède l'activité antioxydante la plus élevée.

En analysant les résultats obtenus, on apprend que le (T-OXY) fourni la valeur la plus basse des BDE dans le site 3'-OH avec 76,45 Kcal/mol, de ce faite, il est de ce faite le meilleur antioxydant pour inhiber les radicaux suivant le mécanisme HAT. Suivi par la valeur 77,63 Kcal/mol sur le site 3'-OH sur son homologue cis (C-OXY), ces valeurs sont même inférieur que celle du (T-RES) et (C-RES) sur le site 3'-OH qui sont de 77,61 Kcal/mol et 79,01 Kcal/mol respectivement.

Le potentiel de transfert de l'atome d'hydrogène de la molécule antioxydante vers le radical peut être classé selon l'ordre suivant :



L'hydroxylation du trans et cis resvératrol en position 5' a diminué l'énergie de la BDE respectivement de l'ordre de 1.16 Kcal/mol et 1.38 Kcal/mol. La position des OH sur les deux cycles, et la présence du pont éthylénique procure une délocalisation qui contribue à la stabilisation de la forme radical de l'antioxydant.

Pour estimer l'occurrence du SET-PT, l'IP (adiabatic ionization potentiel) et la PDE (proton dissociation enthalpy) sont les propriétés à prendre en considération. Pour le cas du SPLET, c'est la PA (proton affinity) et l'ETE (electron transfer enthalpy) qu'il faut examiner attentivement.

En analysant les valeurs respectives des énergies reportés sur le tableau 4, on notera que :

L'énergie IP nécessaire pour le transfert d'un électron de la molécule antioxydante vers le radical formant ainsi le radical cationique ArOH^+ , est moindre par rapport à l'énergie PDE exigée pour la deuxième étape pour tous les composés étudiés. Par conséquent, cette dernière (PDE) est la réaction limitante selon les lois cinétiques, et requerra une grande énergie. Le T-OXY avec la valeur 124.03 Kcal/mol a la plus faible des IP suivi par le C-OXY avec 126.72 Kcal/mol, ce qui corrobore ce qu'on a déjà annoncé. L'OXY a l'activité antioxydante la plus importante par rapport au RES. On peut déduire que le mécanisme SET-PT exige une énergie importante et donc a peu de chance de se produire.

D'autre part, conformément aux valeurs des PA, la première étape de SPLET est la plus lente. Les énergies requises pour la formation de l'anion ArO^- sont importantes en comparaison à celles des (ETE) nécessaires pour le transfert de l'électron. Donc l'accomplissement de ce mécanisme avec ses deux étapes suscite une grande énergie.

En évaluant les descripteurs de la propriété antioxydante, on peut conclure que les quatre composés étudiés préfèrent plutôt le mécanisme HAT que les deux restant SET-PT et SPLET en termes d'énergie dans le solvant DMSO, vu que ces deux derniers requièrent une importante quantité d'énergie par rapport au premier. Cette préférence n'a pas changé mais bien améliorée après l'hydroxylation du RES en position para pour obtention du l'OXY.

L'analyse des énergies des HOMOs reportés sur le Tableau III.4 des quatre composés examinés nous indique que, l'T-OXY possède la HOMO la plus élevée avec sa valeur de -129.48 Kcal/mol, ce qui est en accord avec les adiabatic ionization potentials (IP), donc il lui est plus facile de céder un électron indiquant une activité antioxydante la plus importante.

III.3.2.4. Influence de différents radicaux libres sur le pouvoir antiradicalaire des composés : T-OXY, T-RES, C-OXY, C-RES

Selon Đorović, Marković et al. [2], le mécanisme HAT, SPLET ou SET-PT préféré par une molécule antioxydante n'est pas absolu. Cette dernière peut choisir un mécanisme totalement différent sous l'influence du type du radical a inhibé. Pour identifier le chemin mécanistique suivi, la considération des enthalpies de réactions associées à chaque étape des trois mécanismes antioxydant en compétition peut se révéler très plausible, et aider à comprendre le quel prédomine. Si la réaction s'avère exothermique, le produit radicalaire formé est nettement plus stable que les espèces de départ. Impliquant que ce chemin réactionnel est favorisé, autrement si la réaction est endothermique alors, il sera défavorisé.

Pour les T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY sous investigation, les valeurs de ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} et ΔH_{PA} sont à évaluer pour discerner lequel des trois mécanismes (HAT, SET-PT ou SPLET) respectivement est le préféré par cette classe de composés dans le solvant DMSO. Les radicaux HO^\bullet , HOO^\bullet , CH_3O^\bullet , CH_3OO^\bullet , NO^\bullet et NO_2^\bullet ont été choisis pour cet objectif.

Les résultats des enthalpies des réactions sont représentés sur le Tableau III.5.

Tableau III. 5. Enthalpies de réaction (Kcal/mol) pour les composés T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY avec les radicaux HO[•], HOO[•], CH₃O[•], CH₃OO[•], NO[•] et NO₂[•] calculer au niveau théorique B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant DMSO.

compound	Radical	HAT	SET-PT		SPLET	
		ΔH_{BDE}	ΔH_{IP}	ΔH_{PDE}	ΔH_{PA}	ΔH_{ETE}
T-RES	HO [•]	-40,83	3,87	-44,71	-21,57	-19,26
	HOO [•]	-6,65	28,00	-34,65	-11,51	4,86
	CH ₃ O [•]	-23,81	21,51	-45,33	-22,19	-1,62
	CH ₃ OO [•]	-4,96	30,19	-35,15	-12,01	7,05
	NO [•]	27,16	76,01	-48,85	-25,71	52,87
	NO ₂ [•]	-1,49	7,41	-8,90	14,23	-15,72
T-OXY	HO [•]	-41,08	6,31	-47,40	-21,05	-20,03
	HOO [•]	-6,90	30,44	-37,35	-11,00	4,09
	CH ₃ O [•]	-24,06	23,96	-48,02	-21,67	-2,38
	CH ₃ OO [•]	-5,21	32,64	-37,85	-11,50	6,29
	NO [•]	26,91	78,46	-51,54	-25,19	52,11
	NO ₂ [•]	-1,74	9,85	-11,59	14,75	-16,49
C-RES	HO [•]	-39,43	8,51	-47,95	-20,17	-19,26
	HOO [•]	-5,24	32,65	-37,89	-10,11	4,86
	CH ₃ O [•]	-22,40	26,16	-48,57	-20,78	-1,61
	CH ₃ OO [•]	-3,55	34,84	-38,39	-10,61	7,06
	NO [•]	28,57	80,66	-52,09	-24,31	52,88
	NO ₂ [•]	-0,08	12,06	-12,14	15,63	-15,72
C-OXY	HO [•]	-39,89	6,56	-46,38	-20,67	-19,14
	HOO [•]	-5,63	30,69	-36,33	-10,61	4,98
	CH ₃ O [•]	-22,79	24,21	-47,00	-21,29	-1,50
	CH ₃ OO [•]	-3,94	32,88	-36,83	-11,11	7,17
	NO [•]	28,18	78,71	-50,52	-24,81	52,99
	NO ₂ [•]	-0,47	10,10	-10,57	15,13	-15,60

En examinant les données du Tableau III.5, on notera que :

Les valeurs de ΔH_{IP} sont positives et plus au moins élevées pour les réactions, ceci pour tous les radicaux indiquant que dans ces conditions, le mécanisme SET-PT n'est pas une option pour cette série de composés.

À l'exception du radical NO^{\bullet} et NO_2^{\bullet} , où seul ΔH_{PA} et ΔH_{BDE} respectives dans l'ordre, de la réaction est exothermique. Limitant strictement le mécanisme SPLET comme recoure d'action antioxydante pour le radical NO^{\bullet} et uniquement le mécanisme HAT pour NO_2^{\bullet} . Les réactions de T-RES, T-OXY, C-RES et C-OXY avec HO^{\bullet} , HOO^{\bullet} , CH_3O^{\bullet} et CH_3OO^{\bullet} , liés aux mécanismes HAT et SPLET sont exothermiques, vu que ΔH_{BDE} et ΔH_{PA} sont négatives, indiquant ainsi que les deux sont probable. Dans le DMSO, ces deux mécanismes sont en compétions du point de vue énergétique.

D'après les résultats obtenus, les valeurs ΔH_{BDE} relatives au mécanisme HAT révèlent que le composé (T-OXY) se distingue comme l'antioxydant le plus actif pour inhiber les radicaux libres, indépendamment de leur nature, ce qui confirme nos résultats antérieurs. En comparant les enthalpies liées aux trois mécanismes, on constate la forte réactivité de l'hydroxyle HO^{\bullet} par rapport aux autres radicaux pour chacun des quatre composés. Cela confirme sa propension à réagir avec diverses molécules, mettant en évidence sa grande nocivité potentielle pour l'organisme.

III.3.2.5. Analyse par la méthode AIM des composés cis et trans-oxyrésveratrol

Les paramètres AIM ont été obtenus par un calcul « single point » sur les géométries optimisées avec PW91/TZP par le model COSMO pour l'effet solvant dans le DMSO.

Les résultats sont résumés dans le Tableau III.6 ainsi que les représentations graphiques moléculaires générées à partir de l'analyse AIM sont présentés sur les (voir Figure III.4)

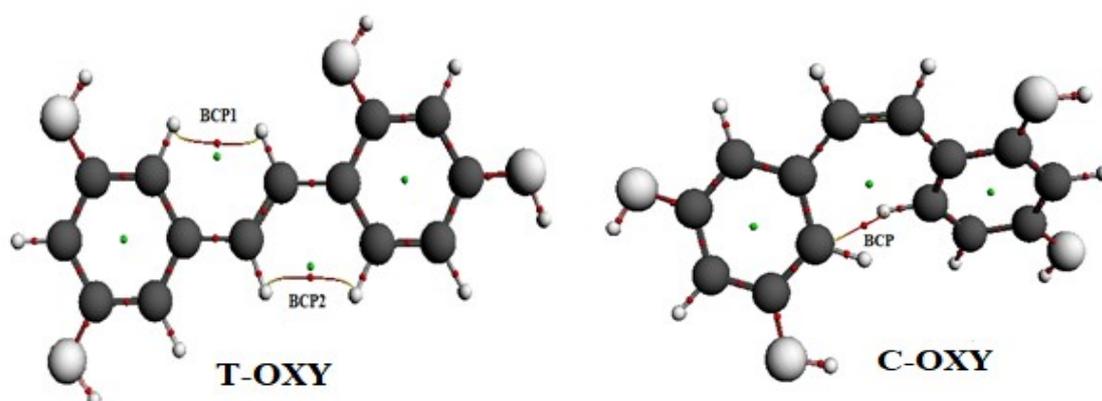


Figure III. 4. Représentation graphique des points critiques de liaison (BCP en rouge) et des points critiques des cycles (RCP en vert) de T-OXY et C-OXY avec analyse AIM.

Tableau III. 6. Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques (BCP)s.

Compound	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H
C-OXY				
BCP	0,015	0,048	0,867	0,001
T-OXY				
BCP1	0,013	0,047	0,821	0,001
BCP2	0,012	0,045	0,810	0,001

Les interactions de couches fermées (closed-shell interaction) observées dans les liaisons ioniques, les liaisons hydrogène et les liaisons Van der Waals sont caractérisées par des valeurs de $\rho(r)$ faibles et des valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ positives [38].

D'après les résultats de l'analyse AIM résumés dans le Tableau III.6, la densité électronique au point critique de la liaison est inférieure à 0,10 au, ce qui indique une interaction intramoléculaire impliquant soit une liaison ionique, soit une interaction van der Waals, voire même une liaison hydrogène. En examinant les signes de la densité électronique et du Laplacien, il est possible de déterminer la nature de la liaison étudiée. Lorsque le Laplacien et la densité électronique sont tous deux positifs, cela suggère une forte polarisation de la liaison chimique, probablement ionique.

Une meilleure analyse peut être effectuée sur d'autres propriétés telles que la densité d'énergie cinétique $G(r)$, la densité d'énergie électronique totale $H(r)$, et la densité d'énergie potentielle $V(r)$. Selon le signe de la densité d'énergie totale des électrons $H(r)$, Espinosa et al. ont divisé l'interaction atomique en trois catégories [39] :

- Class I corresponds a pure closed-shell interaction
($\rho(r) < 0,07$, $\nabla^2\rho(r) > 0$, $H(r) > 0$, $|V|/G < 1$)
- Class II is linked to intermediate interactions
($0,07 < \rho(r) < 0,15$, $\nabla^2\rho(r) < 0$, $H(r) < 0$, $1 < |V|/G < 2$)
- Class III, corresponds to a pure covalent interaction
($\rho(r) > 0,15$, $\nabla^2\rho(r) < 0$, $H(r) < 0$, $|V|/G > 2$)

La liaison au point critique (voir Figure III.3) se caractérise par une faible densité électronique et une valeur positive de son Laplacien. Ces deux propriétés sont associées à

une densité d'énergie électronique totale $H(r)$ positive et un rapport entre la densité d'énergie potentielle $V(r)$ et la densité d'énergie cinétique $G(r)$ inférieur à 1. Selon Espinosa et al., ces valeurs sont indicatives de la présence d'une interaction pure en couche fermée (liaison ionique).

Dans le cas de la géométrie trans, l'énergie apportée par les deux points critiques joue un rôle essentiel dans la stabilisation de T-OXY, illustrant ainsi l'importance de ces points dans la compréhension des transitions énergétiques au sein des molécules. L'existence d'un point critique dans la configuration géométrique (C-OXY) suggère une possible cyclisation de Diels-Alder, un mécanisme réactionnel particulièrement pertinent dans le cadre des réactions de tautomérisation qui mérite une investigation plus approfondie.

III.3.3. Etude mécanistique de la cyclisation de Diels-Alder du C-OXY

La réaction de Diels Alder intramoléculaire DAIM est une réaction dans laquelle le Diène (D) et le Diénophile (Dp) appartiennent à la même molécule. Puisqu'on a une seule molécule qui contient à la fois les deux fragments Diène D et Diénophile Dp, il est difficile de déterminer la réactivité (caractère électrophile et nucléophile) de chaque fragment. Au début il faut d'abord définir les différents fragments (Schéma 1).

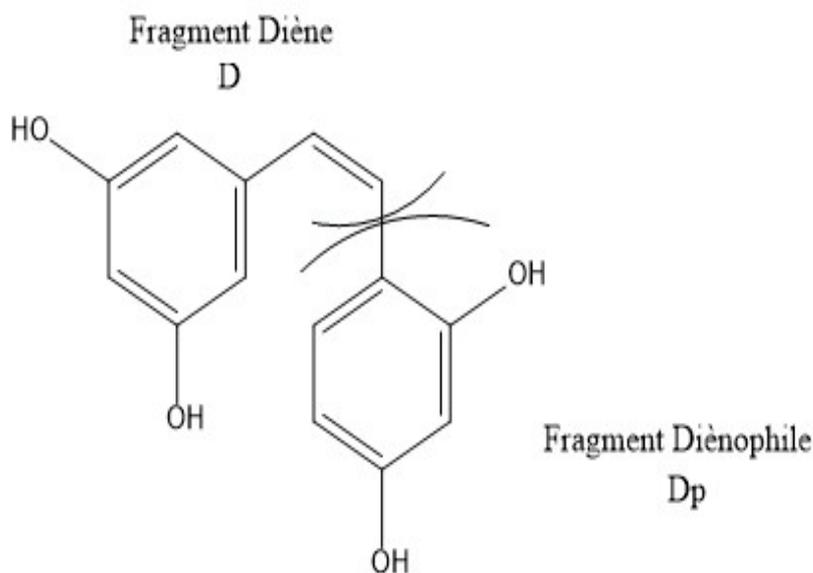


Schéma 1

Les indices d'électrophilie (ω_F) et de nucléophilie (N_F) des fragments (F = diène ou diénophile) sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau III. 7. Les indices globaux d'électrophilie (ω) et de nucléophilie (N), ainsi que les valeurs correspondantes aux fragments Diène D et Diénophile Dp dans la réaction DAIM présenté dans le Schéma 1 et le degré de transférabilité. Les propriétés électroniques sont exprimées en unités d'eV.

ω	N	ω_D	ω_{Dp}	N_D	N_{Dp}	Degré De Transférabilité $\omega/\%$	Degré de transférabilité N/%
1.689	3.679	0.693	0.320	1.053	0.501	41.03 (ω_D/ω)	28.62 (N_D/N)

Le C-OXY a été classé comme électrophile modéré dans l'échelle précédente d'électrophilicité intermoléculaire[40].

Notez que la transférabilité est presque complète vers le fragment D. Cet effet peut être attribué au fait que la partie Dp possède une fonctionnalité éthylénique qui a été classée comme électrophile marginal. La direction du flux électronique ($D \rightarrow Dp$ ou $Dp \rightarrow D$) dans une réaction DAIM peut être déterminée en utilisant les valeurs E_1 et E_2 . Le modèle des indices E_1 et E_2 est utilisé pour expliquer la réactivité et le mécanisme réactionnel du point de vue électronique pour une réaction intramoléculaire DAIM. Les expressions correspondantes sont

$$E_1 = \omega_{Dp} + N_D$$

$$E_2 = \omega_D + N_{Dp}$$

Trois cas peuvent se présenter :

- i. Si $E_1 > E_2$, la réaction est polaire et le flux électronique aura lieu du diène vers le diénophile ($D \rightarrow Dp$).
- ii. Si $E_1 < E_2$, la réaction est également polaire et le flux électronique aura lieu du diénophile vers le diène ($Dp \rightarrow D$).
- iii. Si $E_1 \approx E_2$, la réaction suit un processus non polaire ou très faiblement polaire.

On pose :

$$\Delta E_{12} = E_1 - E_2$$

- Le cas (i) est caractérisé par un ΔE_{12} grand et positif associé avec un transfert de charge relativement élevé qui implique un mécanisme polaire.
- Le cas (ii) est caractérisé par un ΔE_{12} grand et négatif associé avec un transfert de charge relativement élevé qui implique un mécanisme polaire.
- Le cas (iii) est caractérisé par un ΔE_{12} négligeable associé avec un transfert de charge faible ou nul qui implique un mécanisme non polaire.

Nous pouvons observer aussi que les motifs électrophiles et nucléophiles sont concentrés dans le même fragment D, ce résultat est intéressant est évident sur la carte du descripteur dual Δf . Les fonctions $\Delta f(r)$ calculées sur des structures optimisées au niveau B3LYP/6-311G ++ (2d, 2p) sont affichées dans la Figure III. 5. Le signe de $\Delta f(r)$ est un critère important de réactivité. En effet, il a été établi que les sites moléculaires avec $\Delta f(r) > 0$ manifestent un comportement électrophile, tandis que les centres moléculaires avec $\Delta f(r) < 0$ sont considérés comme nucléophiles. Il a été établi que les régions rouges représentent les valeurs positives du descripteur dual ($\Delta f(r) > 0$) et celles à valeur négative en jaune ($\Delta f(r) < 0$). Les descripteurs duals pour le cis-OXY sont affichés dans la Figure III. 5. Comme on peut le voir sur cette image, le descripteur dual présente des caractéristiques marquantes. Généralement, les positions électrophiles et nucléophiles peuvent être proches et parfois même fusionnées. La zone électrophile (colorée en vert) et la partie nucléophile $\Delta f(r) < 0$ (colorée en rouge) se situent sur les mêmes atomes de la partie diène.

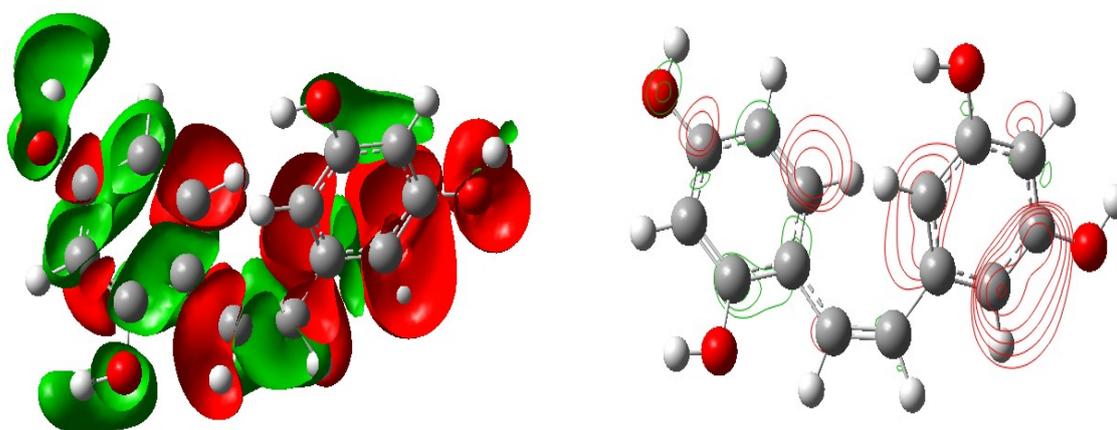


Figure III. 5. Δf calculer par B3LYP/6-311G(2d,2p) pour Cis OXY-RES

Le Tableau III. 8 rassemble les valeurs E_1 , E_2 et ΔE_{12} des réactifs et CT transfert de charge dans l'état de transition pour les réactions DAIM, en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA).

Tableau III. 8. Indice d'électrophilicité–nucléophilicité E_1 , E_2 et ΔE_{12} en unités eV et transfert de charge au TS en unités e

E_1	E_2	ΔE_{12}	CT	Flux d'électrons	Mécanisme attendu
1.37	1.19	0.18	0.09 (TS-Cis)	Négligeable	Non-polaire
			0.28(TS-Trans)	DDpF	Polaire

On remarque que le processus DAIM caractérisé par une valeur de ΔE_{12} positive, donc le flux électronique aura lieu du diène vers le diénophile ($D \rightarrow D_p$). Le transfert de charge (CT) est négligeable au TS-Cis par rapport TS-Trans, ce qui implique un mécanisme non polaire pour la cyclisation Cis et polaire pour la cyclisation Trans.

Les géométries des états des transitions TS-Cis et TS-Trans sont illustrés dans la Figure III. 6.

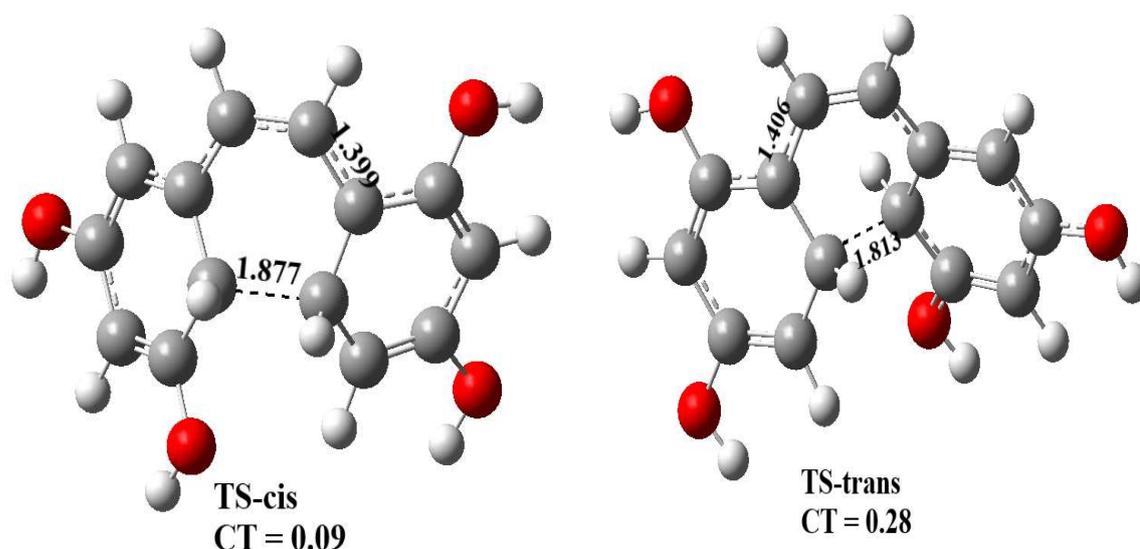


Figure III. 6. Géométries des états de transition pour la réaction DAIM du C-OXY.

Transfert de charge CT en unités e et distances de liaison en Å.

L'étendue de l'asynchronie de la formation des liaisons est mesurée par la différence entre les longueurs des liaisons des deux liaisons σ qui se forment dans la réaction, c'est-à-dire, $\Delta d = d(C1-C6) - d(C2-C5)$. L'asynchronie aux TS est de : 0,478 au TS-cis et 0,407 au TS-trans, ces valeurs presque identiques indiquent la même asynchronie à différents TS dans ce processus intramoléculaire.

Les données thermodynamiques pertinentes pour les réactions DAIM, les enthalpies d'activation et les enthalpies libres d'activation pour tous les systèmes sont donnés dans le Tableau III. 9.

Tableau III. 9. Réactions intra-moléculaires de cyclisation Diels-Alder de : enthalpies (ΔH , kcal/mol), enthalpies libres (ΔG , kcal/mol) et entropies (ΔS , cal/mol), calculé à 298 K et 1atm de points stationnaires par rapport au cis-OXY-RES.

composés	ΔH	ΔG	ΔS
Cis-cycle	44.647	47.063	-8.340
TS-CIS	51.269	53.758	-8.347
Trans-cycle	39.180	41.544	-7.927
TS-TRANS	57.880	60.583	-9.070

Tous les paramètres thermodynamiques d'enthalpie et d'enthalpie libre sont positifs, ce qui indique que les cyclisations intramoléculaires de Diels-Alder (DAIM) des deux cycloadduits Cis et Trans sont endothermiques et non spontanées.

Malgré la diminution de l'entropie relative et d'activation, l'énergie libre d'activation montre une diminution modérée par rapport à la réaction intermoléculaire éthylène + butadiène[41, 42]. Le mécanisme de cyclisation s'avère être non spontané.

III.3.3.1. Activité antioxydante du trans et cis CYCLE-OXY

Nous avons l'intention de poursuivre cette étude en explorant l'activité antioxydante du troisième tautomère du C-OXY : cyclisation Diels-Alder (trans et cis CYCLE-OXY), cette cyclisation peut se produire qu'avec une énergie d'environ 20 Kcal/mol (chauffage ou lumière). Les structures optimisées des composés Trans-cycle-OXY (T-CYCLE-OXY) et Cis-cycle-OXY (C-CYCLE-OXY) sont représentées sur Figure III. 7. Ensuite, dans notre

analyse, l'exécution des paramètres : BDE(E0) et l'ETS-NOCV ont été obtenu par un calcul «single point» avec PW91/TZP sur les structures optimisées. Chaque molécule est divisé en deux fragments ArO et H. Les résultats de décomposition énergétique obtenus ont été effectués dans le DMSO par le model COSMO pour l'effet solvant. (Voir Tableau III.10).

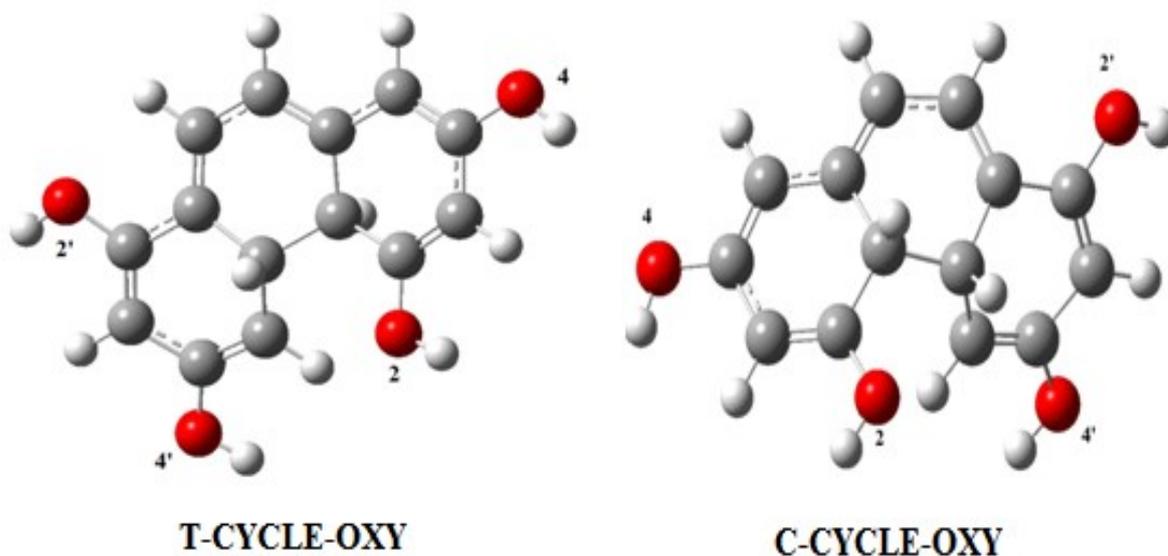


Figure III. 7. Les géométries optimisées des tautomères Trans-cycle-OXY (T-CYCLE-OXY) et Cis-cycle-OXY (C-CYCLE-OXY) du C-RES au niveau théorique B3LYP/6-311G++ (2d, 2p) dans DMSO.

Les valeurs résumées sur le Tableau III.10 démontre que :

Malgré la similitude de leur site le plus actif 2-OH en accord à la BDE(E0) et l'ETS-NOCV, le composé T-CYCLE-OXY possède la meilleure activité antioxydante par rapport au C-CYCLE-OXY.

En comparant T-CYCLE-OXY avec le composé T-RES qui a la meilleur activité antioxydante avec son site le plus active, il y'a une amélioration significative de l'ordre de 121,89 à 97,79 Kcal/mol (environ -24.1 Kcal/mol) pour la BDE(E0), et de 238,94 à 177,51 Kcal/mol (environ -61,43 Kcal/mol) pour ETS-NOCV, ce qui est considérable vu que ce produit peut se formé seulement avec 20Kcal/mol à partir de C-OXY.

Tableau III. 70. Les valeurs respectives des énergies de dissociation homolytique de la liaison OH en (Kcal/mol) avec l'analyse de la fragmentation BDE(E0) et ETS-NOCV du Trans-cycle-OXY (T-CYCLE-OXY) et Cis-cycle-OXY (C-CYCLE-OXY) dans le solvant DMSO.

DMSO		
DMSO		
Composé	BDE(E0)	ETS-NOCV
T-CYCLE-OXY		
2-OH Radical	97,79	177,51
4-OH Radical	103,70	202,15
2'-OH Radical	115,29	227,45
4'-OH Radical	120,15	235,24
C-CYCLE-OXY		
2-OH Radical	101,08	177,38
4-OH Radical	105,54	211,43
2'-OH Radical	115,53	223,65
4'-OH Radical	120,90	234,34

III.4. Conclusion

La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) a été utilisée dans le but d'une étude quantitative et qualitative de l'activité antioxydante en comparant quatre composés : trans-resvératrol, trans-oxyresvératrol, cis-resvératrol et cis-oxyresvératrol, dans des solvants de différentes polarités (DMSO, benzène, eau et éthanol).

Les méthodes utilisées sont la BDE(E0) et ETS-NOCV pour la quantification les énergies de décomposition homolytique O–H, et l'AIM pour préciser la topologie des interactions intramoléculaire. Aussi la détermination détaillée du principal mécanisme d'activité antioxydante a inhibé les espèces réactives pour cette série de molécules parmi ceux proposé dans la littérature HAT, SET-PT et SPLET dans le DMSO. Ainsi que, l'analyse des enthalpies des réactions relatives aux trois mécanismes cités, des molécules étudiés avec quelques radicaux (HO^\bullet , HOO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$ et $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, NO^\bullet et NO_2^\bullet). En plus de l'investigation de la structure et de la solubilité ont été fournies.

Les résultats obtenus révèlent plusieurs conclusions significatives. Tout d'abord, l'analyse de la structure des quatre composés étudiés met en évidence un effet de délocalisation et de conjugaison des liaisons, conduisant à une stabilisation maximale de leurs formes radicalaires, cationiques et anioniques. De plus, les calculs théoriques effectués par les méthodes BDE(E0) et ETS-NOCV identifient le trans-oxyresvératrol (T-OXY) comme le composé présentant l'activité antioxydante la plus importante, en accord total avec les résultats expérimentaux.

Par ailleurs, la propriété physicochimique des dérivés de stilbènes étudiés révèle une solubilité réduite dans l'eau, le benzène et l'octanol, mais une bonne solubilité dans l'éthanol et DMSO, ce qui restreint l'étude à ce dernier solvant. Les calculs théoriques confirment que le mécanisme le plus favorable pour l'activité antioxydante est le HAT, tandis que les mécanismes SET-PT et SPLET sont désavantagés. Le T-OXY se distingue également comme le meilleur donneur d'électrons, selon l'analyse des énergies des orbitales frontières et les résultats de l'IP.

En outre, l'évaluation des enthalpies ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} et ΔH_{PA} des réactions liées aux mécanismes HAT, SPLET et SET-PT des composés étudiés affirme que le type de radical influence le chemin réactionnel de l'activité antiradicalaire du composé. L'analyse AIM révèle l'existence d'un troisième tautomère et la probabilité d'une cyclisation Diels-Alder du C-OXY, avec une énergie nécessaire d'environ 20 Kcal/mol pour la formation respective du T-CYCLE-OXY et C-CYCLE-OXY. Enfin, l'analyse de l'activité antioxydante par les méthodes BDE(E0) et ETS-NOCV montre que le composé T-CYCLE-OXY présente une meilleure activité antioxydante que le C-CYCLE-OXY et même que le T-OXY, avec des améliorations significatives des énergies.

Notre étude confirme les propriétés antioxydantes les plus significatives de l'oxyrésvératrol. Le site de l'hydroxylation du resvératrol ainsi que la présence du pont éthylénique entre les deux cycles aromatiques améliore considérablement sa capacité d'antioxydant.

Références

1. Lorenz, P., et al., *Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells*. Nitric oxide, 2003. **9**(2): p. 64-76 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2003.09.005>.
2. Đorović, J., et al., *Influence of different free radicals on scavenging potency of gallic acid*. Journal of molecular modeling, 2014. **20**: p. 1-9 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2345-y>.
3. Kucinska, M., et al., *Effects of hydroxylated resveratrol analogs on oxidative stress and cancer cells death in human acute T cell leukemia cell line: prooxidative potential of hydroxylated resveratrol analogs*. Chemico-biological interactions, 2014. **209**: p. 96-110 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.12.009>.
4. Murias, M., et al., *Antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of hydroxylated resveratrol analogues: structure-activity relationship*. Biochemical pharmacology, 2005. **69**(6): p. 903-912 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.12.001>.
5. Kumaresan, R.J.C. and T. Chemistry, *A DFT study on the structural, electronic properties and radical scavenging mechanisms of calycosin, glycitein, pratensein and prunetin*. Computational and Theoretical Chemistry, 2012. **985**: p. 14-22 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.01.028>.
6. Ali, A., et al., *DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques*. Bioorganic chemistry, 2017. **73**: p. 83-99 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.001>.
7. Cao, H., et al., *Density functional theory calculations for resveratrol*. Bioorganic medicinal chemistry letters, 2003. **13**(11): p. 1869-1871 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00283-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00283-X).
8. Sun, Y.-M., et al., *Theoretical elucidation on the antioxidant mechanism of curcumin: a DFT study*. Organic letters, 2002. **4**(17): p. 2909-2911 DOI: <https://doi.org/10.1021/ol0262789>.
9. Frisch, M.J.T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M. J.; Knox, E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian09, Revision A.1; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009., *Gaussian09, Revision A.1; Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2009.
10. Becke, A.D.J.P.r.A., *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*. Physical review A, 1988. **38**(6): p. 3098 DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
11. Lee, C., W. Yang, and R.G.J.P.r.B. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. Physical review B, 1988. **37**(2): p. 785 DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
12. Frisch, M.J., J.A. Pople, and J.S.J.T.J.o.c.p. Binkley, *Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets*. The Journal of chemical physics, 1984. **80**(7): p. 3265-3269.
13. Cossi, M. and V.J.T.J.o.C.P. Barone, *Solvent effect on vertical electronic transitions by the polarizable continuum model*. The Journal of chemical physics, 2000. **112**(5): p. 2427-2435 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.480808>.

14. Baerends, E.J.C.P., *DE Ellis and P. Ros*. Chem. Phys, 1973. **2**: p. 41.
15. Aprà, E. and A.J.J.o.M.S.T. Fortunelli, *Density-functional study of Pt13 and Pt55 cuboctahedral clusters*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2000. **501**: p. 251-259 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(99\)00436-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(99)00436-4).
16. Pascual-Ahuir, J., et al., *Electrostatic interaction of a solute with a continuum. Improved description of the cavity and of the surface cavity bound charge distribution*. Journal of Computational Chemistry, 1987. **8**(6): p. 778-787 DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.540080605>.
17. Klamt, A. and G.J.J.o.t.C.S. Schüürmann, *Perkin Transactions 2, COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1993(5): p. 799-805 DOI: <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
18. Klamt, A.J.T.J.o.P.C., *Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena*. The Journal of Physical Chemistry, 1995. **99**(7): p. 2224-2235 DOI: <https://doi.org/10.1021/j100007a062>.
19. Gonzalez, C. and H.B.J.T.J.o.C.P. Schlegel, *An improved algorithm for reaction path following*. The Journal of chemical physics, 1989. **90**(4): p. 2154-2161 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.456010>.
20. Gonzalez, C. and H.B.J.J.o.P.C. Schlegel, *Reaction path following in mass-weighted internal coordinates*. Journal of Physical Chemistry, 1990. **94**(14): p. 5523-5527 DOI: <https://doi.org/10.1021/j100377a021>.
21. Tomasi, J. and M.J.C.R. Persico, *Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent*. Chemical Reviews, 1994. **94**(7): p. 2027-2094 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00031a013>.
22. Hehre, W.J.J.A.o.C.R., *Ab initio molecular orbital theory*. Accounts of chemical research, 1976. **9**(11): p. 399-406 DOI: <https://doi.org/10.1021/ar50107a003>.
23. Reed, A.E., L.A. Curtiss, and F.J.C.R. Weinhold, *Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint*. Chemical Reviews, 1988. **88**(6): p. 899-926 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
24. Contreras, R.R., et al., *A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules*. Chemical physics letters, 1999. **304**(5-6): p. 405-413 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00325-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00325-5).
25. Leopoldini, M., et al., *Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism*. The Journal of Physical Chemistry A, 2004. **108**(22): p. 4916-4922 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp037247d>.
26. Konopko, A. and G.J.T.J.o.O.C. Litwinienko, *Unexpected role of pH and microenvironment on the antioxidant and synergistic activity of resveratrol in model micellar and liposomal systems*. The Journal of Organic Chemistry, 2021. **87**(3): p. 1698-1709 DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01801>.
27. Frei, B. and J.V.J.T.J.o.n. Higdon, *Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies*. The Journal of Nutrition, 2003. **133**(10): p. 3275S-3284S DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3275S>.
28. Tagliazucchi, D., et al., *In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols*. Food Chemistry, 2010. **120**(2): p. 599-606 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.10.030>.
29. Villaño, D., et al., *Comparison of antioxidant activity of wine phenolic compounds and metabolites in vitro*. Analytica Chimica Acta, 2005. **538**(1-2): p. 391-398 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.02.016>.
30. Waffo Tegu, P., et al., *Isolation, identification, and antioxidant activity of three stilbene glucosides newly extracted from Vitis vinifera cell cultures*. Journal of natural products, 1998. **61**(5): p. 655-657 DOI: <https://doi.org/10.1021/np9704819>.
31. Ovesná, Z., et al., *Antioxidant activity of resveratrol, piceatannol and 3, 3', 4, 4', 5, 5'-hexahydroxy-trans-stilbene in three leukemia cell lines*. Oncology reports, 2006. **16**(3): p. 617-624 DOI: <https://doi.org/10.3892/or.16.3.617>.

32. Kostadinović, S., et al., *Stilbene levels and antioxidant activity of Vranec and Merlot wines from Macedonia: Effect of variety and enological practices*. Food Chemistry, 2012. **135**(4): p. 3003-3009 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.118>.
33. Villaño, D., et al., *Comparison of antioxidant activity of wine phenolic compounds and metabolites in vitro*. Analytica Chimica Acta, 2005. **538**(1-2): p. 391-398.
34. Olszowy, M.J.P.P. and Biochemistry, *What is responsible for antioxidant properties of polyphenolic compounds from plants?* Plant Physiology and Biochemistry, 2019. **144**: p. 135-143 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.09.039>.
35. Nerya, O., et al., *Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers*. Phytochemistry, 2004. **65**(10): p. 1389-1395 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.04.016>.
36. Ratnam, D.V., et al., *Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective*. Journal of controlled release, 2006. **113**(3): p. 189-207 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.015>.
37. Kennedy, A.R. and C.J.C. Symons, *'Water Structure' versus 'Radical Scavenger' theories as explanations for the suppressive effects of DMSO and related compounds on radiation-induced transformation in vitro*. Carcinogenesis, 1987. **8**(5): p. 683-688 DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/8.5.683>.
38. Bader, R.F. and H.J.T.J.o.c.p. Essén, *The characterization of atomic interactions*. The Journal of chemical physics, 1984. **80**(5): p. 1943-1960 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.446956>.
39. Espinosa, E., et al., *Topological analysis of the electron density in hydrogen bonds*. Acta Crystallographica Section B: Structural Science, 1999. **55**(4): p. 563-572 DOI: <https://doi.org/10.1107/S0108768199002128>.
40. Domingo, L.R., et al., *Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions*. Tetrahedron, 2002. **58**(22): p. 4417-4423 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
41. Diels, O. and K.J.J.L.A.d.C. Alder, *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1928. **460**(1): p. 98-122 DOI: <https://doi.org/10.1002/jlac.19284600106>.
42. Woodward, R.B. and R.J.A.C.I.E.i.E. Hoffmann, *The conservation of orbital symmetry*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1969. **8**(11): p. 781-853 DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.196907811>.

Chapitre IV

Etude de l'amélioration de l'activité antioxydante par complexation

IV.1. Introduction

À la lumière des résultats de notre étude théorique dans le chapitre précédent concernant l'activité antiradicalaire de l'OXY. Nous avons obtenu les positions exactes des Bond Critical Points (BCPs), ainsi que les valeurs de leurs descripteurs AIM respectives. Où il apparaît clairement deux points pour la géométrie trans et un seul pour la cis [1] (Voir Figure IV.1).

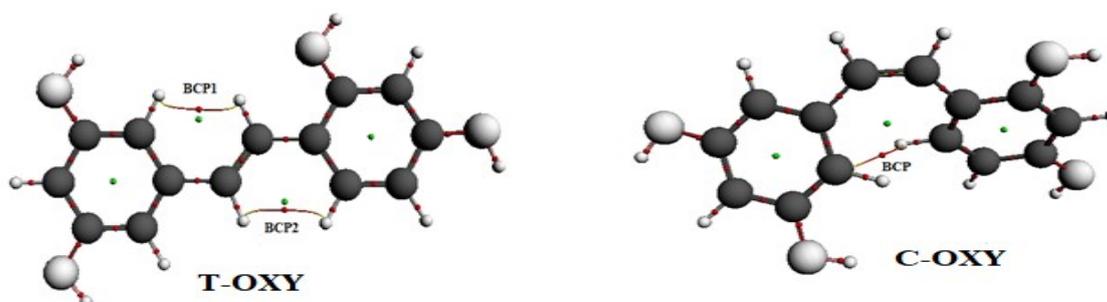


Figure IV. 1. Représentation graphique des points critiques de liaison (BCP en rouge) et des points critiques d'anneau (RCP en vert) de T-OXY et C-OXY avec analyse AIM.

Le point critique en géométrie C-OXY nous a orienté vers la complexation, et vers une cyclisation de type Diels-Alder, aboutissant aux deux produits T-CYCLE-OXY et C-CYCLE-OXY avec une activité antiradicalaire de 97.79 kcal/mol et 101.08 kcal/mol respectivement (chapitre I) [1]. Pour la géométrie trans, les deux points critiques suggèrent une probabilité de complexation du T-OXY avec les ions des métaux de transitions. Ces mêmes complexes métalliques peuvent posséder une capacité antioxydante amplifiée, comme les complexes flavonoïdes qui ont révélé expérimentalement une meilleure efficacité à inhiber les radicaux que leurs molécules parente libres [2-4]. Dans l'idée de poursuivre l'amélioration de l'activité antioxydante du ligand OXY, nous avons opté pour sa complexation avec des métaux de transition.

Un large éventail de nombres de géométries, de coordination et d'états d'oxydation de complexes peuvent être confectionnés. D'une part par le choix du métal pour la construction du complexe et d'autre part par le type de mécanisme qui améliore cette capacité antioxydante. Les complexes des ions de cuivre ont attiré une attention considérable comme médicaments potentiels [5-8]. En effet ces complexes possèdent des activités anticancéreuse et antioxydante supérieures à celles des complexes de nickel, cobalt et zinc [7-10]. Ainsi, la cible de notre étude de complexation cuivre-Oxyrésveratrol est amplement justifier. Les résultats intéressants d'études conjointes expérimentale et théorique sur les complexes du

cuiivre-Resvératrol [11, 12], nous a encouragé à explorer dans la complexation de l'OXY avec le cuivre dans ses deux états d'oxydation Cu^+ et Cu^{2+} . Mais plus particulièrement à explorer l'impact de la complexation par le cuivre sur le potentiel antioxydant de l'OXY. A notre connaissance les complexes de Cu^+ et Cu^{2+} avec le ligand RES substitué par OH en position (5') n'ont pas été synthétisés expérimentalement.

Des études expérimentales et théoriques ont proposé deux mécanismes de complexation bien distingués : un mécanisme de chélation directe et un mécanisme couplé-déprotonation-chélation. Ce dernier a été perçu comme le plus probable, car il propose que l'interaction au site de chélation en milieu aqueux avec les métaux de transition induise une déprotonation. Donnant des complexes particulièrement stables en milieu physiologique en se basant sur considérations thermochimiques [13-15].

Pour quantifier qualitativement l'effet de la complexation sur la propriété antioxydante de l'OXY, et afin d'identifier le site et le complexe le plus antioxydant dans le solvant DMSO. L'activité antioxydante a été déterminée par plusieurs mécanismes: Le mécanisme par fragmentation homolytique intramoléculaire de la liaison O-H, en se basant sur l'approche théorique: BDE(E_0). (I) hydrogen atom transfer (HAT) [16], (II) single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT) et (III) sequential proton loss electron transfer (SPLET). Ceci en fonction de certains paramètres thermochimiques BDE (enthalpies de dissociation des liaisons), IP (potentiels d'ionisation adiabatique), PDE (enthalpies de dissociation des protons), PA (affinités des protons) et ETE (enthalpies de transfert d'électrons). (SET-PT) et (SPLET) sont basés sur le potentiel de la molécule antioxydante à céder un électron. Les trois mécanismes sont compétitifs [1, 17]. De plus, les énergies des orbitales frontières, où la HOMO est un paramètre électronique important pour décrire la prédisposition d'une molécule à participer aux réactions de transfert d'électrons. Et enfin, faire une comparaison avec le ligand T-OXY qui a été identifié comme meilleur antioxydant [1].

IV.2. Détails des calculs

Bien que la fonctionnelle hybride B3LYP ait démontré son succès pour prédire un large éventail de propriétés moléculaires, elle échoue pour les métaux et plus particulièrement pour les complexes de métaux de transition. Plusieurs études ont abordé ce handicap comme : « Why does the B3LYP hybrid functional fail for metals? » [18], ou encore ces références respectives [19-22]. Nous avons donc opté pour une autre fonctionnelle qui est "PW91". Vu que la série des complexes et des biomatériaux étudiés dans ces deux chapitres sont

hypothétiques. Et que l'objectif de notre étude est la recherche d'une propriété antioxydante améliorée. Cette capacité est étroitement corrélée à la géométrie. L'absence de paramètres géométriques expérimentaux est un souci. Le choix de la fonctionnelle PW91 et la base TZP dans nos calculs n'est pas arbitraire et basé sur une bonne recherche dans ce domaine [23-25]. Les références citées ci-dessous ; témoignent de son efficacité. Les paramètres géométriques calculés à ce niveau, reproduisent fidèlement les structures synthétisées [23-25].

Pour mener une étude comparative cohérente sur l'activité antioxydante des composés présentés dans les trois chapitres et pour identifier éventuellement le plus efficace, nous avons été confrontés à une limitation : la base 6-311G++ (2d, 2p) utilisée dans Gaussian n'est pas disponible dans le package ADF. Par conséquent, nous avons opté pour la base TZP, la plus proche de la 6-311G++ (2d, 2p), afin d'obtenir des résultats comparables.

IV.2.1. Optimisation des géométries

L'optimisation des structures des complexes de cuivre a été réalisée à l'aide de la (DFT) [26], en utilisant le logiciel Amsterdam Density Functional (ADF) [27], et y comprenant également les calculs « single-point » comme la fragmentation des liaisons. On a retenu le niveau PW91 (Perdew-Wang 1991) [28], fonction d'échange-correlation GGA (Generalized Gradient Approximation), et l'ensemble de bases atomiques Slater TZP (Triple zeta polarisation) [29], pour les orbitales de valence de tous les atomes (1s pour H ; 2p pour O, C; et 4s, 3d pour Cu). Medium frozen cores a été imposés pour les orbitales internes. Le paramètre d'intégral : Becke, et les critères de convergence énergétique sont de 10^{-3} a.u, respectivement. L'effet de solvant a été appliqué par COnductor-like Screening Model (COSMO) pour prendre en compte l'effet du DMSO [30], qui a été implémenté dans ADF [30], où la constante diélectrique du DMSO ($\epsilon = 46.7$) et les rayons de van der Waals égaux à 3.04 Å pour le DMSO. Étant donné que les complexes de cuivre-OXY n'ont pas de structure par rayons X ; les calculs ont été effectués en utilisant l'interface graphique du programme pour générer la structure. De plus, pour atteindre plus de précision dans les calculs, il a été établi que toutes les structures optimisées avaient atteint les minima globaux de la surface d'énergie potentielle en atteignant zéro fréquence imaginaire.

IV.3. Résultats et discussion

Dans le présent travail, nous nous sommes basés sur les résultats de l'AIM pour la complexation de Cu^+ et Cu^{2+} avec T-OXY et C-OXY suivant deux mécanismes : Dans le premier, les ligands sont neutres, et en se liant aux ions métalliques Cu^+ et Cu^{2+} donnent des complexes chargés positivement. Le deuxième mécanisme se base sur la déprotonation des

ligands aux points critiques respectifs sur les deux carbones [16], donnant ainsi des ligands chargés négativement (-2). Et enfin, pour la première fois la coordination de deux ligands OXY neutres et déprotonés chargés (-4) avec Cu^+ et Cu^{2+} . Dans ce qui suit, le Tableau. IV.1 indique la nomenclature utilisée.

Tableau IV. 1. La nomenclature utilisée pour les complexes Cu^+ et Cu^{2+} .

Cu^+ complexes		
	Type	Nom
Cu^+ avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P1 via l'oxygène		$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - \text{OXY})]^+$
Cu^+ avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P1 via carbone	Chargées positivement	$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - \text{OXY})]^{+'}$
Cu^+ avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P2		$[\text{Cu}^+_{P2} - (T - \text{OXY})]^+$
Cu^+ avec C-OXY neutre sur le point critique BCP		$[\text{Cu}^+ - (C - \text{OXY})]^+$
Cu^+ avec T-OXY déprotonés sur le point critique BCP P1	Chargées négativement	$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - \text{OXY})_{dep}^{-2}]^-$
Cu^+ avec T-OXY déprotonés sur le point critique BCP P2		$[\text{Cu}^+_{P2} - (T - \text{OXY})_{dep}^{-2}]^-$
Cu^+ avec C-OXY déprotonés sur le point critique BCP.		$[\text{Cu}^+ - (C - \text{OXY})_{dep}^{-2}]^-$
Cu^+ avec deux T-OXY neutres sur leurs points critiques respectifs	Deux OXY neutres et déprotonés	$[\text{Cu}^+ - 2(T - \text{OXY})]^+$
Cu^+ avec deux T-OXY déprotonés sur leurs points critiques respectifs		$[\text{Cu}^{2+} - 2(T - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^{-3}$
Cu^{2+} complexes		
	Type	Nom
Complexe de Cu^{2+} avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P1 via l'oxygène		$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - \text{OXY})]^{2+}$
Complexe de Cu^{2+} avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P1 via carbone	Chargées positivement	$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - \text{OXY})]^{2+'}$
Complexe de Cu^{2+} avec T-OXY neutre sur le point critique BCP P2		$[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - \text{OXY})]^{2+}$
Complexe de Cu^{2+} avec C-OXY neutre sur le point critique BCP		$[\text{Cu}^{2+} - (C - \text{OXY})]^{2+}$
Complexe de Cu^{2+} avec T-OXY déprotonés sur le point critique BCP P1	Chargées négativement	$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - \text{OXY})_{dep}^{-2}]$
Complexe de Cu^{2+} avec T-OXY déprotonés sur le point critique BCP P2		$[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - \text{OXY})_{dep}^{-2}]$
Complexe de Cu^{2+} avec C-OXY déprotonés sur le point critique BCP.		$[\text{Cu}^{2+} - (C - \text{OXY})_{dep}^{-2}]$
Complexe de Cu^{2+} avec deux T-OXY neutres sur leurs points critiques respectifs.	Deux OXY neutres et déprotonés	$[\text{Cu}^{2+} - 2(T - \text{OXY})]^{2+}$
Complexe de Cu^{2+} avec deux T-OXY déprotonés (chargés 4-) sur leurs points critiques respectifs.		$[\text{Cu}^{2+} - 2(T - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^{-2}$

IV.3.1. Paramètres structuraux

En analysant plusieurs paramètres, nous avons fait l'étude de la coordination des ions Cu^+ et Cu^{2+} avec T-OXY et C-OXY. Où à titre d'illustration, les Figures IV.2 et IV.3 traduisent visuellement les diverses configurations qui ont émergé de la chélation des ions métalliques aux sites des points critiques par les deux mécanismes proposés, respectivement.

Les quatre structures initiales ont été dérivées en utilisant une approche de chélation directe, dans laquelle aucune restriction n'a été imposée sur les ligands. Dans cette méthode, Cu^+ ou Cu^{2+} est positionné au point critique, créant une liaison avec le ligand neutre OXY. En revanche, les trois derniers systèmes, présentés sur les deux figures, ont été obtenus en appliquant une contrainte spécifique : la coordination couplée de déprotonation de Cu^+ ou Cu^{2+} au point critique. Ces représentations visuelles fournissent une compréhension claire des interactions complexes de coordination, offrant un aperçu des diverses configurations qui émergent de différents scénarios contraignants.

Etant donné qu'aucune donnée cristallographique disponible détaillant les structures des complexes formés entre cis- et trans-OXY et les cations du cuivre Cu^+ et Cu^{2+} . Pour cette étude théorique, notre choix de calculs au niveau théorique PW9/TZP n'est pas arbitraire et basé sur une bonne et longue recherche dans ce domaine [25, 31-35]. Où les longueurs et angles de liaison calculés étaient fortement corrélés à ceux observés expérimentalement pour les complexes organométalliques dans nos études théoriques antécédentes [23-25]. Donc, les paramètres géométriques calculés à ce niveau, reproduisent fidèlement les structures synthétisées. Indiquant la précision et la fiabilité des méthodes de calcul utilisées.

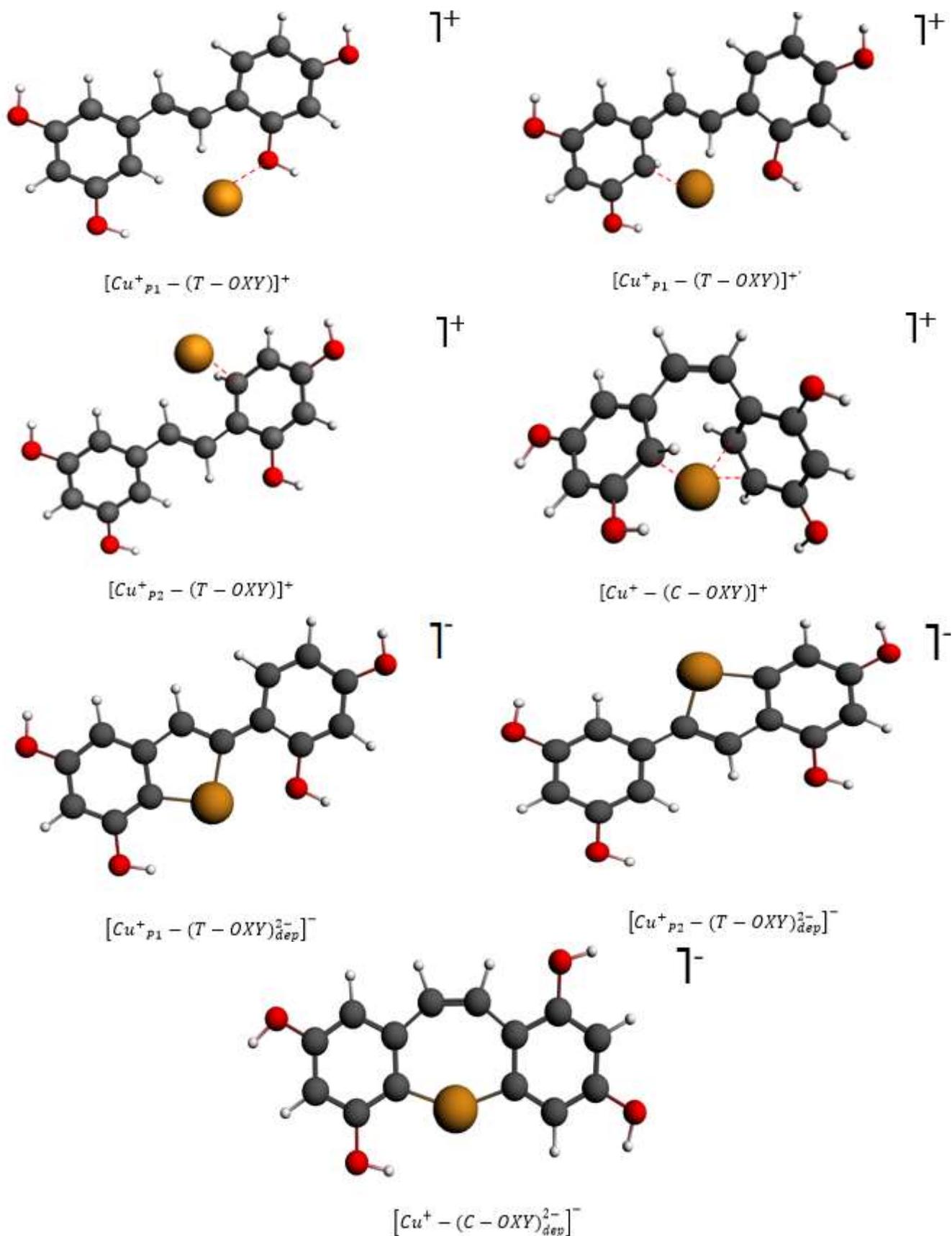


Figure IV. 2. Structures optimisés par PW91/TZP en DMSO des complexes Cu^+ .

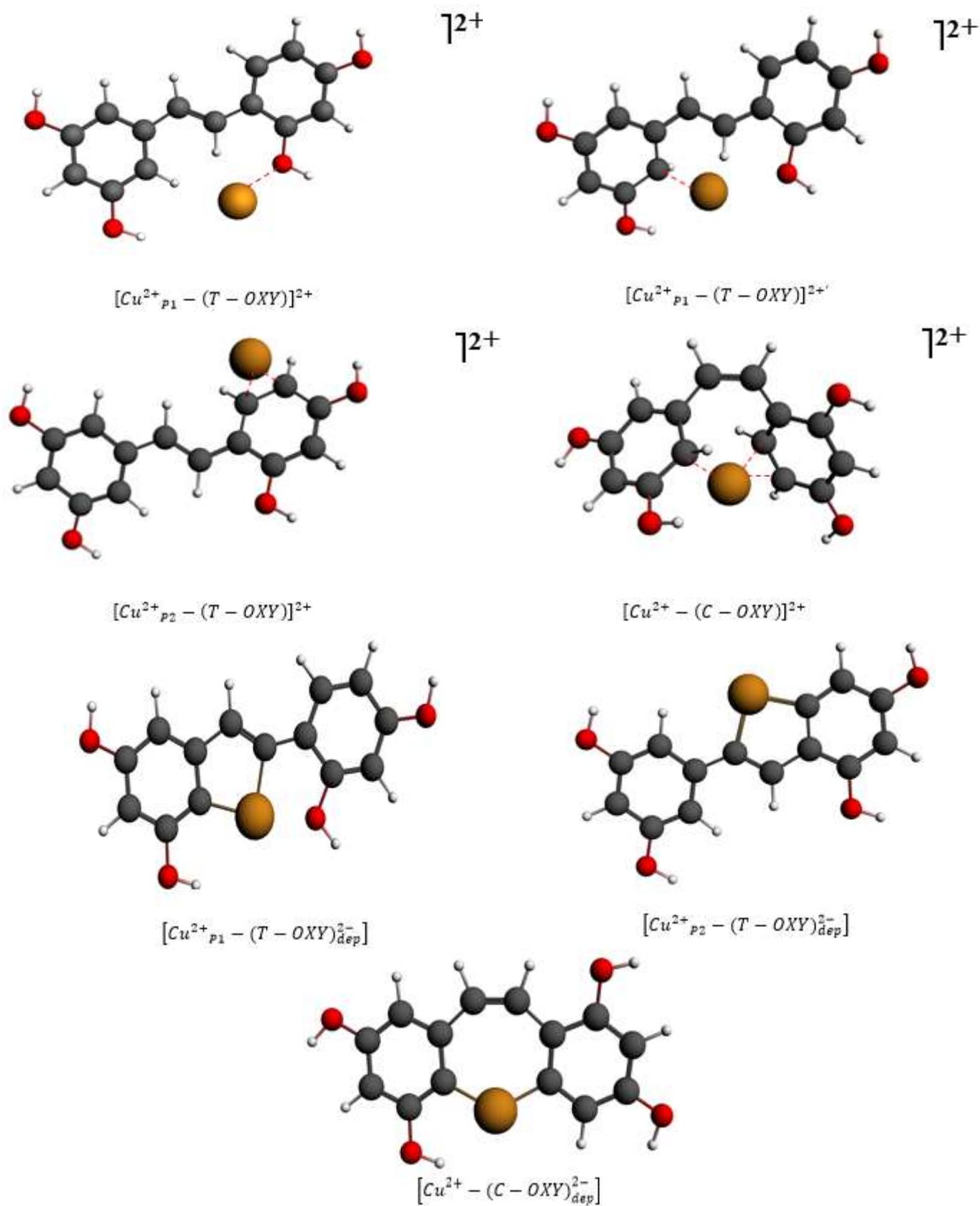


Figure IV. 3. Structures optimisés par PW91/TZP en DMSO des complexes de Cu^{2+} .

IV.3.2. Géométries moléculaires

De nombreuses études établissent une corrélation entre la capacité antioxydante des polyphénols et leur structure moléculaire [36-38]. Leurs capacités antioxydantes significatives distinguent les cis- et trans-OXY, attribuées à leur structure constituée de deux cycles aromatiques liés par une unité éthylène. Cette disposition les positionne parmi les antioxydants les plus efficaces [39] (Figure IV.4).

Nous avons fait l'étude de la coordination de l'ion Cu^+ et Cu^{2+} aux T-OXY et C-OXY en analysant plusieurs paramètres structuraux relatifs à la structure des :

$[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})]^+$, $[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})]^{+'}$, $[\text{Cu}^+_{P2} - (\text{T} - \text{OXY})]^+$, $[\text{Cu}^+ - (\text{C} - \text{OXY})]^+$, $[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$, $[\text{Cu}^+_{P2} - (\text{T} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$, $[\text{Cu}^+ - (\text{C} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})]^{2+'}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (\text{T} - \text{OXY})]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+} - (\text{C} - \text{OXY})]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$, $[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (\text{T} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$ et $[\text{Cu}^{2+} - (\text{C} - \text{OXY})^{2-}_{dep}]^-$ optimisés au niveau PW91/TZP en DMSO. Les données sur ces paramètres sont présentées dans le Tableau IV.2.

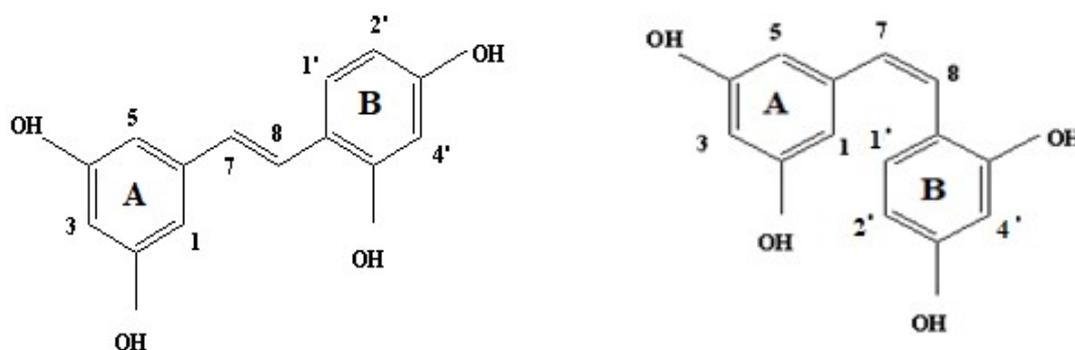


Figure IV. 4. Structure chimique du cis et trans OXY.

Tableau IV. 2. Longueur de liaison (Å) des complexes $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ and $[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ optimisé à PW91/TZP/DMSO.

Compounds	C=C ₈	C ₇ -C ₆	C ₈ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -C ₅	C ₅ -C ₆	C ₅ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -C ₅	C ₅ -C ₆	C ₁ -C ₂	O ₃ -H ₅	O ₃ -H ₃	O ₂ -H ₂	O ₄ -H ₄	O-Cu	C _{sp} -Cu	C-Cu	Ref
T-OXY	1,346	1,446	1,440	1,390	1,392	1,395	1,397	1,396	1,392	1,391	1,342	1,340	1,397	1,399	1,391	0,980	0,980	0,980	0,980	—	—	—	[1]
C-OXY	1,350	1,453	1,447	1,390	1,397	1,396	1,394	1,397	1,394	1,392	1,340	1,399	1,398	1,341	1,397	0,981	0,982	0,980	0,980	—	—	—	[1]
Cu ⁺ complexes																							
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$	1,353	1,437	1,413	1,403	1,380	1,392	1,390	1,388	1,397	1,392	1,407	1,369	1,390	1,374	1,414	0,984	0,982	0,982	0,981	2,044	—	—	
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$	1,377	1,416	1,412	1,417	1,430	1,378	1,401	1,392	1,394	1,406	1,373	1,402	1,392	1,376	1,419	0,982	0,982	0,986	0,986	—	1,979	—	
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$	1,361	1,429	1,414	1,400	1,384	1,392	1,390	1,385	1,401	1,427	1,403	1,396	1,392	1,382	1,415	0,981	0,981	0,981	0,980	—	1,994	—	
$[Cu^+ - (C - OXY)]^+$	1,375	1,436	1,423	1,421	1,384	1,395	1,391	1,390	1,390	1,389	1,387	1,404	1,385	1,410	1,369	0,983	0,982	0,983	0,981	—	1,989	1,975	
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,369	1,450	1,422	1,391	1,384	1,401	1,415	1,359	1,413	1,378	1,401	1,392	1,394	1,406	1,373	0,982	0,980	0,991	0,980	—	1,943	1,947	
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,373	1,431	1,448	1,396	1,386	1,384	1,397	1,391	1,396	1,394	1,389	1,378	1,401	1,392	1,394	0,980	0,982	0,980	0,980	—	1,948	1,944	
$[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,397	1,437	1,437	1,391	1,387	1,402	1,422	1,405	1,398	1,392	1,392	1,405	1,423	1,389	1,387	0,980	0,980	0,988	0,979	—	1,877	1,876	
Cu ²⁺ complexes																							
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$	1,363	1,426	1,391	1,412	1,379	1,400	1,391	1,384	1,401	1,415	1,359	1,413	1,396	1,367	1,428	0,985	0,983	0,982	0,981	1,984	—	—	
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$	1,373	1,424	1,404	1,434	1,423	1,389	1,387	1,404	1,385	1,410	1,369	1,418	1,392	1,374	1,432	0,983	0,985	0,984	0,985	—	1,993	—	
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$	1,371	1,416	1,408	1,406	1,380	1,399	1,396	1,380	1,380	1,420	1,420	1,407	1,431	1,382	1,422	0,983	0,983	0,981	0,982	—	2,040	2,001	
$[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$	1,365	1,441	1,417	1,394	1,406	1,373	1,402	1,396	1,386	1,384	1,397	1,391	1,396	1,394	1,389	0,985	0,984	0,983	0,983	—	1,982	1,969	
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,339	1,455	1,423	1,383	1,393	1,391	1,387	1,402	1,422	1,405	1,398	1,392	1,392	1,405	1,397	0,983	0,985	0,987	0,981	—	1,929	1,976	
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,348	1,441	1,425	1,384	1,392	1,390	1,385	1,401	1,427	1,403	1,396	1,421	1,384	1,395	1,391	0,981	0,983	0,980	0,980	—	1,939	1,956	
$[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	1,360	1,455	1,425	1,359	1,413	1,378	1,401	1,396	1,417	1,430	1,378	1,401	1,392	1,394	1,406	0,982	0,983	0,985	0,980	—	1,877	1,873	

Tableau IV. 3. Angles plan et dièdres (°) pour les complexes $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ and $[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ optimisé à PW91/TZP/DMSO.

Composés	C-Cu-C	α (C ₈ C ₁ ·C ₆ ·C ₇)	θ (C ₇ C ₁ C ₆ C ₈)
T-OXY	—	2,1	3
C-OXY	—	8	12
Cu⁺ complexes			
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$	—	2	2,6
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$	—	0	14,9
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$	—	9	10,5
$[Cu^+ - (C - OXY)]^+$	109,0	14	14
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	93,2	1,7	0
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	97,0	0,1	0,7
$[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	141,8	0,5	0,3
Cu²⁺ complexes			
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$	—	1	3,9
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$	—	1	17,1
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$	40,7	10,4	6,8
$[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$	109,3	14	16
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	87,5	0,5	0,2
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	91,8	0,3	3,4
$[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	123,5	1,7	5

Pour notre étude théorique, le choix des calculs par PW91 et TZP a démonté un bon accord entre les longueurs de liaison calculées des complexes et celles obtenues expérimentalement par Diffraction des Rayons X et Neutron Diffraction pour les longueurs de liaison C-Cu dans les complexes de métaux de transition [40]. A partir des valeurs des longueurs de liaison, des angles et des angles dièdres optimisés sélectionnés pour les complexes de Cu²⁺ et Cu⁺ résumées dans le tableau. IV.2 et IV.3. Il est évident que toutes les structures des complexes gardent la propriété de double liaison du pont éthylénique propre à

la structure des stilbènes rapporté sur la colonne 1 noté $C_7=C_8$. Les valeurs de longueur de liaison C_7-C_6 et C_8-C_6 , valent entre 1.391 et 1.455 Å. Néanmoins la longueur moyenne des liaisons dans chacun des cycles A et B respectivement présente dans le squelette des géométries des complexes étudiés indiquée dans les colonnes C_A-C_A et C_B-C_B est d'environ 1,4 Å possédant ainsi la délocalisation des électrons π . Indiquant ainsi une résonance électronique dans ces deux cycles aromatiques. Ce même comportement est observé pour les composés T-OXY et C-OXY. Les valeurs de longueur de liaison O_5-H_5 , O_3-H_3 , O_2-H_2 et O_4-H_4 sur les deux cycles aromatiques sont relativement constantes variant entre 0,980 à 0,991 Å.

Cependant, selon les valeurs de l'angle dièdre, le facteur essentiel pour déterminer le meilleur antioxydant est la planéité de la géométrie qui facilite le départ de l'hydrogène ou le transfert d'électron. Cette propriété contribue à la stabilité des leurs formes radicalaires après oxydation. Cette propriété est dépourvue pour un coté ou les deux pour les géométries C-OXY, $[Cu^+_{p_2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+}_{p_2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, et pour $[Cu^+_{p_1} - (T - OXY)]^+$ et $[Cu^{2+}_{p_1} - (T - OXY)]^{2+}$ qui se coordonnent via le carbone du cycle.

Pour la longueur C-Cu, elle varie de 1,873 à 1,976 Å et $C_{ph}-Cu$ de 1,877 à 1,962 Å. Les valeurs des liaisons de coordination Cu-C et Cu-ph présentent des différences de (0,01-0,04) par rapport aux valeurs expérimentales.

Les ions du cuivre Cu^+ et Cu^{2+} se chélate via l'oxygène dans les deux complexes $[Cu^+_{p_1} - (T - OXY)]^+$ et $[Cu^{2+}_{p_1} - (T - OXY)]^{2+}$ par une liaison dative par le doublet de l'oxygène et la case vide du cuivre. La longueur de cette liaison varie entre 1,984 à 2,044 Å [12].

Les structures moléculaires des complexes Cu^{2+} et Cu^+ optimisées avec un seul ligand trans et cis neutres sont illustrées sur la figure 2, les ligands sont coordonnés à l'atome du cuivre via les atomes d'oxygène et le carbone du cycle pour le point critique 1 et seulement par les atomes de carbone du cycle pour le point critique 2 ($\eta=1$ pour Cu^+ et $\eta=2$ pour Cu^{2+}) ainsi que pour la géométrie cis ($\eta=3$ pour Cu^+ et Cu^{2+}). Pour les ligands bis-déprotonés chargés (2-) sont coordonnés à l'atome de cuivre via les atomes de carbone ($\eta=3$ pour Cu^{2+} et $\eta=2$ pour Cu^+).

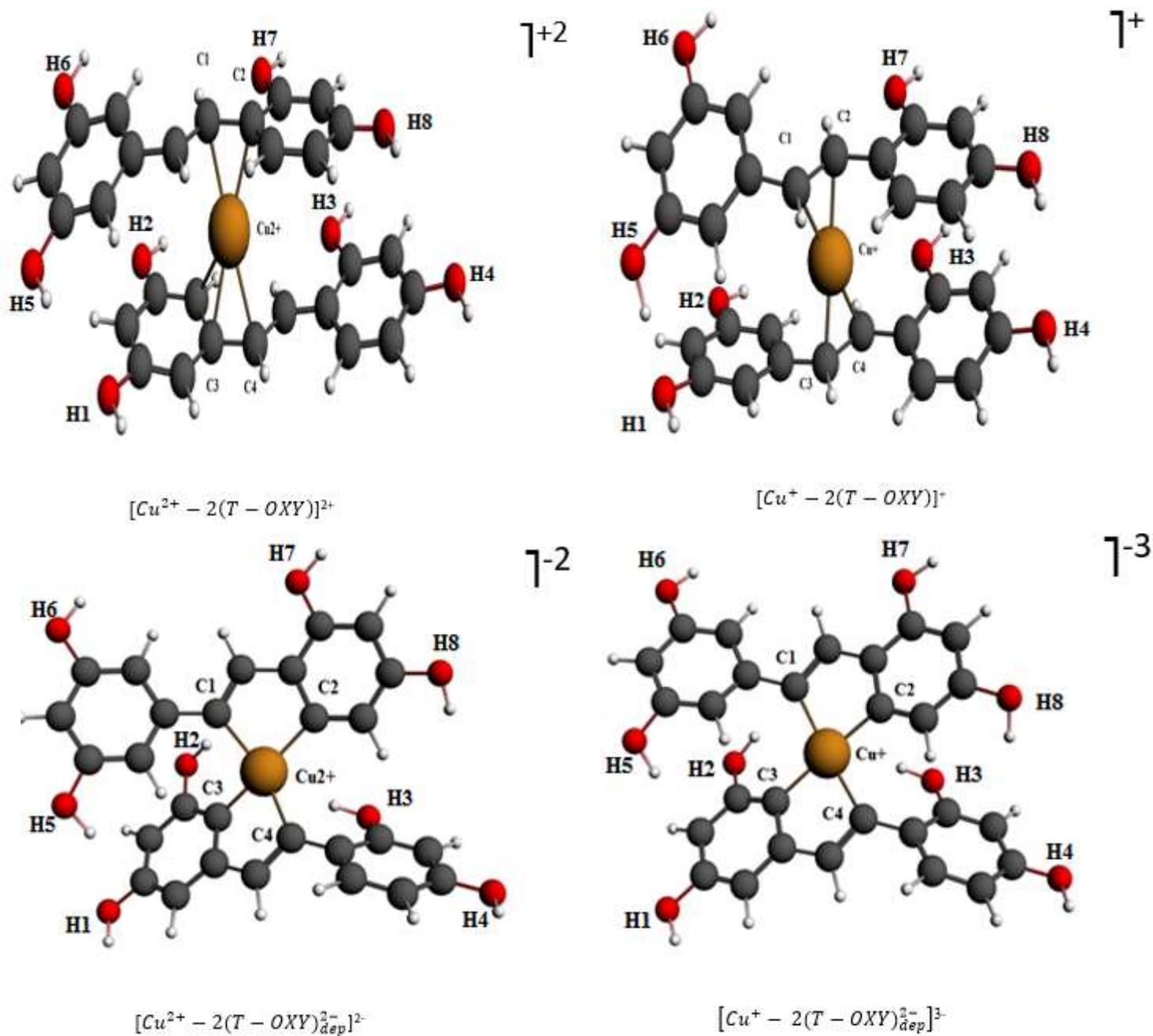


Figure IV. 5. Structures optimisées par PW91/TZP/DMSO des complexes : $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{+} - 2(T - OXY)]^{+}$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{\text{dép}}^{2-}]^{2-}$ et $[Cu^{+} - 2(T - OXY)_{\text{dép}}^{2-}]^{3-}$.

Tableau IV. 4. Longueur de liaison (Å) des complexes $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{2-}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ optimisé par PW91/TZP/DMSO.

Composés	Longueur de liaison (Å)											
	C ₁ -Cu	C ₂ -Cu	C ₃ -Cu	C ₄ -Cu	O ₁ -H ₁	O ₂ -H ₂	O ₃ -H ₃	O ₄ -H ₄	O ₅ -H ₅	O ₆ -H ₆	O ₇ -H ₇	O ₈ -H ₈
Cu ⁺ complexes												
$[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$	2,066	2,063	2,045	2,068	0,982	0,978	0,981	0,983	1,003	0,981	0,981	0,980
$[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$	2,060	1,953	1,979	2,066	0,979	1,003	1,011	0,979	0,999	0,980	0,979	0,983
Cu ²⁺ complexes												
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$	2,079	2,095	2,095	2,167	0,982	0,980	0,984	0,981	0,979	0,983	0,982	0,981
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{2-}$	2,038	2,009	1,966	2,060	0,976	1,004	1,022	0,979	0,986	0,979	0,981	0,980

Tableau IV. 5. Angles dièdres (°) des complexes : $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-2}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ optimisé par PW91/TZP/DMSO.

Composés	Angles (°)	
	α (C ₁ Cu C ₂)	θ (C ₂ Cu C ₃)
Cu⁺ complexes		
$[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$	39,6	177,9
$[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$	81,7	175,4
Cu²⁺ complexes		
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$	40,5	172,4
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-2}$	84,3	164,4

Pour les quatre complexes de cuivre Cu²⁺ et Cu⁺ avec deux ligands sous leurs formes déprotonés et saturés respectivement ; $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-2}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ (voir Figure IV.5), les distances de liaison, les angles et les angles dièdres sélectionnés sont répertoriés dans les Tableaux IV.4 et IV.5 respectivement. Sur la base des résultats obtenus, on notera que : en effet, selon notre étude DFT, l'OXY saturé ou déprotoné agit comme un ligand bidenté à travers à la fois les carbones du pont éthylénique et celui du cycle. Pour les ligands neutres les longueurs de liaison sont pour $[Cu^{2+} - C = 2,079-2,167 \text{ \AA}$ et $Cu^+ - C = 2,045- 2,068 \text{ \AA}]$ et se coordonnent au cuivre Cu²⁺ et Cu⁺ par ($\eta=5$ et $\eta=4$) respectivement. Cependant pour les ligands déprotonés, les longueurs de liaison sont pour $[Cu^{2+} - C = 1,966-2,060 \text{ \AA}$ et $Cu^+ - C = 1,953- 2,066 \text{ \AA}]$ et se coordonnent au cuivre Cu²⁺ et Cu⁺ par ($\eta=4$) respectivement.

Les deux complexes $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, adopte une géométrie pyramide à base carrée. Alors que les deux complexes $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-2}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ adopte une géométrie pseudo plan carré. Il ressort également des données DFT que la distance O-H des huit sites est plus aux moins constantes variant de 0,976 à 1,022 Å.

IV.3.3. Étude mécanistique de la propriété antioxydante

Pour le choix du mécanisme parmi HAT, SET-PT ou SPLET, et vu leurs nombre et taille qui va nous coûter en temps et énergie. On a pensé à choisir parmi la liste des

complexes sous études deux composés exemples : $[Cu^{+}_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-}$, un complexe avec un seul ligand, et $[Cu^{+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ avec deux ligands. Selon les résultats de la BDE(E_0) de notre étude précédente, les sites qui possèdent l'activité antioxydante la plus importante se trouvent sur le cycle B pour l'OXY. Ceci justifie le choix des sites : 5'-OH et 4-OH pour nos complexes respectifs.

Les paramètres de toutes les molécules ainsi que leurs espèces radicalaires, anioniques et cationiques calculés dans le solvant DMSO, sont soigneusement résumés sur le Tableau IV.3. Les différentes énergies qui déterminent lequel des trois mécanismes de l'action antioxydante est à prendre en estimation sont bien distinctes. Ceci nous procure une analyse bien objective sur le mécanisme favori.

Tableau IV. 6. Enthalpies de dissociation des liaisons O–H (BDE), enthalpies de dissociation des protons (PDE), affinités des protons (PA), enthalpies de transfert d'électrons (ETE), potentiels d'ionisation adiabatiques (IP) et HOMO de $[Cu^{+}_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-}$ and $[Cu^{+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ dans le solvant DMSO à 298,15 K sont rapportés en Kcal/mol.

Composé	HAT	SET-PT		SPLET	
	BDE	IP	PDE	PA	ETE
$[Cu^{+}_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-}$					
5'-OH	64,13	219,46	442,37	485,84	175,97
$[Cu^{+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$					
4-OH	29,23	166,89	273,46	344,45	95,90

En analysant les résultats obtenu dans le Tableau IV.6, on s'aperçoit que $[Cu^{+}_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-}$ et $[Cu^{+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ affichent les valeurs les plus basses des BDE dans le site 5'-OH et 4-OH avec 64,13 et 29,23 Kcal/mol respectivement, de ce faite les deux complexes préfèrent le mécanisme HAT, ce dernier est relatif au paramètre thermochimique la BDE. La valeur la plus basse traduit la liaison O–H la plus faible, et la présence du pont éthylénique procure une délocalisation qui contribue à la stabilisation de la forme radicalaire de l'antioxydant.

Pour estimer l'occurrence du SET-PT, il faut considérer l'IP (adiabatic ionization potentiel) et la PDE (proton dissociation enthalpy). Pour le SPLET, c'est la PA (proton affinity) et l'ETE (electron transfer enthalpy) qu'il faut estimer attentivement.

En analysant les valeurs respectives des énergies reportées sur le Tableau IV.6, on notera que :

L'énergie IP nécessaire pour le transfert d'un électron de la molécule antioxydante vers le radical formant ainsi le radical cationique ArOH^+ , est importante par rapport à PDE pour le complexe $[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^-$ et moindre par rapport à l'énergie PDE exigée pour la deuxième étape pour le composé $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^{3-}$. Par conséquent, on peut déduire que le mécanisme SET-PT exige une énergie importante et donc a peu de chance de se produire.

D'autre part, conformément aux valeurs des PA, la première étape de SPLET est la plus lente. Les énergies requises pour la formation de l'anion ArO^- sont importantes en comparaison à celles des (ETE) nécessaires pour le transfert de l'électron. Donc l'accomplissement de ce mécanisme avec ses deux étapes suscite une grande énergie.

En évaluant les descripteurs de la propriété antioxydante, on peut conclure que les deux composés étudiés privilégient le mécanisme HAT par rapport aux mécanismes SET-PT et SPLET en termes de coût énergétique, car ces deux derniers nécessitent une quantité d'énergie plus importante. Cela concorde avec les recherches antérieures qui affirment que le mécanisme HAT est dominant en biologie humaine [41]. Par conséquent, nous choisissons d'utiliser la BDE (E0) pour estimer l'énergie de la fragmentation homolytique de la liaison O–H et identifier le meilleur complexe antioxydant ainsi que le meilleur site.

IV.3.4. Fragmentation homolytique des liaisons O–H par BDE(E0)

L'approche du paramètre BDE(E0) a été obtenue par un calcul « single-point » avec PW91/TZP sur les structures optimisées. Chaque molécule est divisée en deux fragments $[\text{Cu}-\text{ArO}]$ et H. Les résultats d'énergie de décomposition obtenus ont été déterminés dans le DMSO par le modèle COSMO (voir Tableau IV.7).

Tableau IV. 7. Energie de fragmentation homolytique des liaisons O–H par l'analyse BDE

(E0) des complexes: $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ et $[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ calculé par DFT PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.

Composés	BDE(E ₀)					Ref
	OH	2-OH	4-OH	3'-OH	5'-OH	
T-OXY		130,87	129,83	121,89	122,16	[1]
Acide ascorbique	103, 33					
Cu⁺ complexes						
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$		145,32	156,76	123,09	92,12	
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$		106,16	123,54	135,97	101,54	
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$		145,08	145,00	116,20	105,80	
$[Cu^+ - (C - OXY)]^+$		119,42	129,76	133,45	115,39	
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		119,61	128,90	93,62	91,47	
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		130,11	122,73	119,06	106,13	
$[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		127,03	113,33	115,18	102,08	
Cu²⁺ complexes						
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$		151,76	165,43	126,84	100,04	
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$		129,68	158,84	132,93	127,19	
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$		152,37	169,86	124,87	119,46	
$[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$		155,64	172,24	206,49	131,98	
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		127,64	133,16	116,20	94,57	
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		140,55	138,46	123,93	120,36	
$[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$		136,82	122,09	118,18	116,47	

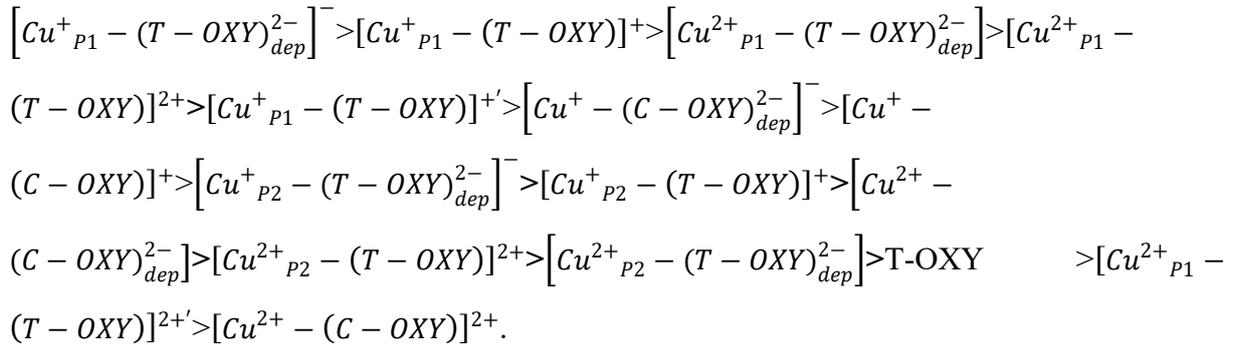
En analysant les résultats rapportés dans le Tableau IV.7, Il y'a une très claire influence de la complexation de T-OXY et C-OXY avec le Cu⁺ et Cu²⁺ sur leurs activité antioxydante respective. Selon le descripteur de l'activité antioxydante BDE(E₀) , l'activité antioxydante pour tous les complexes : $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$,

$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ et $[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ a été nettement améliorées par rapport à l'activité anti radicalaire du composé T-OXY qui a été identifié comme le meilleur antioxydant avec 121,89 kcal/mol [1], sauf pour $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$ complexé via le carbone du cycle et $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$.

Notant que l'activité antioxydante est toujours meilleure sur le cycle (B) du squelette des molécules. Où le fait que la molécule du cuivre se trouve très proche de la position identifié meilleure site de l'activité antioxydante facilite la rupture de la liaison O-H. Donc la complexation du T-OXY en point critique 1 (BCP1), donne les complexes avec la meilleure activité antiradicalaire soit pour Cu^+ ou Cu^{2+} .

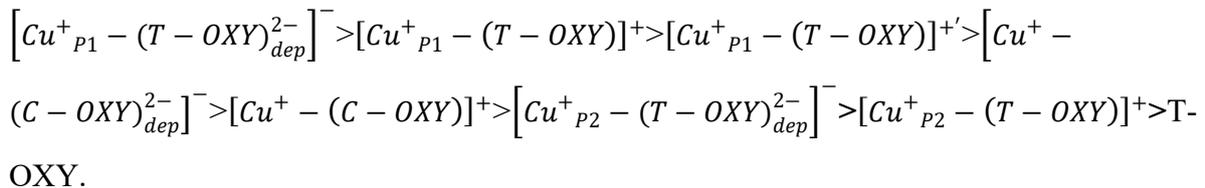
Tous les complexes avec Cu^+ avec les deux géométries cis et trans sur tous les points critiques respectifs possèdent une activité antioxydante plus importante que le T-OXY, ce qui n'est pas le cas pour l'ion Cu^{2+} .

Selon L'énergie BDE(E0) obtenue l'activité anti radicalaire des composés sous études suit donc la tendance suivante :

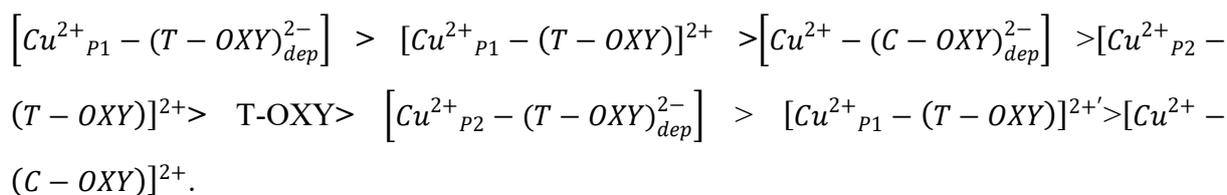


Donc, d'après ces résultats de l'activité anti radicalaire on peut les classer en deux groupes, qui sont :

- Pour une complexation du T-OXY et C-OXY avec Cu^+ selon:



- Et pour une complexation du T-OXY et C-OXY avec Cu^{2+} selon:



Les deux complexes : $\left[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]^-$ et $\left[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]$ possèdent la meilleure activité antioxydante pour les complexes de Cu^+ et Cu^{2+} respectivement. Le complexe $\left[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]^-$ est identifié le composé qui possède l'activité antioxydante la plus forte avec sa valeur de BDE(E0) (91,47 kcal/mol), qui est la plus faible parmi toute la série des composés sous étude. Il existe une différence significative des énergies BDE (E0) entre $\left[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]^-$ et T-OXY d'une valeur respective de 30,42 kcal / mol dans le DMSO. Cependant, on remarque que $\left[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]$ possède trois sites avec une activité antioxydante meilleure que celle de T-OXY. L'activité des quatre sites de $\left[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]^-$ peut être classée selon :



Donc, la position même du site de l'hydroxylation du Resvératrol 5'-OH a été identifié comme le site qui possède la meilleure activité antioxydante dans tous les complexes sous étude.

On note donc que l'activité antioxydante est directement influencée par l'angle dièdre $\theta(\text{C}_7\text{C}_1\text{C}_6\text{C}_8)$. Plus l'angle θ est faible plus l'activité antioxydante est élevée, ceci se confirme surtout dans les deux complexes de Cu^+ et Cu^{2+} : $\left[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]^-$ et $\left[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-} \right]$ identifiés les meilleurs antioxydants.

Tableau IV. 8. Energie d'optimisation (E), HOMO, E(gap) et énergies de dissociation homolytique de la liaison OH avec l'analyse de la fragmentation BDE (E0), de complexes : $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{2-}$ and $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ calculés par DFT PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.

Composés	BDE(E0) (kcal/mol)							
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
Cu⁺ complexes								
$[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$	105,6	136,22	103,65	103,38	117,88	132,5	102,16	103,53
$[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$	42,02	67,77	60,91	31,12	56,58	41,74	39,93	43,24
Cu²⁺ complexes								
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$	170,13	135,49	119,9	155,80	156,50	184,06	115,64	114,53
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{2-}$	68,94	87,88	79,14	59,24	80,06	72,68	67,21	69,03

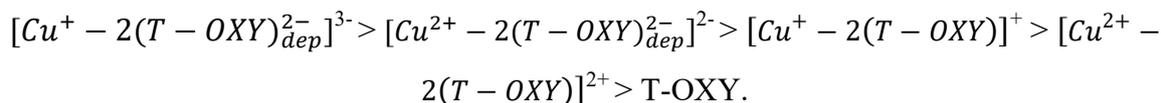
D'après les résultats obtenus résumé sur le Tableau IV.8, on constate que :

Le complexe possédant la meilleure activité antioxydante est $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$. Il possède huit sites antioxydants, le site H4 a été identifié comme le meilleur site antioxydant avec 31.12 kcal/mol. Cette amélioration de l'activité antiradicalaire est de 3,91 fois par rapport à l'activité du T-OXY, et de 3,32 fois par rapport à l'acide ascorbique (Vit C). Suivi par $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{2-}$ avec son meilleur site de 59,24 kcal/mol amélioré de 2,05 fois par rapport au T-OXY et de 1,74 fois à la Vit C.

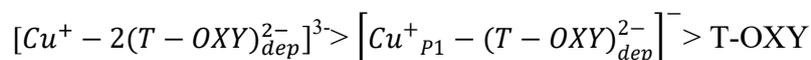
Tableau IV. 9. Les charge Hirshfeld des H et O des complexes Cu^+ : $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})]^+$ chélaté et $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})_{\text{dep}}^{2-}]^{3-}$ déprotoné.

Compounds	H1		H2		H3		H4		H5		H6		H7		H8	
	O	H	O	H	O	H	O	H	O	H	O	H	O	H	O	H
$[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})]^+$	-0,120	0,219	-0,178	0,202	-0,144	0,209	-0,151	0,212	-0,216	0,106	-0,186	0,199	-0,142	0,213	-0,152	0,201
$[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})_{\text{dep}}^{2-}]^{3-}$	-0,229	0,176	-0,240	0,087	-0,220	0,076	-0,219	0,184	-0,241	0,117	-0,223	0,179	-0,219	0,176	-0,243	0,142

Les résultats des Tableaux IV.2 et IV. 9 révèle que les longueurs de liaison O–H sont assez distinctes, et la répartition des charges montrent l'existence des liaisons polarisées dans les deux structures $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$. Cependant, toutes les fragmentations homolytiques des liaisons O–H parviennent à des valeurs avec des différences conséquentes entre le complexe chélaté et les complexe déprotoné. Une étude expérimentale précédente a prouvé que l'activité antioxydante des complexes est boostée avec la basicité du ligand augmenté, une activité plus élevée que l'acide L-ascorbique [42]. Dans notre étude la structure qui a abouti aux meilleurs résultats de l'activité antioxydante après toutes analyses est le complexe anionique avec le ligand basique (moins quatre hydrogènes) $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$. Le même comportement est observé entre $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$ et $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2-}$. Néanmoins, on note que le départ de l'hydrogène dans $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$ est plus facile que dans le complexe $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2-}$. Par conséquent l'activité antioxydante peut être classé selon :



Donc, les meilleurs antioxydants de tous les complexes sous études sont $[Cu^+_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{3-}$, et ils suivent la tendance suivante :



IV.3.5. Propriétés électroniques

Les caractéristiques électroniques des composés en disent long sur leur activité antioxydante. Par conséquent, l'exploitation de ces propriétés est cruciale pour comprendre leurs comportements antioxydants (voir Tableau IV.10).

Tableau IV. 10. HOMO, E(gap) en eV) et Hirshfeld charge des complexes: $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ and $[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ calculé par niveau théorique DFT PW91/TZP/DMSO à 298.15 K .

Composés	E (eV)	HOMO (eV)	E(gap) (eV)	Charge Hirshfeld	
Cu⁺ complexes					
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$	-189,09	-4,13	2,28	Cu ⁺ : 0,40	O: -0,10
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$	-189,06	-3,61	2,45	Cu ⁺ : 0,45	C: -0,12
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)]^+$	-189,40	-4,20	2,62	Cu ⁺ : 0,50	C: -0,08
$[Cu^+ - (C - OXY)]^+$	-189,48	-3,61	2,75	Cu ⁺ : 0,40	C: -0,06 ,C: -0,12
$[Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-189,07	-2,12	1,99	Cu ⁺ : 0,15	C: -0,23, C: -0,21
$[Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-188,96	-2,13	2,28	Cu ⁺ : 0,14	C: -0,21, C: -0,20
$[Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-189,39	-2,13	2,19	Cu ⁺ : 0,13	C: -0,22, C: -0,20
Cu²⁺ complexes					
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$	-183,89	-6,35	2,28	Cu ²⁺ : 0,70	O: -0,07
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$	-184,27	-6,42	2,56	Cu ²⁺ : 0,60	C: -0,10
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$	-184,82	-6,28	2,27	Cu ²⁺ : 0,70	C: -0,04, C: -0,05
$[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$	-184,62	-6,44	2,77	Cu ²⁺ : 0,50	C: -0,05, C: -0,10
$[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-186,24	-4,26	2,23	Cu ²⁺ : 0,30	C:-0,12, C: -0,12
$[Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-185,96	-4,71	2,28	Cu ²⁺ : 0,40	C: -0,13, C: -0,13
$[Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	-185,92	-5,10	2,64	Cu ²⁺ : 0,35	C: -0,17, C: -0,12

D'après les résultats du Tableau IV.10, on note que :

L'analyse du Tableau IV. 6 révèle que la complexation des ligands C- et T-OXY avec Cu⁺ aux points critiques (BCP1) et (2) présente une stabilité plus élevée par rapport aux complexes impliquant Cu²⁺ respectivement. Cependant, les complexes de ligands neutres avec Cu⁺ et Cu²⁺ en (BCP2) démontrent une plus grande stabilité que leurs homologues en

(BCP1). Cette tendance est inversée pour les ligands déprotonés chargés négativement (-2). Contrairement aux attentes chimiques intuitives, les énergies des complexes démontrent clairement que la liaison des ions cuivre avec des paires d'oxygène isolées est énergétiquement défavorable. Au lieu de cela, les ions cuivre se lient préférentiellement aux atomes de carbone. Les structures les plus stables impliquent des liaisons/interactions entre l'atome de cuivre et les atomes de carbone au sein du cycle aromatique et la double liaison C=C. Étonnamment, notre étude indique que les liaisons métalliques interagissent davantage avec les électrons π du squelette OXY qu'avec les paires d'oxygène isolées. Ce phénomène est parallèle au processus de coordination du cuivre avec le resvératrol découvert expérimentalement et théoriquement dans des études [11] et [12].

Les écarts énergétiques estimés pour les complexes de cuivre sont ($>1.5\text{eV}$) indiquant une bonne stabilité de ces derniers [43]. Contrairement aux ligands, les complexes cis respectivement notés : $[\text{Cu}^+ - (\text{C} - \text{OXY})]^+$ et $[\text{Cu}^{2+} - (\text{C} - \text{OXY})]^{2+}$. Ceci explique leurs réactivités moindres par rapport à l'activité antioxydante des autres complexes [44].

Le complexe $[\text{Cu}^+_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^-$ possède la HOMO la plus élevée et le E (gap) le plus faible, ceci prouve qu'il est le meilleur donneur d'électrons dans les réactions de transfert d'électrons. En outre, si la valeur E (gap) est la plus basse la molécule devrait avoir la meilleure activité antioxydante et une prédisposition à céder un électron facilement. Donc la complexation au point critique P1 forme les complexes avec la meilleure activité anti radicalaire. Le même phénomène est observé dans le complexe $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]$. Appuyant ainsi les résultats de la fragmentation BDE(E0).

Les Tableaux IV.9 et IV.10 récapitulent les valeurs des charges Hirshfeld, montrant un changement radical dans la distribution des charges sur les atomes de cuivre Cu^+ et Cu^{2+} après la transition de l'état libre (1+ et 2+) à l'état coordonné avec des ligands neutres ou déprotonés. On constate que Cu^+ et Cu^{2+} conservent leurs charges positives respectives, mais il y a un gain apparent de charges négatives. La différence entre les charges portées par le cuivre libre et lié dans les composés extrêmes (Cu 0,50) et (Cu 0,13) avec un seul ligand, ainsi que (Cu 0,20) et (Cu 0,20) avec deux ligands, est en accord avec la contribution covalente dans la liaison métal-ligand.

Concernant les résultats résumés dans le Tableau IV.11, il est évident que les complexes impliquant deux ligands déprotonés avec des ions métalliques Cu^{2+} et Cu^+ notés $[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^{-2}$ et $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})_{dep}^{2-}]^{-3}$ sont moins stables que les complexes formés

par les deux ligands OXY saturés nommés $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$ et $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{+2}$ respectivement.

Tableau IV. 11. Énergie d'optimisation E(eV), HOMO (eV), E(gap) en (eV) et Cu^+/Cu^{2+} charge de Hirshfeld pour les complexes cibles avec bi 2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène neutre et déprotoné calculée à DFT/PW91/TZP/DMSO à 298,15 K.

Composés	E (eV)	HOMO (eV)	E(gap) (eV)		Charge Hirshfeld
Cu⁺ complexes					
$[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$	-384,12	-3,88	2,6	Cu^+ : 0,40	C1: -0,08, C2: -0,05 C3: -0,08, C4: -0,08
$[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$	-378,75	-1,57	0,6	Cu^+ : 0,20	C1: -0,06, C2: -0,17 C3: -0,19, C4: -0,21
Cu²⁺ complexes					
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{+2}$	-379,28	-5,54	2,03	Cu^{2+} : 0,45	C1: -0,06, C2: -0,02 C3: -0,05, C4: -0,03
$[Cu^{2+} - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{2-}$	-377,60	-2,48	2,18	Cu^{2+} : 0,20	C1: -0,17, C2: -0,18 C3: -0,19, C4: -0,16

Le complexe avec la meilleure activité antioxydante est $[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$, qui va dans le sens opposé de la stabilité. Il possède l'HOMO le plus élevé et le $E_{(gap)}$ le plus faible, prouvant ainsi qu'il est le meilleur donneur d'électrons parmi les quatre complexes à deux ligands. C'est donc lui qui possède l'activité antioxydante la plus significative. Ainsi, le complexe $[Cu^+_{p1} - (T - OXY_{dep}^{-2})]^-$ parmi la série à un ligand, et $[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$ entre ceux de deux ligands possède la meilleure activité antiradicalaire parmi tous les complexes étudiés pour céder un électron plus facilement.

IV.3.6. Analyse orbitale

Les représentations graphiques des orbitales des complexes de Cu^+ et Cu^{2+} avec un ou deux ligands par la méthode DFT/PW91/TZP/DMSO sont représentés dans les figures IV.6, IV.7 et 8. Pour les deux séries des complexes Cu^+ et Cu^{2+} dont les complexes avec un seul ligand ou deux, au vu des propriétés nodales des orbitales frontières, l'existence d'une liaison covalente est observée. Cela est conforme à la forte contribution covalente observée dans la fragmentation des liaisons métal-ligand (voir Tableaux IV.12 et IV.13).

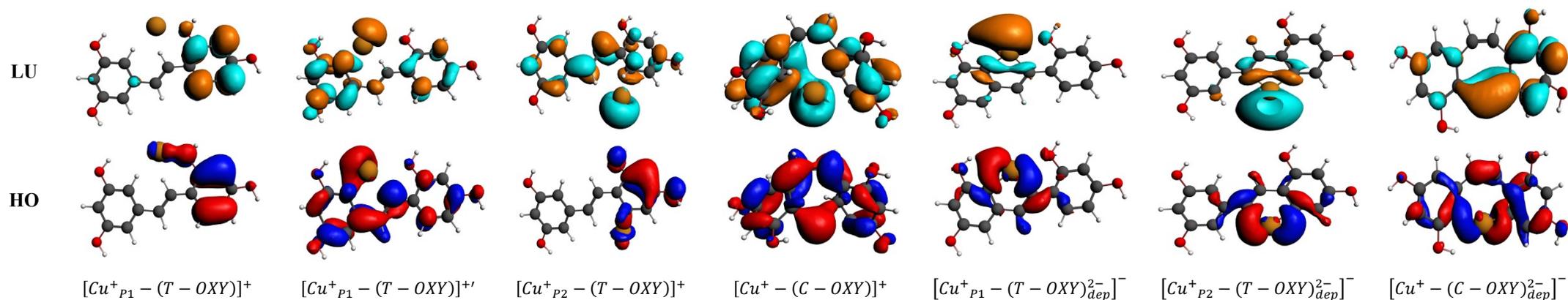


Figure IV. 6. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMOs et LUMOs des complexes de Cu^+ : $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+_{P2} -$
 $T - OXY]^+$, $Cu^+ - C - OXY]^+$, $Cu^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}$, $Cu^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}$ et $Cu^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}$.

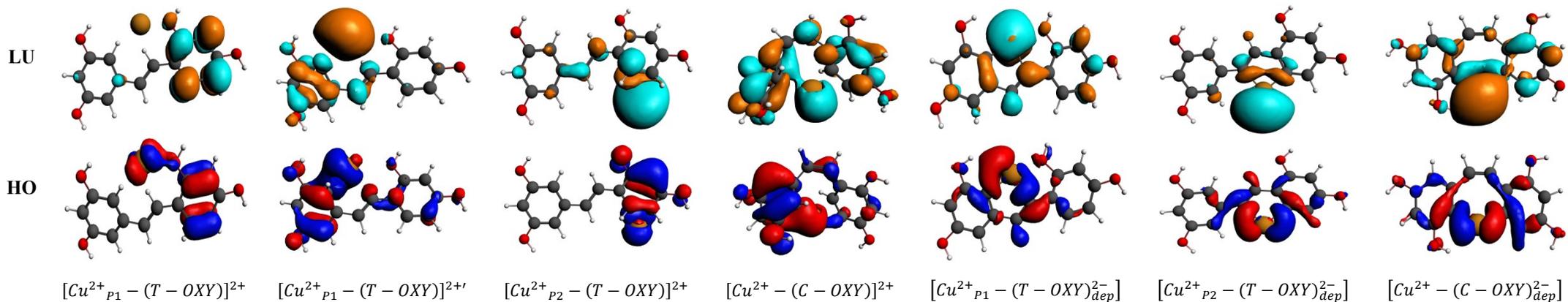


Figure IV. 7. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMOs et LUMOs des complexes de Cu^{2+} : $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{P2} -$
 $T - OXY]^{2+}$, $Cu^{2+} - C - OXY]^{2+}$, $Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}$, $Cu^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}$ et $Cu^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}$.

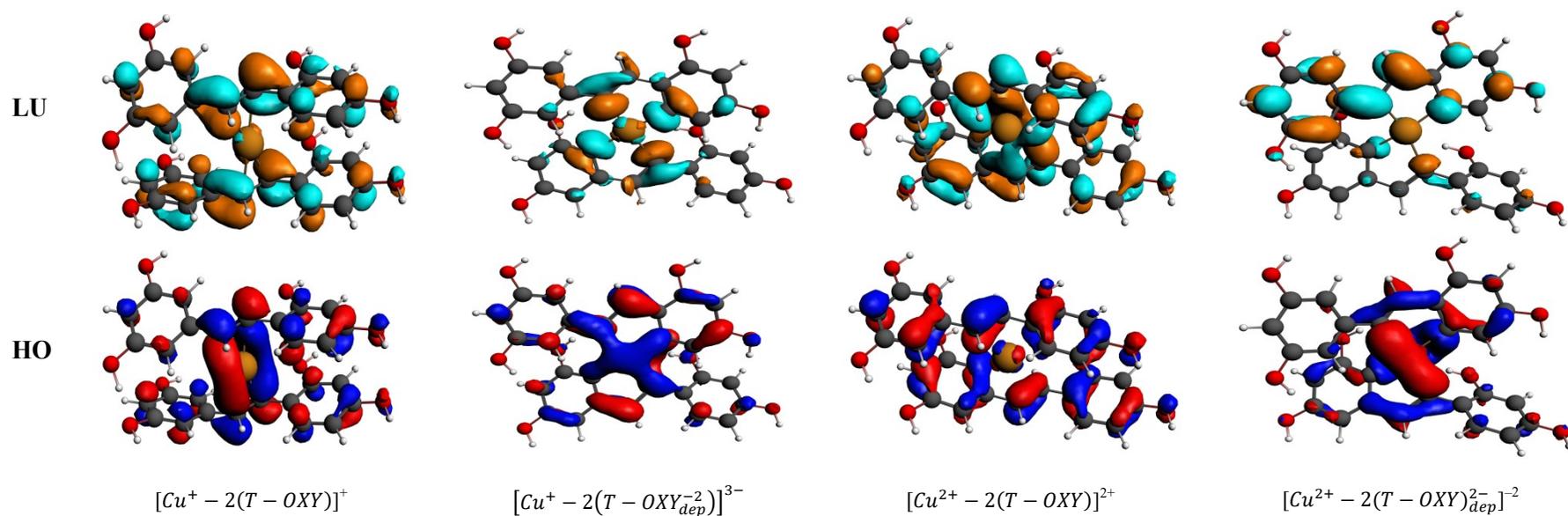


Figure IV. 8. DFT/PW91/TZP/DMSO représentation graphique des HOMOs et LUMOs des complexes $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-2}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$.

IV.3.7. Description des liaisons dans Cu-ligand

IV.3.7.1. Analyse de l'énergie de décomposition de liaison de coordination (BDE)

Une analyse visant à la détermination quantitative du degré de liaison ionique et covalente des liaisons métal-ligand dans les complexes du cuivre en utilisant la décomposition énergétique équation (1) [45]. Ceci est crucial pour comprendre leur comportement impliquant leur activité antioxydante. En effet, la perte d'un hydrogène et la formation de nouveaux radicaux stables sont deux étapes essentielles dans l'activité anti radicalaire. Par conséquent, il apparaît judicieux de connaître la décomposition énergétique pour comprendre la contribution de cette dernière dans la stabilité des formes radicalaires et donc de l'activité antioxydante. En se basant sur la décomposition du diagramme d'énergie de Ziegler-Rauk [46]. Les ligands chargés négativement ou neutres optimisée au sein du complexe sont introduits sous forme d'un seul fragment, puis leur interaction avec le centre métallique est étudiée. Cette énergie de liaison d'un complexe est la somme de trois termes :

$$BDE = E_{elect} + E_{pauli} + E_{orb} \quad (1)$$

Les résultats de décomposition d'énergie obtenue sont représentés dans les Figures. IV. 9 et IV.10 et IV.11.

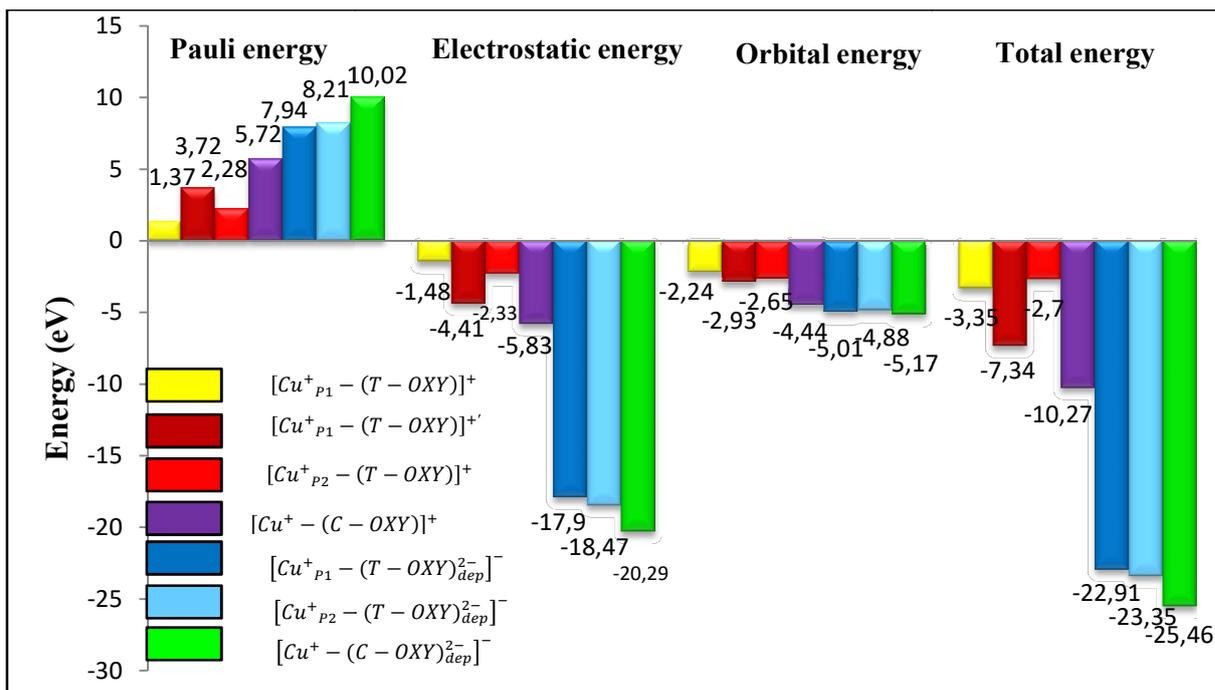


Figure IV. 9. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^+ : $[Cu^+_{p_1} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+_{p_1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[Cu^+_{p_2} - (T - OXY)]^+$, $[Cu^+ - (C - OXY)]^+$, $[Cu^+_{p_1} - (T - OXY)]^{2-}_{dep}$, $[Cu^+_{p_2} - (T - OXY)]^{2-}_{dep}$ et $[Cu^+ - (C - OXY)]^{2-}_{dep}$.

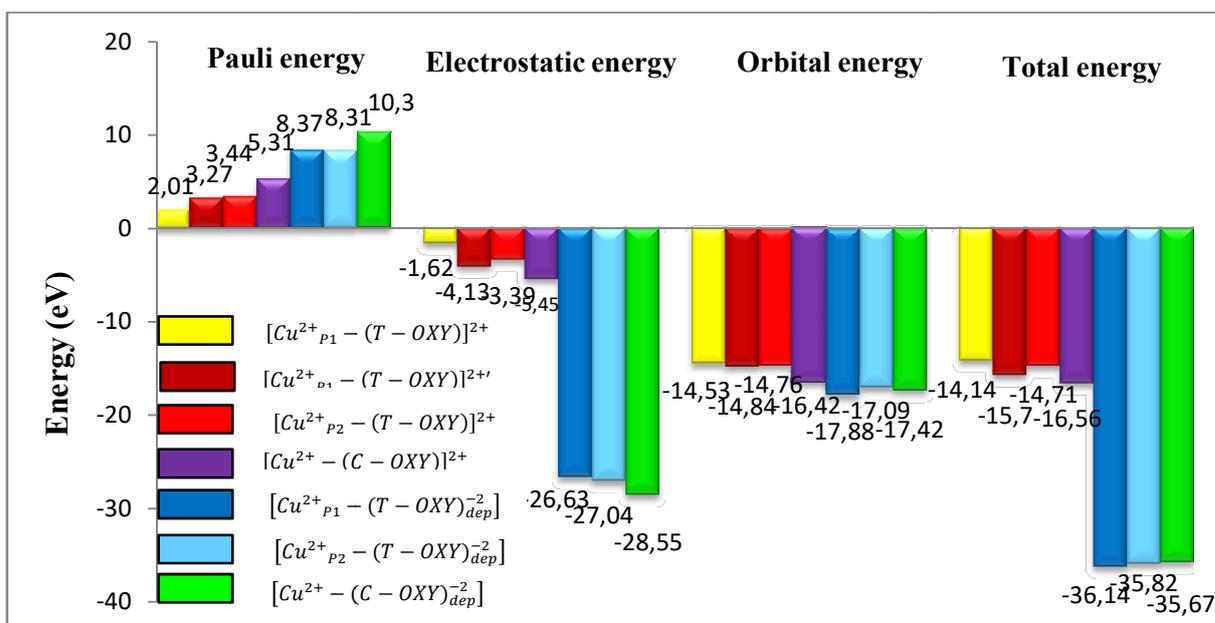


Figure IV. 10. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^{2+} : $[Cu^{2+}_{p_1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{p_1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[Cu^{2+}_{p_2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[Cu^{2+}_{p_1} - (T - OXY)]^{2-}_{dep}$, $[Cu^{2+}_{p_2} - (T - OXY)]^{2-}_{dep}$ et $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2-}_{dep}$.

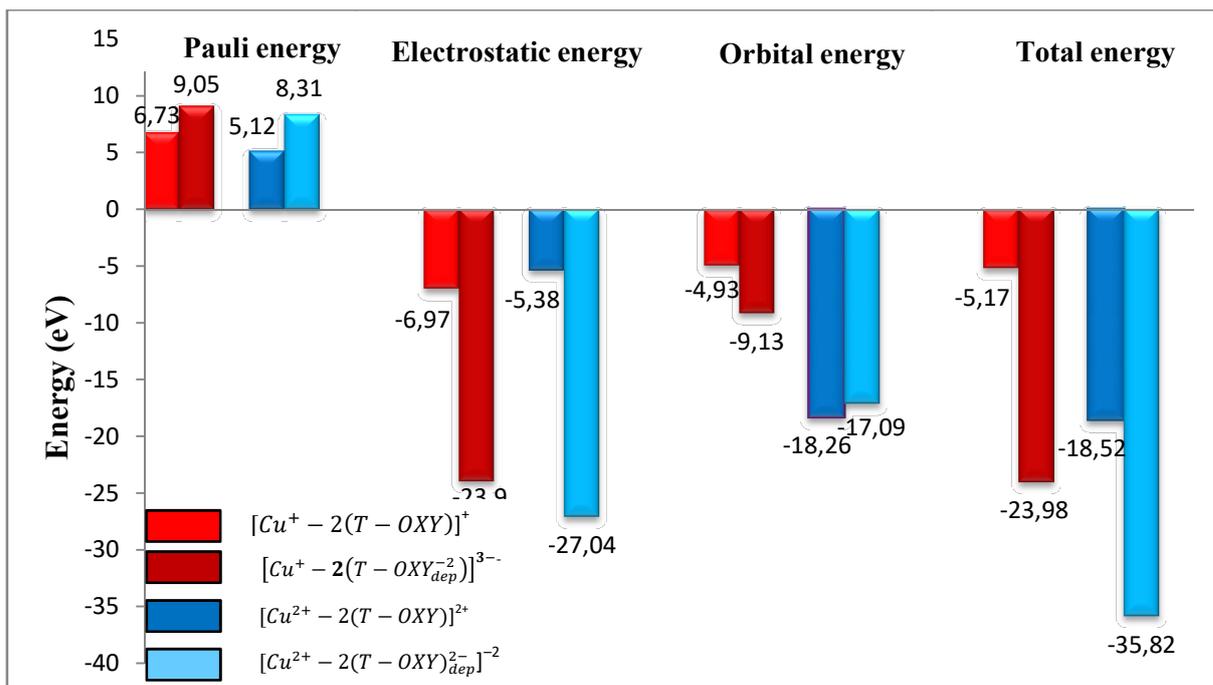


Figure IV. 11. Représentation graphique des différentes contributions énergétiques des complexes de Cu^+ et Cu^{2+} : $[Cu^{2+} - 2(T - OXY)]^{2+}$, $[Cu^+ - 2(T - OXY)]^+$, $[Cu^{2+} - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{-2}$ et $[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$

Le degré de covalence dans la liaison métal-ligand peut être mesuré par le rapport des énergies électrostatique et orbitale qui est obtenu par cette méthode [45]. Les calculs ont été effectués sans les énergies déstabilisantes, en considérant purement ioniques et covalentes. Les tableaux. IV.8 et IV. 9 résument les résultats de BDE obtenu.

Tableau IV. 12. Pourcentage de contributions électrostatiques et orbitales des complexes Cu^+ et Cu^{2+} : $[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)]^+$, $[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$, $[\text{Cu}^+_{P2} - (T - OXY)]^+$, $[\text{Cu}^+ - (C - OXY)]^+$, $[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[\text{Cu}^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[\text{Cu}^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$, $[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ et $[\text{Cu}^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ au niveau PW91/TZP/DMSO.

Composés	% E _{orb}	% E _{elec}
Cu ⁺ complexes		
$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)]^+$	60,00	40,00
$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)]^{+'}$	40,00	60,00
$[\text{Cu}^+_{P2} - (T - OXY)]^+$	53,00	47,00
$[\text{Cu}^+ - (C - OXY)]^+$	43,00	57,00
$[\text{Cu}^+_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	22,00	78,00
$[\text{Cu}^+_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	21,00	79,00
$[\text{Cu}^+ - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	20,00	80,00
Cu ²⁺ complexes		
$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$	90,00	10,00
$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+'}$	78,00	22,00
$[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - OXY)]^{2+}$	81,00	19,00
$[\text{Cu}^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$	75,00	25,00
$[\text{Cu}^{2+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	40,00	60,00
$[\text{Cu}^{2+}_{P2} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	39,00	61,00
$[\text{Cu}^{2+} - (C - OXY)_{dep}^{2-}]^-$	38,00	62,00

Tableau IV. 13. Pourcentage de contributions électrostatiques et orbitales des complexes Cu^+ et Cu^{2+} : $[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})]^{2+}$, $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})]^+$, $[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})_{\text{dep}}^{2-}]^{-2}$ et $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY}_{\text{dep}}^{-2})]^{3-}$ au niveau PW91/TZP/DMSO.

Composés	% E_{orb}	% E_{elec}
Cu^+ complexes		
$[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})]^+$	41,00	59,00
$[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY}_{\text{dep}}^{-2})]^{3-}$	28,00	72,00
Cu^{2+} complexes		
$[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})]^{2+}$	77,00	23,00
$[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})_{\text{dep}}^{2-}]^{-2}$	40,00	60,00

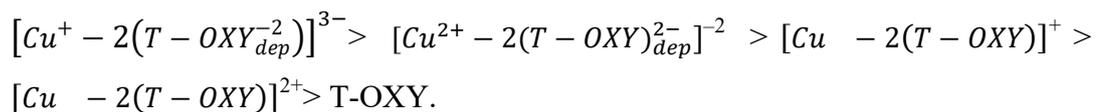
Les Tableaux IV.12 et IV.13, montrent que les contributions électrostatiques sont dominantes pour tous les complexes de Cu^+ avec un et deux ligands neutres ou déprotonés. Pour les complexes de Cu^{2+} -trans ou cis OXY où le pourcentage de E_{elec} et E_{orb} confirme la prédominance de l'interaction attractive orbitale, ceci corrobore l'analysant des Figures IV.6 et IV.7 (en omettant la déstabilisation de Pauli).

IV.4. Conclusion

Au moyen de la DFT, une étude comparative sur l'activité antioxydante des 18 complexes stables de trans-2,4,3',5'-tetrahydroxystilbène (T-OXY) et cis-2,4,1',3'-tetrahydroxystilbène (C-OXY) neutres et déprotonés de cuivre (+I) et (+II), avec un et deux ligands. Cette dernière a été effectuée par les principaux mécanismes de l'activité antioxydante : BDE(E_0) pour quantifier les énergies de décomposition homolytique O–H, HAT, SET-PT, SPLET. Ainsi que leurs études structurales et électroniques, en présence du solvant DMSO.

- Les structures des complexes étudiés gardent la propriété du pont éthylénique propre au stilbènes et montrent une résonance électronique de part et d'autre, conduisant ainsi à la stabilisation maximale de leurs formes radicalaires, cationiques et anioniques.
- Pour les quatre complexes avec deux ligands : les $[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})]^{2+}$, $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} - \text{OXY})]^+$, adoptent une géométrie pyramidale à base carrée, et les deux complexes anioniques $[\text{Cu}^{2+} - 2(\text{T} - \text{OXY})_{\text{dep}}^{2-}]^{-2}$ et $[\text{Cu}^+ - 2(\text{T} -$

- $OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$ adoptent une géométrie pseudo plan carré. Ces deux derniers possèdent la meilleure activité antioxydante.
- Les propriétés nodales des orbitales frontières des 18 complexes, montrent l'existence d'une liaison covalente est observée. Ceci est en accord avec la forte contribution énergie orbitalaire trouvée dans la fragmentation des liaisons métal-ligand.
 - Les contributions électrostatiques sont dominantes pour tous les complexes Cu^+ avec un ou deux ligands, néanmoins pour les complexes de Cu^{2+} la contribution orbitalaire est majoritaire.
 - L'évaluation des valeurs des descripteurs de la propriété antioxydante BDE, IP, PDE, PA et ETE, montre que le mécanisme HAT est le meilleur aux deux restant SET-PT et SPLET en termes d'énergie.
 - L'activité antioxydante pour tous les complexes a été nettement améliorées par rapport à l'activité anti radicalaire du composé T-OXY qui a été identifié comme le meilleur antioxydant avec 121.89 kcal/mol [1], sauf pour $[Cu^{2+}_{P1} - (T - OXY)]^{2+}$ et $[Cu^{2+} - (C - OXY)]^{2+}$ complexé via le carbone du cycle.
 - Le complexe issu de la déprotonation $[Cu^{+}_{P1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^{-}$ est identifié comme meilleur antioxydant des complexes à un ligand avec une BDE(E0) (91,47 kcal/mol).
 - La complexation au point critique P1 donne des complexes avec une bonne activité anti radicalaire, ceci peut être attribué à la polarisation de la liaison O-H par la liaison supplémentaire métallique.
 - Le complexe avec deux ligands et issu de la déprotonation $[Cu^{+} - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$ s'identifie par une BDE(E0) (31.12 kcal/mol). Cette amélioration de l'activité antiradicalaire est de 3.91 fois l'activité du T-OXY, et de 3.32 fois sel de l'acide ascorbique (Vit C). Ce complexe possède également l'énergie de l'orbitale HOMO la plus élevée et l'écart énergétique HOMO-LUMO le plus faible, prouvant ainsi qu'il est le meilleur donneur d'électrons.
 - L'augmentation de la basicité des ligands par la déprotonation a stimuler l'activité antioxydante de leurs complexes respectifs ; ce résultat est en accord avec les recherches expérimentales précédentes [42]. Nos résultats prouvent qu'elle suit la tendance suivante pour les complexes sous étude :



Parmi les 18 complexes étudiés, émergent $[Cu^+_{p1} - (T - OXY)_{dep}^{2-}]^-$ et le $[Cu^+ - 2(T - OXY_{dep}^{-2})]^{3-}$ comme meilleurs candidats antioxydant. En conséquence, nos calculs encouragent leurs synthèses pour de future application dans les domaines pharmaceutiques et alimentaires.

Donc, l'activité antioxydante des composés polyphénoliques est largement influencée par le mécanisme de chélation, ou de complexation après déprotonation. Ainsi que par la charge du métal et surtout par la basicité des ligands.

Références

1. Hamadouche, S., et al., *Theoretical evaluation of the antioxidant activity of some stilbenes using the Density Functional Theory*. Journal of Molecular Structure, 2021. **1229**: p. 129496 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129496>.
2. Kostyuk, V., et al., *Influence of metal ions on flavonoid protection against asbestos-induced cell injury*. Archives of Biochemistry Biophysics, 2001. **385**(1): p. 129-137 DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.2118>.
3. Prajapati, R., et al., *Structural characterization and cytotoxicity studies of ruthenium (II)-dmsa-chloro complexes of chalcone and flavone derivatives*. Polyhedron, 2010. **29**(3): p. 1055-1061 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.11.012>.
4. Kasprzak, M.M., A. Erxleben, and J.J.R.A. Ochocki, *Properties and applications of flavonoid metal complexes*. Rsc Advances, 2015. **5**(57): p. 45853-45877 DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA05069C>.
5. Andrade Jr, R.G., et al., *The antioxidant effect of tannic acid on the in vitro copper-mediated formation of free radicals*. Archives of Biochemistry Biophysics, 2005. **437**(1): p. 1-9 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abi.2005.02.016>.
6. Perron, N.R., *Effects of polyphenol compounds on iron-and copper-mediated DNA damage: mechanisms and predictive models*. 2008, Clemson University.
7. Ding, W.Q. and S.E.J.I.I. Lind, *Metal ionophores—an emerging class of anticancer drugs*. IUBMB life, 2009. **61**(11): p. 1013-1018 DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.253>.
8. Saadeh, S.M.J.A.J.o.C., *Synthesis, characterization and biological properties of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes with an SNO functionalized ligand*. Arabian Journal of Chemistry, 2013. **6**(2): p. 191-196 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.10.002>.
9. Vedanayaki, S. and P.J.E.J.o.C. Jayaseelan, *Synthesis, structural characterization and biological properties of Cu (II), Ni (II), Mn (II), Zn (II) and VO (II) complexes of tetradentate Schiff bases*. European Journal of Chemistry, 2016. **7**(3): p. 368-374 DOI: <https://doi.org/10.5155/eurjchem.7.3.368-374.1443>.
10. Ejidike, I.P. and P.A.J.M. Ajibade, *Synthesis, characterization and biological studies of metal (II) complexes of (3 E)-3-[(2-{(E)-[1-(2, 4-dihydroxyphenyl) ethylidene] amino} ethyl) imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff base*. Molecules, 2015. **20**(6): p. 9788-9802 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20069788>.
11. Tamboli, V., et al., *A study of resveratrol-copper complexes by electrospray ionization mass spectrometry and density functional theory calculations*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2011. **25**(4): p. 526-532 DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.4883>.
12. Chiavarino, B., et al., *Infrared spectroscopy of copper-resveratrol complexes: A joint experimental and theoretical study*. The Journal of chemical physics, 2012. **137**(2) DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4732583>.
13. Berthon, G.J.A. and actions, *Is copper pro-or anti-inflammatory? A reconciling view and a novel approach for the use of copper in the control of inflammation*. Agents actions, 1993. **39**: p. 210-217 DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01998975>.
14. Galano, A., M. Francisco Marquez, and A.J.C.r.i.t. Pérez-González, *Ellagic acid: an unusually versatile protector against oxidative stress*. Chemical research in toxicology, 2014. **27**(5): p. 904-918 DOI: <https://doi.org/10.1021/tx500065y>.
15. Hider, R.C., Z.D. Liu, and H.H. Khodr, *Metal chelation of polyphenols*, in *Methods in enzymology*. 2001, Elsevier. p. 190-203.
16. Mayer, J.M. and I.J.J.B.e.B.A.-B. Rhile, *Thermodynamics and kinetics of proton-coupled electron transfer: stepwise vs. concerted pathways*. Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics, 2004. **1655**: p. 51-58 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2003.07.002>.
17. Zhang, Z., et al., *Complexation-assisted reduction: complexes of glutaroimide-dioxime with tetravalent actinides (Np (IV) and Th (IV))*. Dalton Transactions, 2018. **47**(24): p. 8134-8141 DOI: <https://doi.org/10.1039/C8DT01191E>.
18. Paier, J., M. Marsman, and G.J.T.J.o.c.p. Kresse, *Why does the B3LYP hybrid functional fail for metals?* The Journal of chemical physics, 2007. **127**(2) DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2747249>.

19. Jensen, K.P., B.O. Roos, and U.J.T.J.o.c.p. Ryde, *Performance of density functionals for first row transition metal systems*. The Journal of chemical physics, 2007. **126**(1) DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2406071>.
20. Salomon, O., M. Reiher, and B.A.J.T.J.o.c.p. Hess, *Assertion and validation of the performance of the B3LYP* functional for the first transition metal row and the G2 test set*. The Journal of chemical physics, 2002. **117**(10): p. 4729-4737 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1493179>.
21. Siegbahn, P.E.J.J.J.o.B.I.C., *The performance of hybrid DFT for mechanisms involving transition metal complexes in enzymes*. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2006. **11**: p. 695-701 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0137-2>.
22. Jiang, W., et al., *Comparative study of single and double hybrid density functionals for the prediction of 3d transition metal thermochemistry*. Journal of Chemical Theory Computation, 2012. **8**(11): p. 4102-4111 DOI: <https://doi.org/10.1021/ct300455e>.
23. Boussebbat, W., et al., *Theoretical aspect of the bonding in bis-chelate thiosemicarbazones nickel (II) complexes: A DFT study*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1154**: p. 19-26 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.062>.
24. Baira, K., et al., *Multitask Quantum Study of the Curcumin-Based Complex Physicochemical and Biological Properties*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(5): p. 2832 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052832>.
25. Lakehal, S., N. Ouddai, and M.J.A.J.o.C. Bououdina, *Theoretical investigation on homoleptic Yttrium tri-guanidinate*. Arabian Journal of Chemistry, 2014. **7**(6): p. 1124-1130 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.03.004>.
26. Boerrigter, P., et al., *Three-dimensional numerical integration for electronic structure calculations*. International Journal of Quantum Chemistry, 1988. **33**(2): p. 87-113 DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.560330204>.
27. Te Velde, G.t., et al., *Chemistry with ADF*. Journal of Computational Chemistry, 2001. **22**(9): p. 931-967 DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.1056>.
28. Aprà, E. and A.J.J.o.M.S.T. Fortunelli, *Density-functional study of Pt13 and Pt55 cuboctahedral clusters*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2000. **501**: p. 251-259 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(99\)00436-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(99)00436-4).
29. Versluis, L. and T.J.T.J.o.c.p. Ziegler, *The determination of molecular structures by density functional theory. The evaluation of analytical energy gradients by numerical integration*. The Journal of chemical physics, 1988. **88**(1): p. 322-328 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.454603>.
30. Pye, C.C. and T.J.T.C.A. Ziegler, *An implementation of the conductor-like screening model of solvation within the Amsterdam density functional package*. Theoretical Chemistry Accounts, 1999. **101**: p. 396-408 DOI: <https://doi.org/10.1007/s002140050457>.
31. Baira, K., et al., *Multitask Quantum Study of the Curcumin-Based Complex Physicochemical and Biological Properties*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(5): p. 2832 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052832>.
32. Hannachi, D., N. Ouddai, and H.J.D.t. Chermette, *A quantum chemistry investigation on the structure of lanthanide triflates Ln (OTf)₃ where Ln= La, Ce, Nd, Eu, Gd, Er, Yb and Lu*. Dalton Transactions, 2010. **39**(15): p. 3673-3680 DOI: <https://doi.org/10.1039/B923391A>.
33. Lakehal, S., et al., *Theoretical investigation of ytterbium trichelates compounds*. International Journal of Quantum Chemistry, 2013. **113**(10): p. 1447-1452 DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.24339>.
34. Bennaceur, H., N.J.J.o.C. Ouddai, and P. Research, *DFT study of half-sandwich bis (tetramethylaluminate) lanthanide complexes*. Journal of Chemical Pharmaceutical Research, 2014. **6**(10): p. 18-26.
35. Hannachi, D., et al., *Organometallic Complexes with η⁶-Coordinated π Ligands: Haptotropic Shifts*.
36. Villaño, D., et al., *Comparison of antioxidant activity of wine phenolic compounds and metabolites in vitro*. Analytica Chimica Acta, 2005. **538**(1-2): p. 391-398 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.02.016>.

37. Mazzone, G., et al., *Antioxidant properties comparative study of natural hydroxycinnamic acids and structurally modified derivatives: Computational insights*. Computational Theoretical Chemistry, 2016. **1077**: p. 39-47 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.10.011>.
38. Aourabi, S., et al., *Phenolic fraction of Ammi visnaga extract as environmentally friendly antioxidant and corrosion inhibitor for mild steel in acidic medium*. Journal of Molecular Liquids, 2021. **323**: p. 114950 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114950>.
39. Leopoldini, M., et al., *Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism*. The Journal of Physical Chemistry A, 2004. **108**(22): p. 4916-4922 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp037247d>.
40. Allen, F.H., et al., *Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1987(12): p. S1-S19 DOI: <https://doi.org/10.1039/P29870000051>.
41. Prior, R.L., et al., *Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements*. Journal of agricultural food chemistry, 2005. **53**(10): p. 4290-4302 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0502698>.
42. Drzeżdżon, J., et al., *Relationship between antioxidant activity and ligand basicity in the dipicolinate series of oxovanadium (IV) and dioxovanadium (V) complexes*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(18): p. 9886 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189886>.
43. Purcell, K.F., S.M. Yeh, and J.S.J.I.C. Eck, *Magnetic isomers of iron (II). Bis (C-cyanotrihydroborate) bis (phenanthroline) iron-a spin triplet*. Inorganic Chemistry, 1977. **16**(7): p. 1708-1715 DOI: <https://doi.org/10.1021/ic50173a028>.
44. Manna, D. and T.K.J.P.C.C.P. Ghanty, *Complexation behavior of trivalent actinides and lanthanides with 1, 10-phenanthroline-2, 9-dicarboxylic acid based ligands: insight from density functional theory*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2012. **14**(31): p. 11060-11069 DOI: <https://doi.org/10.1039/C2CP40083A>.
45. Lein, M., et al., *Energy decomposition analysis of the chemical bond in main group and transition metal compounds*. Faraday Discussions, 2003. **124**: p. 365-378 DOI: <https://doi.org/10.1039/B300066B>.
46. Frenking, G., M. Solà, and S.F.J.J.o.o.c. Vyboishchikov, *Chemical bonding in transition metal carbene complexes*. Journal of organometallic chemistry, 2005. **690**(24-25): p. 6178-6204 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.08.054>.

Chapitre V

Etude de l'amélioration de l'activité antioxydante par greffage

V.1. Introduction

Les polyphénols (PP) sont des substances instables, leurs influence sur la santé dépend primordialement de la quantité consommée et de leurs biodisponibilités, limitant ainsi leurs activités biologiques in vivo [1][1-3]. La bioactivité des (PP) est un enjeu essentiel lors de la transformation des aliments car ils sont sensibles à l'oxygène, à la température, au pH, à la lumière et à l'environnement du tractus gastro-intestinal. L'activité antioxydante des polyphénols diminue lorsqu'ils sont exposés à un pH supérieur à 7, comme dans le cas de l'intestin humain qui a un pH d'environ 8 [4-7].

L'oxyresvératrol (OXY) a récemment suscité beaucoup d'intérêt en raison de sa structure chimique simple et de son large potentiel thérapeutique [8-14]. Malgré ces effets bénéfiques sur la santé, il n'existe actuellement que peu de publications sur l'activité pharmacologique de l'OXY. Les expériences in vivo sont difficiles à concevoir en raison de la faible solubilité dans l'eau, de sa faible biodisponibilité et de sa stabilité limitée par rapport à d'autres candidats bioactifs [15].

Plusieurs travaux de recherche ont démontré que l'activité antioxydante de l'isomère trans est largement supérieure à celle du cis. Et ce pour l'OXY libre ou même complexé avec le cuivre (résultats confirmés dans les chapitres précédents) [9, 16-18]. Cependant, comme tous les stilbènes, il est extrêmement photosensible et se dégrade facilement sous la lumière UV [19, 20], les températures élevées, pH alcalin ou l'exposition aux enzymes [21]. La dégradation chimique de l'OXY implique souvent une isomérisation de sa structure trans au cis, qui ne nécessite qu'une faible énergie d'environ 20 Kcal/mol [17]. Pour surmonter ces obstacles, plusieurs techniques ont été décrites au cours de la dernière décennie, y compris la complexation de la cyclodextrine, l'émulsion, les liposomes, les nanoparticules solides-lipidiques, les nanoparticules polymères, l'encapsulation ou encore le greffage et l'assemblage [22-27].

La création de biomatériaux peut survenir par assemblage de minuscules molécules biocompatibles, en concevant rationnellement ces unités pour tirer parti de leurs activités, ceci peut devenir une classe très prometteuse pour le domaine thérapeutique [28]. Les unités qui sont à la fois biodégradables et bioactives doivent être prises en compte lors de la conception de petites molécules pour la thérapie –les sucres, les acides aminés ou encore les acides nucléiques sont des éléments constitutifs communs du métabolisme, se dégradent avec le temps en métabolites bénins, non toxiques, et peuvent fournir une large base pour le développement de nouveaux matériaux [29, 30]. Dans ce concept, notre choix c'est fait sur les

acides aminés (AA) et le sucre, puisque l'acide nucléique est un assemblage de macromolécules.

Les acides aminés, éléments constitutifs fondamentaux des protéines, agissent également comme base azotée pour des molécules telles que les neurotransmetteurs et les hormones, sont une substance organique qui, telle que définie par la chimie, possède à la fois un groupe fonctionnel acide carboxylique (-COOH) et un groupe aminé (-NH₂) [31]. In vivo, les acides aminés se trouvent principalement dans les protéines mais également dans nos fluides corporels sous forme libre [32]. En conséquence, l'étude de l'activité antioxydante des acides aminés nous aidera à mieux comprendre la fonction que jouent ces molécules vitales dans la résistance à l'oxydation.

Dans cette étude, nous utiliserons des AA mais essentiels comme unités d'assemblage avec notre molécule qui est l'OXY. Les acides aminés essentiels, également appelés AA indispensables, sont ceux que l'homme est incapable de produire à partir d'intermédiaires métaboliques. Parce que le corps humain ne dispose pas des voies métaboliques nécessaires à la synthèse de certains AA, ils doivent être obtenus à partir d'un régime alimentaire externe [33, 34]. Dans cette étude, nous nous concentrerons uniquement sur la plupart des AA essentiels qui sont : Valine (Val), Leucine (Leu), Isoleucine (Ile), Thréonine (Thr), Méthionine (Met), Phénylalanine (Phe), Tryptophane (Trp) et Histidine (1 et 2) (His) [31]. Plusieurs recherches ont prouvé les bienfaits des AA [35, 36], en particulier l'activité antioxydante [32, 37-40].

Pour le "sucre", référant à tous les monosaccharides et disaccharides rajoutés aux aliments selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [41]. Plusieurs études ont prouvé que la surconsommation de ce dernier est liée à une augmentation des maladies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer [42], favorisant particulièrement la réaction de Fenton in vivo et le stress oxydatif [43]. Donc, pour éviter son utilisation notre choix c'est porté sur le monomère du chitosan le D-glucosamine, qui a une conformation en chaise proche de celle du glucose pour le remplacer.

Les résidus de glucosamine (GleN) sont le composant principal du chitosan [44]. On le trouve dans les squelettes des crustacés et constitue le deuxième polymère le plus abondant après la cellulose. Il a été largement rapporté que le GleN a de nombreux effets biologiques, nutritionnels et pharmaceutiques ; activité de stabilisation de la membrane et un effet protecteur du foie [45], favorisant la cicatrisation des plaies [46], et son application dans le traitement de l'ostéoporose [47]. GleN qui est une ressource renouvelable, retient actuellement davantage l'attention en raison de sa simple absorption et de ses excellentes propriétés [48].

Aujourd'hui, il est très connu que le D-glucosamine possède une activité antioxydante importante [49, 50]. Il a une capacité naturelle à chélater les ions métalliques [51, 52], cette propriété lui confère une activité antiradicalaire secondaire. En raison de l'activité biologique diversifiée de ce polymère particulier, de sa biocompatibilité exceptionnelle, de sa biodégradabilité totale et de sa faible toxicité combinée à ses fonctionnalités extrêmement complexes, une nouvelle classe de matériaux physiologiques aux fonctions hautement sophistiquées s'est développée [53-55]. Des tentatives sont faites pour modifier ces polysaccharides adaptables, afin de tirer parti de leurs qualités particulières et de maximiser leurs potentiels.

Le greffage est une méthode intéressante pour conférer une variété de groupes fonctionnels ou de petites molécules à un polymère ou à un monomère [56]. Il favorise la production de nouveaux matériaux en combinant les avantages des molécules greffées et des polymères, en leur conférant de nouvelles propriétés pour des applications spécifiques [57]. Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour la production de molécules antioxydantes greffées sur des chaînes polymères ou avec des monomères [58]. De plus, l'activité des composés phénoliques dans les polymères greffés étaient plus fortes que celles des composés phénoliques libres équivalents, en particulier l'activité antioxydante [59-62]. Ils présentent de nouvelles qualités telles que des propriétés mécaniques et physiologiques améliorées comme les changements de solubilité [63, 64].

Le but de cette étude, est de figer la géométrie trans-OXY et empêcher sa dégradation en cis afin de profiter au maximum de la grande activité antioxydante de l'OXY. Dans cette perspective on a opté pour le greffage par une molécule de chitosan autrement dit le D-glucosamine négativement chargé d'une part, car des études expérimentales ont démontré qu'une basicité plus élevée du composé augmente l'activité antioxydante, donnant une action plus puissante que l'acide L-ascorbique [65]. Cette même déduction est faite lors de notre travail déjà publié [18]. Et d'autre part par l'assemblage d'un acide aminé essentiel dans l'alimentation. Et finalement, étudier les effets du greffage sur la stabilité du trans-OXY, ainsi que l'activité antioxydante des nouveaux biomatériaux. On a développé une classe composée de trois fragments. Le fragment I contient une fraction D-glucosamine chargée négativement sur O₅ pour conférer une solubilité aqueuse [66]. Au centre, le fragment II est le composé OXY. Et enfin le fragment III qui constitue l'acide aminé essentiel.

V.2. Détails des calculs

Bien que la fonctionnelle hybride B3LYP soit reconnue pour sa précision dans la prédiction des propriétés moléculaires des stilbènes, seulement elle présente des limitations notables pour les complexes de métaux de transition. Pour cette raison, nous avons sélectionné la fonctionnelle "PW91" pour l'optimisation des biomatériaux exhaustifs, en vue de réaliser une comparaison entre toutes les molécules étudiées.

Il est important de noter que les biomatériaux analysés dans ce chapitre sont de nature hypothétique, et l'objectif principal de notre recherche est d'identifier des propriétés antioxydantes améliorées, lesquelles dépendent fortement de la géométrie moléculaire. Où l'absence de données géométriques expérimentales représente donc un défi notable. Le choix de la fonctionnelle PW91 et de la base de données TZP pour nos calculs est rigoureusement justifié par les travaux antérieurs dans ce domaine, comme en témoignent les références [67-69], et les paramètres géométriques calculés avec cette configuration sont en bonne concordance avec les structures synthétisées mentionnées dans ces études [67-69].

En outre, pour assurer une comparaison fiable de l'activité antioxydante des composés décrits dans les trois chapitres précédents, et potentiellement identifier le plus efficace, nous avons rencontré un obstacle : la base 6-311G++ (2d, 2p) utilisée dans le logiciel Gaussian 09 n'était pas disponible dans le package ADF. Nous avons donc opté pour la base TZP, la plus similaire à la 6-311G++ (2d, 2p), afin de garantir la comparabilité des résultats.

V.2.1. Optimisation des géométries

L'optimisation des structures des biomatériaux a été réalisée à l'aide de la (DFT) [70], en utilisant le logiciel Amsterdam Density Functional (ADF) [71], et y comprenant également les calculs « single-point » comme la fragmentation des liaisons et l'AIM. On a retenu le niveau PW91 (Perdew-Wang 1991) [72], fonction d'échange-correlation GGA (Generalized Gradient Approximation), et l'ensemble de bases atomiques Slater TZP (Triple zeta polarisation) [73], pour les orbitales de valence de tous les atomes (1s pour H ; 2p pour O, C et N). Medium frozen cores a été imposés pour les orbitales internes. Le paramètre d'intégral : Becke, et les critères de convergence énergétique sont de 10^{-3} a.u, respectivement. L'effet de solvant a été appliqué par COnductor-like Screening Model (COSMO) pour prendre en compte l'effet de l'eau [74], qui a été implémenté dans ADF [74], où la constante diélectrique de l'eau ($\epsilon = 78.4$), et les rayons de van der Waals égal à 1.93 Å. Étant donné que les biomatériaux n'ont pas de structure par rayons X ; les calculs ont été effectués en utilisant l'interface graphique du programme pour générer la structure. De plus, pour atteindre plus de

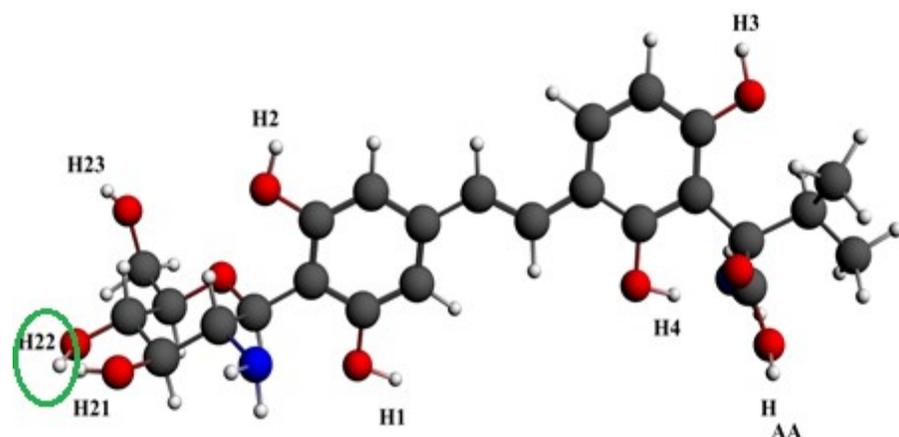
précision dans les calculs, il a été établi que toutes les structures optimisées avaient atteint les minima globaux de la surface d'énergie potentielle en atteignant zéro fréquence imaginaire.

V.3. Résultats et discussion

V.3.1. Identifier la meilleure structure assemblée pour une activité antioxydante optimale

La première étape est d'effectuer un balayage par le fragment chitosan le GlcN neutre (motif constitutif du polymère terminal), puis par GlcN chargé moins (motif constitutif du polymère répété) afin d'examiner l'effet de la charge du chitosan sur l'activité antioxydante du T-OXY, sur différents sites du T-OXY. Même principe pour l'acide aminé, ici on a choisi la valine comme exemple. Dans le but d'identifier la structure du T-OXY fixée avec la meilleure activité antioxydante en s'assurant à chaque fois que la propriété de la structure de T-OXY ainsi que le pont éthylénique sont conservés. Après identification de la structure souhaitée, la deuxième étape était de faire le balayage avec les neuf (9) acides aminés, et enfin finalisé avec un assemblage des deux côtés par les différents acides aminés essentiels pour identifier la structure avec la meilleure amélioration de l'activité anti radicalaire.

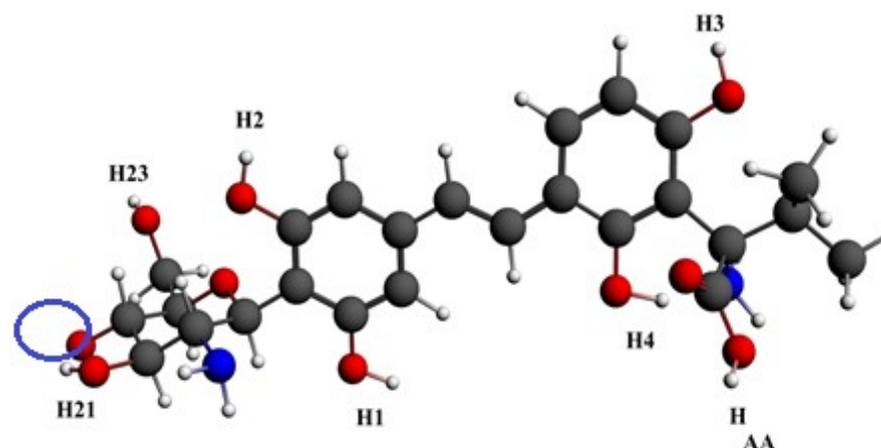
Les différentes structures des molécules proposées pour l'assemblage du GlcN-OXY-AA dans l'eau sont rassemblées dans la Figure V.1. Les valeurs BDE(E0) en kcal/mol pour chaque structure pour identifier la meilleure structure pour améliorer l'activité antioxydante sont résumées dans le Tableau V.1.



GleN

AA (valine)

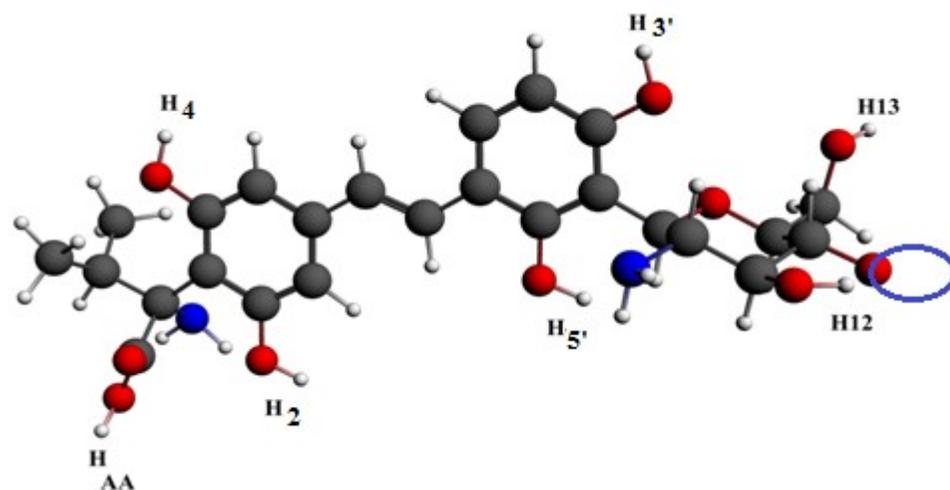
Structure 1 : molécule assemblée neutre avec molécule GleN saturé.



GleN⁻

AA (valine)

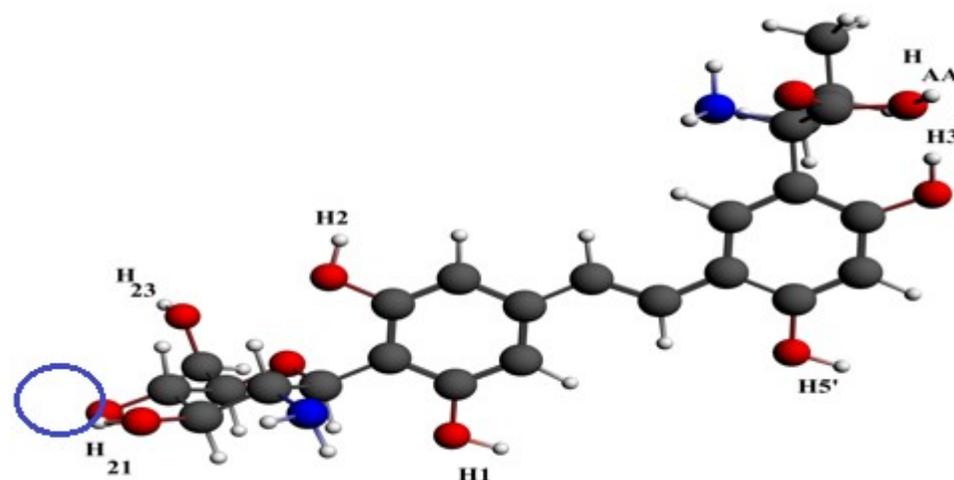
Structure 2 : molécule assemblée chargée moins avec molécule GleN non saturé.



AA (valine)

GleN⁻

Structure 3 : molécule assemblée chargée moins avec molécule GleN non saturé.
(L'effet du changement des positions entre GleN et acide aminé sur l'activité antioxydante).



GleN⁻

AA (valine)

Structure 4 : 2^{ème} proposition molécule assemblée chargée moins avec molécule GleN non saturé.

(L'effet du changement de position de l'acide aminé sur l'activité antioxydante).

Figure V. 1. Différentes disposition des structures GleN-OXY-Val proposée pour amplifier l'activité antioxydante.

V.3.2. Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante des différentes structures

V.3.2.1. Fragmentation par et BDE(E0) de la liaison O–H

Tableau V. 1. Les énergies de dissociation homolytique de la liaison OH par l'analyse de la fragmentation du BDE(E0) de toutes les géométries, calculées par la théorie des niveaux DFT PW91/TZP/eau à 298,15 K sont rapportées.

Eau										
Composés	BDE (kcal/mol)									Ref
	OH	GleN			OXY				AA	
		21-OH	22-OH	23-OH	1-OH	2-OH	3-OH	4-OH	OH	
Acide ascorbique	103,01	—	—	—	—	—	—	—	—	
T-OXY	—	—	—	—	130,87	129,83	121,89	122,16	—	[17]
Structure 1	—	143,99	212,24	206,69	121,21	121,4	110,08	128,10	160,5	
Structure 2	—	145,23	—	135,83	85,11	112,69	67,33	87,64	71,78	
Structure 3	—	125,31	—	123,97	81,91	84,04	83,59	83,95	107,97	
Structure 4	—	128,17	—	127,90	88,86	118,05	80,49	79,31	65,72	

Selon les résultats obtenus, la structure 2 présente une activité antioxydante améliorée de 1,81 fois par rapport à celle du T-OXY et de 1,09 fois par rapport à l'acide ascorbique. Bien que la 4ème proposition montre une activité plus élevée, elle se manifeste dans l'acide aminé et non dans le T-OXY, ce qui ne correspond pas à notre objectif initial. Ainsi, la structure générale de l'assemblage présentant la meilleure activité antiradicalaire est basée sur le modèle illustré dans la Figure V.1.

V.3.3. La corrélation structure-activité antioxydante et structures moléculaires

Le modèle GleN-OXY-AA a été construit sur la base des modèles existants des stilbènes possédant une moitié prényle sur les carbones 3 et 4' [75-77]. Dans notre étude nous avons opté pour le remplacement par le monomère chitosan (GleN) sur le cycle A et de par l'acide aminé sur le cycle B. Le monomère GleN porte une charge négative sur l'atome oxygène O₅, est greffé comme une molécule fonctionnalisée sur l'OXY. Les acides aminés ont été individuellement fixés au stilbènes par le carbone portant les fonctions carboxyle et amine (voir Figure V.2).

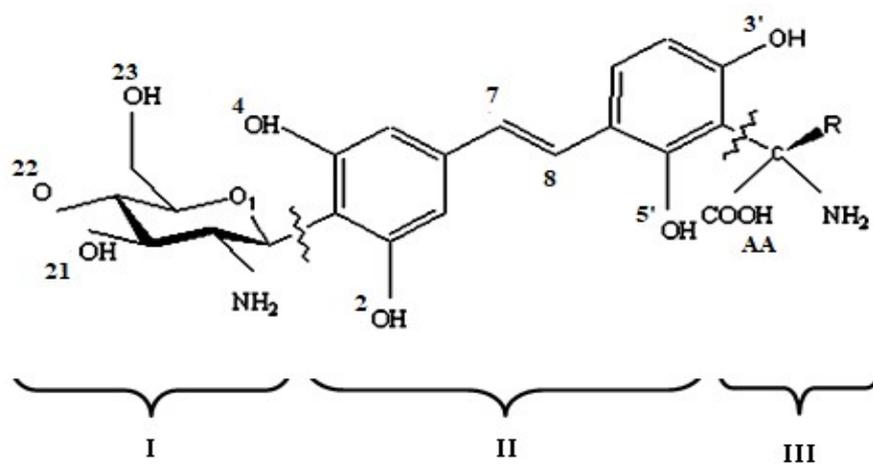


Figure V. 2. Illustration du modèle des structures chimiques des nouveaux biomatériaux.

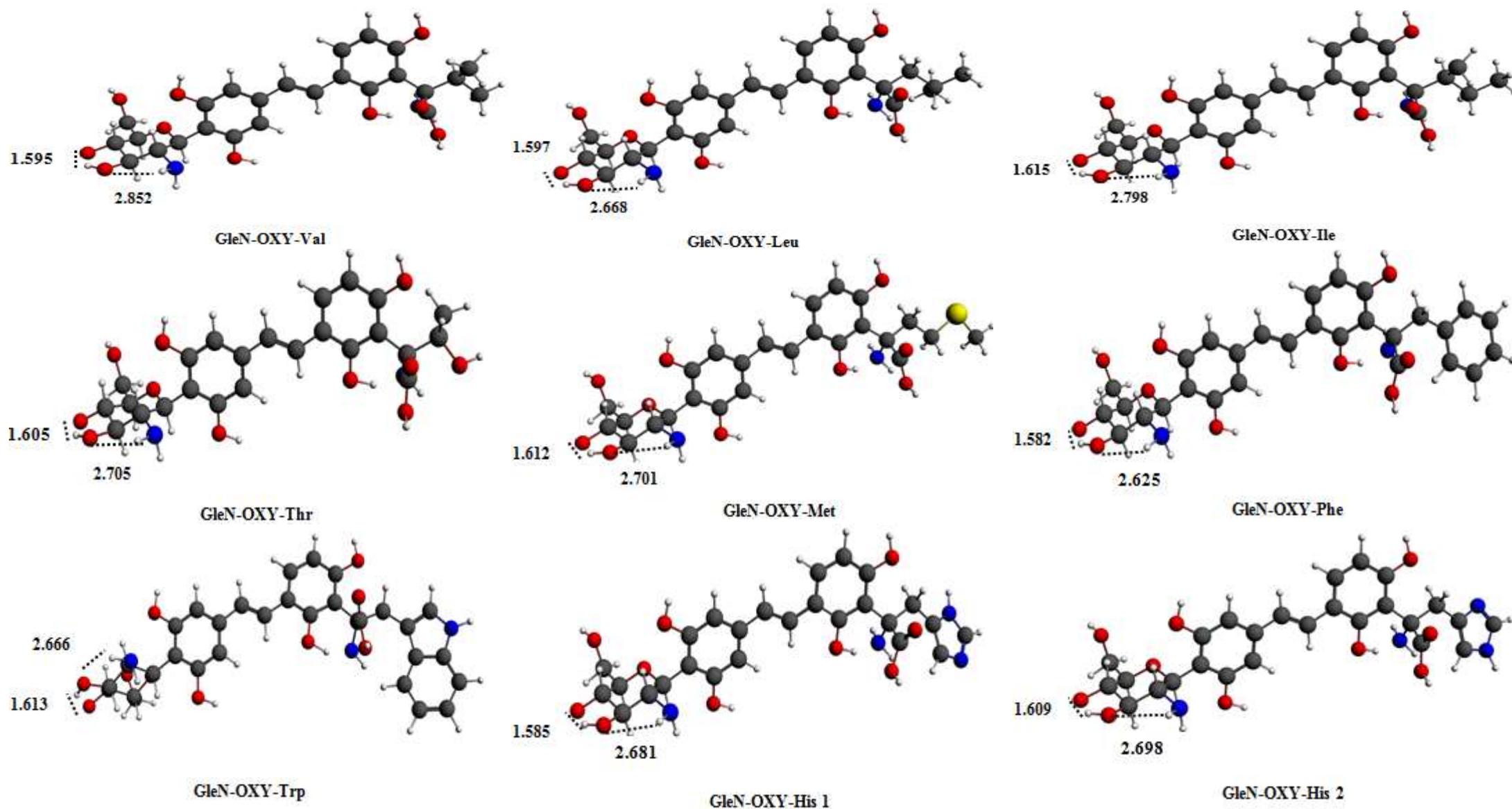


Figure V. 3. Structures optimisées utilisant le niveau de théorie DFT/PW91/TZP/Water, pour l'OXY greffé avec GluN et les acides aminés essentiels, et les liaisons hydrogène dans GluN (Å).

Tableau V. 2. Longueurs de liaison (Å) pour les composés cibles optimisées au niveau théorique PW91/TZP dans l'eau.

Composés	Distances des liaisons (Å)																					Ref	
	C ₇ -C ₈	C ₇ -C ₆	C ₈ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -C ₅	C ₅ -C ₆	C ₅ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -C ₅	C ₅ -C ₆	C ₁ -C ₂	O ₃ -H ₅	O ₃ -H ₃	O ₂ -H ₂	O ₄ -H ₄	O _{AA} -H _{AA}	O ₂₃ -H ₂₃		O ₂₁ -H ₂₁
T-OXY	1.346	1.446	1.440	1.398	1.385	1.390	1.386	1.389	1.397	1.398	1.378	1.395	1.385	1.385	1.407	0.980	0.980	0.980	0.980	—	—	—	[17]
GleN-OXY-Val	1.346	1.444	1.438	1.397	1.385	1.399	1.397	1.388	1.395	1.397	1.374	1.399	1.398	1.413	1.406	1.083	0.981	0.980	0.981	0.988	0.980	1.053	
GleN-OXY-Leu	1.346	1.444	1.437	1.397	1.385	1.400	1.397	1.388	1.396	1.395	1.374	1.398	1.396	1.416	1.410	1.093	0.981	0.980	0.980	0.988	0.977	1.057	
GleN-OXY-Ile	1.346	1.444	1.437	1.397	1.385	1.398	1.396	1.388	1.395	1.397	1.374	1.400	1.395	1.414	1.406	1.097	0.980	0.981	0.980	0.987	0.975	1.051	
GleN-OXY-Thr	1.346	1.443	1.438	1.397	1.385	1.399	1.396	1.387	1.395	1.395	1.374	1.396	1.395	1.417	1.412	1.094	0.981	0.979	0.980	0.987	0.976	1.055	
GleN-OXY-Met	1.346	1.444	1.438	1.397	1.385	1.399	1.396	1.388	1.395	1.396	1.374	1.397	1.395	1.414	1.409	1.086	0.981	0.980	0.981	0.990	0.979	1.052	
GleN-OXY-Phe	1.347	1.444	1.439	1.397	1.385	1.400	1.396	1.388	1.396	1.394	1.373	1.396	1.397	1.418	1.411	1.076	0.981	0.980	0.980	0.990	0.975	1.059	
GleN-OXY-Trp	1.347	1.446	1.436	1.398	1.383	1.403	1.397	1.390	1.397	1.395	1.375	1.398	1.397	1.418	1.412	1.100	0.981	0.980	0.981	0.988	0.977	1.052	
GleN-OXY-His1	1.347	1.446	1.437	1.397	1.384	1.399	1.396	1.389	1.395	1.394	1.375	1.396	1.400	1.420	1.414	1.093	0.981	0.980	0.980	0.989	0.977	1.059	
GleN-OXY-His2	1.347	1.445	1.439	1.396	1.386	1.399	1.397	1.388	1.396	1.396	1.374	1.398	1.397	1.416	1.411	1.092	0.982	0.979	0.979	0.991	0.976	1.054	

Les calculs DFT ont été effectués sur les modèles GleN-OXY-AA, à notre connaissance aucun n'a été synthétisé. Notre choix n'est pas arbitraire ; les greffons chitosan GleN chargé négativement et les acides aminés essentiels choisis afin d'augmenter l'effet stérique pour entraver le passage à l'isomère cis.

Les paramètres géométriques (longueurs de liaison et angles) sont comparés avec celles des composés parents libres qui sont l'oxyresvératrol, le monomère du GleN et les AAs essentiels avant le greffage.

Les diverses caractéristiques de liaison hydrogène de la molécule GleN, sont la raison des nombres relativement importants de conformères. Au total, il existe plus de cinquante conformères de D-glucosamine [78]. Les conformères de GleN dans la molécule greffée a été imposé par les interactions intermoléculaires qui expliquent la disposition des atomes et des molécules à l'intérieur d'un système chimique [79-84]. Donc, premièrement, les structures énergétiques minimales de chaque structure GleN-OXY-AA greffées ont été obtenues par optimisation de chacun d'eux séparément. C'est derniers sont illustrée dans la Figure V.3. Suivi par l'optimisation à l'état libre du conformères GleN chargé négativement sélectionné, ainsi que la structure des acides aminés essentiels, en équilibre pour comparaison.

La structure en forme de chaise du GleN est construite par des hydroxyles et des groupements amine sur la chaîne moléculaire, favorisant l'apparition de liaisons hydrogène intramoléculaires et intermoléculaires [85-87]. La conformation obtenue pour la structure du monomère GleN est stabilisé en formant deux liaisons hydrogènes intramoléculaires (Figure V.1). Une liaison hydrogène est formée par une force d'attraction entre une paire covalente donneuse X et un atome H, donc le H est lié à un atome plus électronégatif X (ion ou molécule) accepteur voisin [88]. Des liaisons hydrogènes se forment dans les structures examinées entre les atomes H des groupes hydroxyle (-OH) et les atomes O voisins, expliquant l'allongement de $O_{21}-H_{21}$ qui varie de 1,051 à 1,059 Å. Ou encore entre les atomes H des groupes amine (-NH₂). La distance la plus courte entre O-H...O, mesure entre 1,582 Å et 1,615 Å, tandis que les longueurs de N-H...O vont de 2,625 Å à 2,852 Å, respectivement (voir fig. 1). De plus, selon ces données, les longueurs moyennes entre O-H...O sont inférieures à 1,8 Å. Et les longueurs de N-H...O sont supérieures à 2,0 Å. Ces données ont été classées comme des liaisons hydrogènes fortes pour les premières et faibles pour les dernières [79, 89].

Aprioris, dans toutes les structures des composés étudiées, l'OXY greffé préserve la caractéristique de la double liaison du pont éthylénique désignée dans la colonne $C_7=C_8$, propre à la structure des stilbènes. Les longueurs de liaison C_7-C_6 et C_8-C_6 ne se différencie que de 0,003 à 0,004 Å respectivement de l'OXY. La résonance électronique dans les deux cycles aromatiques A et B est mis en évidence par les longueurs des liaisons dans chacun des cycles présents dans l'OXY greffé résumés dans le tableau qui sont d'environ 1,4 Å. La longueur de liaison O_5-H_5 est de 1.100 Å, relativement plus longue que celles des liaisons O_3-H_3 , O_2-H_2 et O_4-H_4 (0.980Å). La longueur d'une liaison est en rapport avec le type et l'ordre de l'interaction [90], désignant ce site comme le plus actif de la molécule. Pour les acides aminés essentiels, notre intérêt s'est focalisé sur les extrémités du groupement fonctionnel carboxylique et plus précisément sur O-H qui voisine le fragment OXY. Pour mettre en évidence l'influence du greffage de ces derniers sur la configuration géométrique. La liaison O-H présente des altérations en termes de longueur d'environ 0,007 à 0,011 Å [91-97].

Tableau V. 3. Angles dièdres (°) pour les composés cibles optimisés au niveau théorique PW91/TZP dans l'eau.

Composés	Angles dièdres (°)			Ref
	α ($C_8C_1C_6C_7$)	β ($C_7C_1C_6C_8$)	θ ($OC_3C_4C_{AA}$)	
T-OXY	2,1	3,0	—	[17]
GleN-OXY-Val	1,8	3	2,9	
GleN-OXY-Leu	1,5	2,7	0,0	
GleN-OXY-Ile	1,6	2	0,4	
GleN-OXY-Thr	1,4	0,7	3	
GleN-OXY-Met	1,1	0,4	1,0	
GleN-OXY-Phe	0,9	0,5	1,8	
GleN-OXY-Trp	1,6	1,6	2,0	
GleN-OXY-His 1	2,1	1,5	1,0	
GleN-OXY-His 2	2,8	1,6	1,0	

La planéité de la structure facilite la délocalisation des électrons, par conséquent son rôle est très importante dans la propriété antioxydante [98]. Vu que le monomère GleN est plié dans toutes les structures ; on ne considèrera que les angles de l'OXY et l'angle de pontage de l'AA à l'OXY nommé respectivement θ ($OC_3-C_4-C_{AA}$) (Tableau V.3). Les variations observées aux niveaux des angles β ($C_7C_1C_6C_8$) et α ($C_8C_1-C_6-C_7$) de l'OXY après le greffage ; mettent en évidence la relation entre le greffage et la planéité de la structure. Où, l'angle α passe de $2,1^\circ$ à $0,9^\circ$, et pour β est de $3,0^\circ$ à $0,4^\circ$. Cependant, l'angle θ manifeste la variation la plus intéressante de 0.0° . Les composés étudiés ont une structure presque plane en raison des doubles liaisons qui relient le cycle aromatique et à la présence de la fonction acide carboxylique qui augmente significativement la délocalisation [99]. Cette dernière est positionnée dans la molécule pour obtenir la structure la plus stable de telle sorte que l'hydrogène du groupe hydroxyle soit orienté dans une direction cis par rapport à l'atome d'oxygène du groupe carbonyle [98].

V.3.4. Descripteurs de l'activité antioxydante

V.3.4.1. Fragmentation par BDE(E0) des liaisons O-H

L'approche du paramètre BDE(E0) a été obtenue en effectuant un calcul « single point » à l'aide de PW91/TZP sur les structures optimisées, pour calculer les données d'énergie de décomposition rapportées. ArO et H sont les deux fragments créés à partir de chaque molécule. Le modèle COSMO a été utilisé en milieu aqueux (voir Tableau V.4)

L'énergie de dissociation homolytique BDE(E0) représente un paramètre fiable pour décrire le mécanisme, qui implique le transfert d'un atome hydrogène d'un groupe hydroxyle de la molécule antioxydante pour le radical libre. La liaison O-H la plus faible (BDE(E0) la plus faible) devrait conduire à la réaction la plus probable, puis à la plus grande activité antioxydante.

D'après les données du Tableau V.4, il apparaît clairement que l'activité antioxydante de tous les biomatériaux greffés est nettement améliorée par rapport à l'activité de l'acide ascorbique et même de deux fois plus que celle de l'OXY libre, ou encore celles des AAs essentiels libres. L'activité antioxydante de l'OXY greffé a été significativement boostée, suite au greffage du monomère du GleN chargé négativement en position 3 et de l'AA en position 4' respectivement. Cette amélioration se fait sentir sur ses quatre sites respectifs, et ceci pour tous les biomatériaux, faisant d'eux de meilleur candidat pour agir comme piègeur, confirmant une amélioration de l'activité antioxydante dans le modèle composé par rapport au composé naturel (OXY, BDE(E0) : 121.26 kcal/mol).

Tableau V. 4. Les énergies de dissociation homolytique de la liaison O-H avec l'analyse de la fragmentation du BDE(E0) en (kcal/mol), de toutes les géométries avec tous les acides aminés calculés par la théorie DFT PW91/TZP/eau à 298,15 K sont rapportées.

Composés	BDE(E ₀) (kcal/mol)										Ref	
	AA Avant- assemblage		GleN		OXY				A.A Après-assemblage			
	OH	OH _{AA}	11-OH	13-OH	5'-OH	3'-OH	2-OH	4-OH	OH _{AA}			
Acide ascorbique	103,33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
T-OXY	—	—	—	—	—	122,16	121,2 6	130,87	129,83	—	—	[17]
GleN-OXY-Val	—	166,03	—	135,83	145,23	87,64	67,33	85,11	112,69	71,78	—	
GleN-OXY-Leu	—	148,01	—	136,79	146,45	90,71	69,64	84,60	111,73	70,88	—	
GleN-OXY-Ile	—	154,15	—	135,79	145,13	86,34	66,34	83,91	110,32	69,76	—	
GleN-OXY-Thr	—	144,87	222,53	124,16	147,57	94,02	68,24	86,35	112,32	76,60	127,96	
GleN-OXY-Met	—	135,63	—	118,67	136,53	89,49	69,26	84,52	95,13	69,14	—	
GleN-OXY-Phe	—	167,62	—	125,31	138,29	91,66	70,32	87,35	115,65	72,43	—	
GleN-OXY-Trp	—	137,56	—	135,21	144,98	87,58	66,37	83,41	111,19	69,92	—	
GleN-OXY-His 1	—	136,91	—	124,19	146,30	91,22	66,55	85,25	91,36	72,57	—	
GleN-OXY-His 2	—	137,37	—	122,78	145,21	89,85	69,29	84,38	89,48	69,15	—	

Dans tous les systèmes, le site possédant la plus faible énergie BDE(E0) est identifié le site antioxydant optimale, il se trouve toujours sur le squelette de l'OXY à la position 3'-OH, soit avant ou après griffage. La condition essentielle pour favoriser la délocalisation de l'électron non apparié après la radicalisation est le caractère des groupes hydroxyle directement liés au cycle aromatique de tous les composés. Donc, les résultats ont démontré que l'activité antioxydante est toujours plus efficace sur le cycle B de la géométrie de l'OXY. Cependant, il y'a une possibilité pour le système d'inhiber les radicaux libres par la radicalisation de l'hydroxyle du groupe carboxylique. Ainsi, l'abstraction de l'atome H d'un tel groupe (OH_{AA}) a été analysée pour tous les composés. Sur la base des énergies BDE (E0) collectées, l'efficacité de l'activité anti radicalaire des acides aminés après association à l'OXY est nettement améliorée par rapport à aux énergies BDE(E0) des AA avant l'association (voir Tableau V.4). Donc, pour cette radicalisation, l'acidité de l'atome d'hydrogène ne fait plus obstacle au transfert de l'atome d'hydrogène en tant qu'entité unique.

A cause de la modélisation de l'acide de manière à atténuer la distance entre le cycle aromatique et la fonction acide carboxylique[99]. La valeur de l'énergie BDE(E0) des acides aminés est classée directement après la valeur de 3'-OH, qui reflète le meilleur site dans toutes les structures et même par rapport à l'OXY, à l'exception du deuxième site de la méthionine. Selon les BDE calculés, les sites de l'activité antiradicalaire peuvent être classés comme suit :



En analysant les valeurs de BDE(E0), les résultats révèlent que les deux composés suivants : GleN-OXY-Iso et GleN-OXY-Trp possèdent l'activité antioxydante la plus élevée, avec les valeurs les plus basses de toute la série étudiée avec : 66,34 et 66,37 kcal/mol, respectivement. Les énergies BDE(E0) de GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp se distinguent par des différences significatives par rapport aux molécules parentes libres. Avec des valeurs approximatives de 54,92 kcal/mol pour l'OXY, 36,99 kcal/mol pour l'acide ascorbique et 76,01 kcal/mol pour les AA libres dans l'eau. Soit 1,82 fois par rapport à l'activité du T-OXY, voire 2,5 fois celle des AA essentiels libres, et 1,55 fois par rapport à l'acide ascorbique (Vit C).

V.3.4.2. Propriétés électroniques

Tableau V. 5. E_{gap} (eV), Σ charges négatives, Σ charges positives, Σ de charges et charge de Hirshfeld des H_3 , O_3 , H_{AA} et O_{AA} pour les composés cibles calculés par le niveau théorique DFT PW91/TZP dans l'eau solvant à 298,15 K.

Composés	E_{gap} (eV)	GleN			OXY					AA				
		Σ charges négatives	Σ charges positives	Σ des charges	Σ charges négatives	Σ charges positives	Σ des charges	O_3	H_3	Σ charges négatives	Σ charges positives	Σ des charges	O_{AA}	H_{AA}
T-OXY	2,51	—	—	—	-1,499	1,499	0,000	-0,182	0,203	—	—	—	—	—
GleN-OXY-Val	1,91	-1,631	0,589	-1,042	-1,376	1,232	-0,144	-0,137	0,203	-0,836	1,021	0,185	-0,121	0,214
GleN-OXY-Leu	1,88	-1,608	0,614	-0,994	-1,399	1,226	-0,173	-0,145	0,201	-0,907	1,129	0,222	-0,120	0,217
GleN-OXY-Ile	1,82	-1,629	0,593	-1,036	-1,384	1,231	-0,153	-0,137	0,202	-0,907	1,096	0,189	-0,121	0,213
GleN-OXY-Thr	1,85	-1,631	0,565	-1,066	-1,382	1,234	-0,148	-0,133	0,205	-0,888	1,078	0,190	-0,131	0,214
GleN-OXY-Met	1,86	-1,631	0,590	-1,041	-1,393	1,232	-0,161	-0,145	0,202	-0,883	1,084	0,201	-0,118	0,220
GleN-OXY-Phe	1,84	-1,621	0,582	-1,039	-1,377	1,24	-0,137	-0,141	0,203	-0,920	1,103	0,183	-0,120	0,218
GleN-OXY-Trp	1,83	-1,642	0,589	-1,053	-1,399	1,227	-0,172	-0,144	0,203	-1,081	1,304	0,223	-0,111	0,218
GleN-OXY-His 1	1,83	-1,631	0,586	-1,045	-1,386	1,236	-0,150	-0,142	0,204	-0,992	1,185	0,193	-0,122	0,218
GleN-OXY-His 2	1,84	-1,631	0,590	-1,041	-1,388	1,234	-0,154	-0,144	0,203	-0,969	1,167	0,198	-0,114	0,221

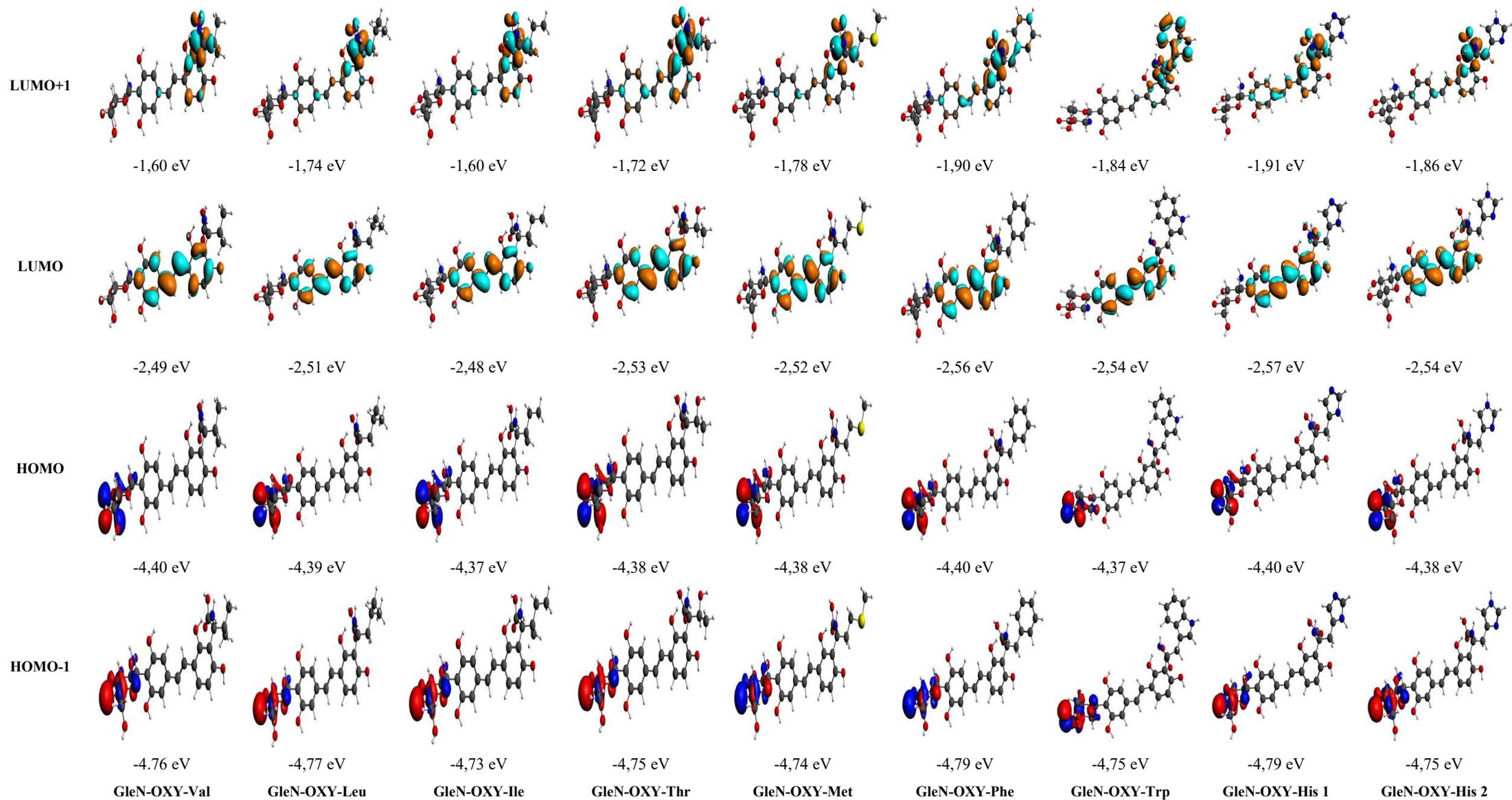


Figure V. 4. Représentation graphique esquissée des quatre « orbitales de Gouterman » pour les composés cibles avec leurs énergies (eV) indiquées (valeur d'isodensité 0,03 au

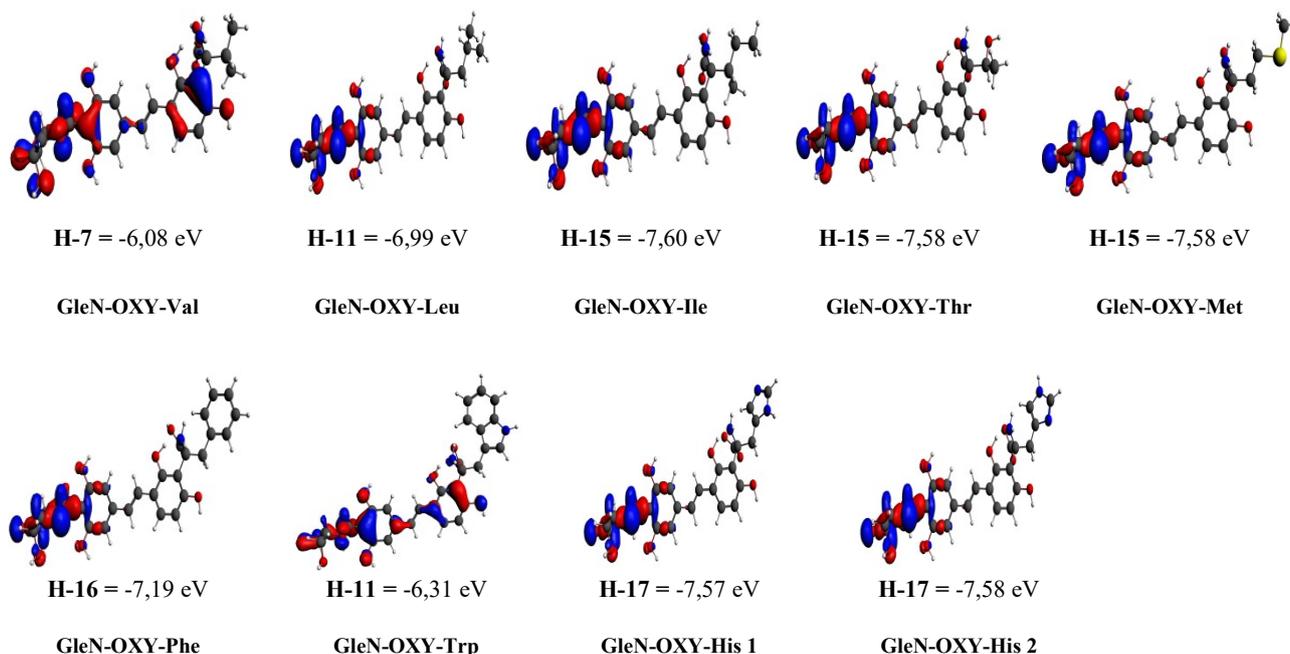


Figure V. 5. Représentation graphique des HOMO représentant le recouvrement covalent des composés cibles avec leurs énergies (eV) indiquées (valeur d'isodensité 0,03 au).

Les charges atomiques de Hirshfeld (voir Table V.5) ; nous renseignent sur le mode de liaisons de l'OXY au reste de la structure. La nature des variations des valeurs de charges entre l'OXY libre et complexé ; montrent clairement l'existence de liaison covalente entre l'OXY et le reste du complexe (voir Tableau V.5). Les orbitales moléculaires visualisées (voir Figure V.5) confirment et précisent la nature. En effet l'OXY se lie au GleN par une liaison covalente et à l'acide aminé par une liaison ionique.

La DFT a calculé la distribution de charge de tous les composés, un intérêt particulier est porté sur les sites OH_3' et OH_{AA} ; en raison des valeurs de $\text{BDE}(E_0)$ trouvées prometteuses. L'activité antioxydante calculée au moyen de la $\text{BDE}(E_0)$ est corrélée à la charge portée par l'atome d'oxygène. La figure 8 visualise la courbe de la variation de l'activité antioxydante en fonction des charges de l'oxygène des deux sites OH_3' et OH_{AA} . La courbe obtenue avec un coefficient de corrélation (R^2) égale à 0,96 et 0,98 respectivement (voir Figure V.7).

On pourrait suggérer que les sites avec des faibles charges négatives sont de bons donneurs des électrons et des atomes d'hydrogène aux agents oxydants [100].

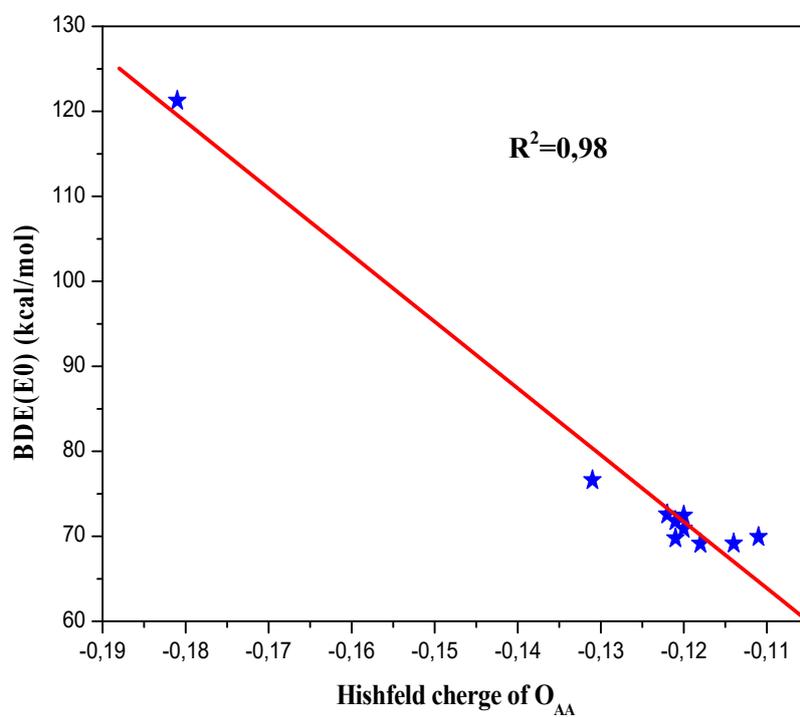
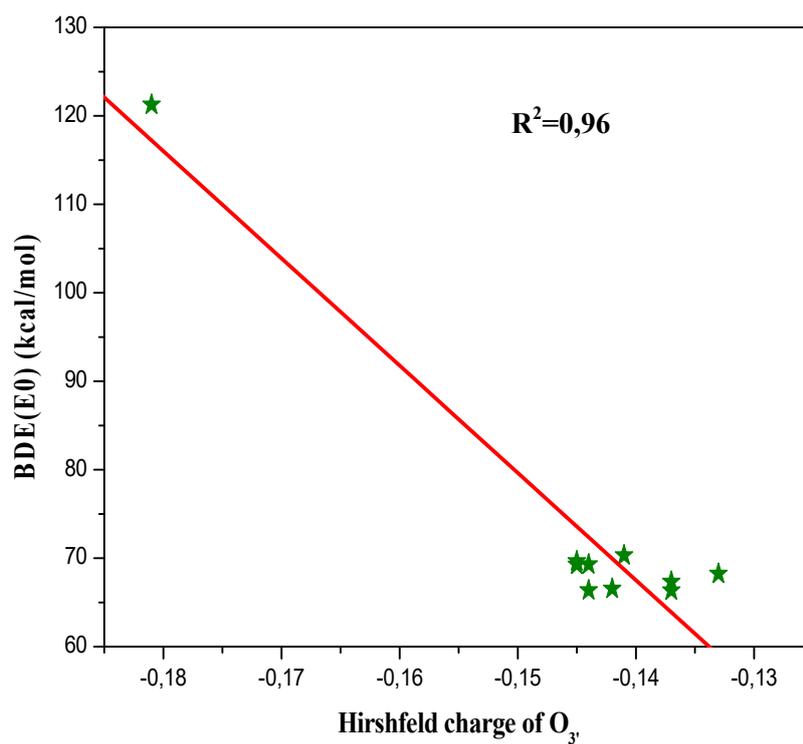


Figure V. 6. Corrélation entre les valeurs de BDE (E0) et la charge de Hirshfeld d' O₃' et d'O_{AA} calculée par DFT.

V.3.4.3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire est une technique visuelle pour présenter la molécule avec des nuages de couleurs graduée liées à la réactivité électrophile et nucléophile [101]. Où la couleur rouge décrit les régions de potentiel électrostatique le plus négatif (densité la plus élevée), qui est le site préféré pour une attaque électrophile. Et le bleu les régions du potentiel électrostatique le plus positif (densité la plus faible), qui est le site préféré pour une attaque nucléophile. D'après les tracés MEP, la carte montre que la distribution des sites de potentiels négatifs des molécules est centrée uniquement sur les atomes d'oxygène attachés au GlcN. Cependant, les sites des potentiels positifs étant localisés autour des atomes d'hydrogène (H₂, H₄, H₃ et H₅) de l'OXY et (H_{AA}) du groupe carboxyle de l'acide aminés (voir Figure V.8). On peut considérer que les sites positifs jouent un rôle essentiel dans le don d'atome d'hydrogène aux agents oxydant. À partir de ces résultats, on peut dire qu'ils sont les sites les plus actifs, Cette analyse est en accord parfait avec nos résultats respectifs.

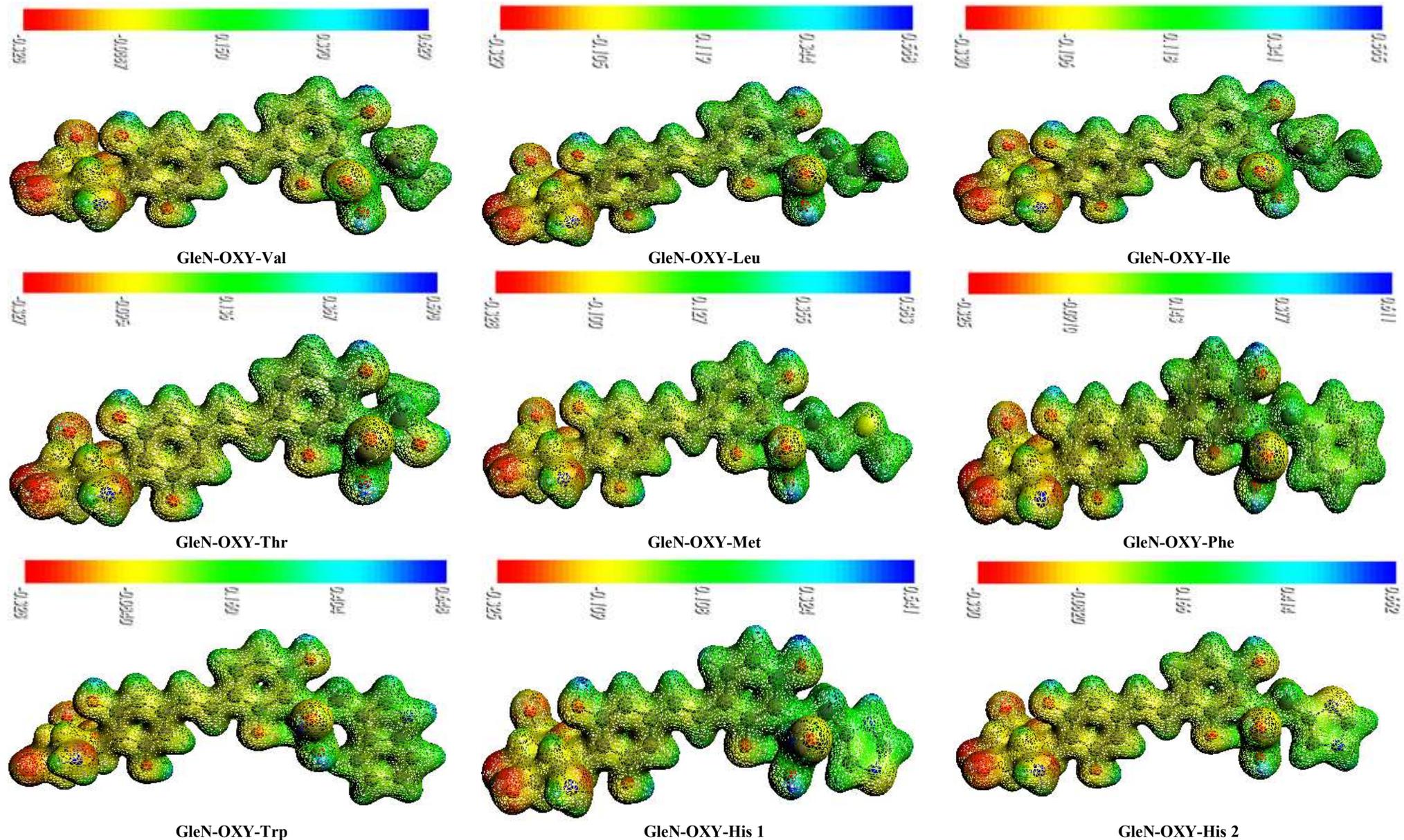


Figure V. 7. Cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des structures optimisées montrant l'isosurface de densité électronique pour tous les systèmes (MEP positif = bleu, MEP négatif = rouge) (valeur d'isodensité 0,03 au).

V.3.4.4. Analyse des composés par la méthode AIM

Les paramètres AIM ont été obtenu par le calcul « single point », En utilisant des géométries optimisées avec PW91/TZP/eau. Le Tableau V.6 contient les valeurs des paramètres l'AIM des bonds critical points (BCRs) et des rings critical points (RCPs) découverts pour les systèmes représentés sur la Figure V.8. Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$, de son Laplacian ($\nabla^2\rho(r)$) et de la densité d'énergie totale des électrons (H) et de ses deux composantes : la densité d'énergie électronique cinétique (G) et potentielle (V) calculées aux RCP et BCR appropriés, sont indiqués ci-dessous,

Tableau V. 6. Les paramètres des propriétés topologiques de la fonction de densité électronique au BCPs et RCPs dans les anneaux phényles des systèmes montrés dans la Figure V.8. Les valeurs de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $|V|/G$, H, G et V sont en unités atomiques.

Compounds	BCPs						RCPs						
		$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H	$ V /G$		$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H	G	V	$ V /G$	
GleN-OXY-Iso	GleN	BCP 1	0,070	0,128	-0,017	1,347	RCP1	0,043	0,236	0,001	0,050	-0,049	0,980
		BCP 2	0,015	0,057	0,002	0,836	RCP2	0,023	0,131	0,003	0,022	-0,019	0,863
							RCP3	0,012	0,062	0,002	0,010	-0,007	0,700
	OXY						RCP4	0,024	0,150	0,004	0,028	-0,024	0,857
		BCP 3	0,012	0,046	0,001	0,821	RCP5	0,012	0,055	0,002	0,010	-0,008	0,800
		BCP 4	0,011	0,045	0,001	0,803	RCP6	0,012	0,050	0,002	0,010	-0,008	0,800
							RCP7	0,024	0,148	0,004	0,028	-0,024	0,857
	Ile	BCP 5	0,018	0,074	0,002	0,862	RCP8	0,012	0,057	0,002	0,010	-0,008	0,800
		BCP 6	0,013	0,053	0,002	0,816	RCP9	0,012	0,067	0,002	0,010	-0,008	0,800
		BCP 7	0,103	0,022	-0,049	1,900	RCP10	0,027	0,157	0,003	0,030	-0,027	0,900
		BCP 8	0,012	0,046	0,001	0,816	RCP11	0,012	0,050	0,002	0,010	-0,008	0,800
GleN-OXY-Trp	GleN	BCP 1	0,070	0,127	-0,017	1,351	RCP1	0,043	0,236	0,001	0,052	-0,051	0,980
		BCP 2	0,015	0,060	0,002	0,839	RCP2	0,023	0,131	0,003	0,023	-0,020	0,870
		BCP 3	0,019	0,086	0,002	0,854	RCP3	0,012	0,062	0,002	0,010	-0,008	0,800
							RCP4	0,019	0,095	0,003	0,020	-0,017	0,850
	OXY						RCP5	0,024	0,149	0,004	0,028	-0,027	0,964
		BCP 4	0,013	0,049	0,001	0,837	RCP6	0,013	0,061	0,002	0,010	-0,008	0,800
							RCP7	0,024	0,147	0,004	0,028	-0,024	0,857
	Trp						RCP8	0,013	0,073	0,003	0,015	-0,012	0,800
							RCP9	0,025	0,151	0,004	0,030	-0,026	0,867
		BCP 5	0,023	0,090	0,002	0,896	RCP10	0,007	0,025	0,001	0,004	-0,003	0,750
		BCP 6	0,028	0,072	-0,001	1,043	RCP11	0,007	0,034	0,001	0,004	-0,003	0,750
		BCP 7	0,011	0,044	0,001	0,785	RCP12	0,010	0,042	0,001	0,004	-0,003	0,778
		BCP 8	0,114	-0,009	-0,062	2,039	RCP13	0,053	0,332	0,002	0,055	-0,053	0,964
							RCP14	0,024	0,151	0,004	0,030	-0,026	0,867

*RCP : Ring Critical Point pour cycle,

***RCP** :Ring Critical Point pour quasi-cycle,

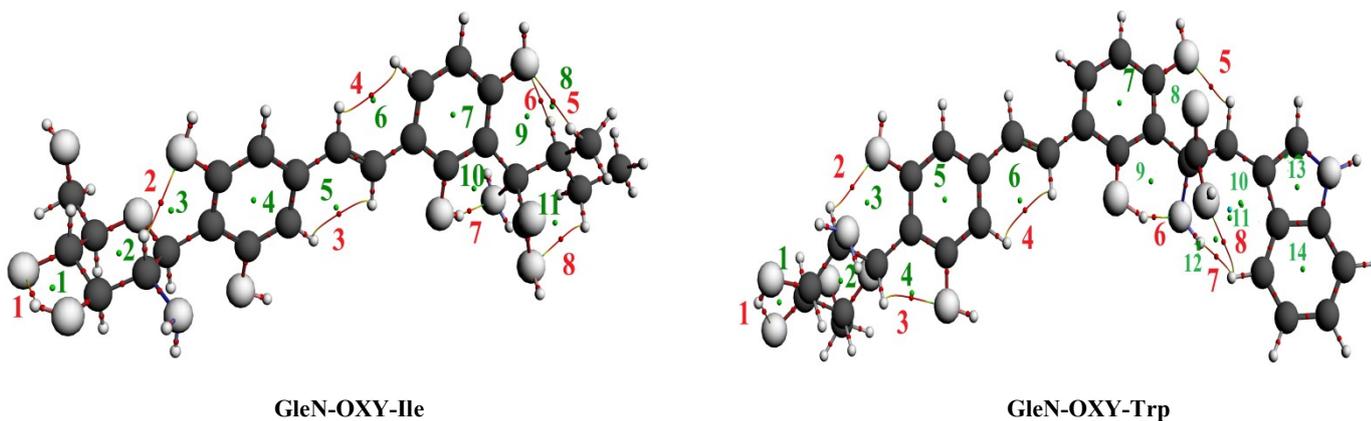


Figure V. 8. Représentation graphique des points critiques de liaison (BCPs en rouge) et des points critiques d'anneau (RCPs en vert) pour GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp avec une analyse AIM.

Selon les résultats de l'analyse AIM, Espinosa et al, ont classé les interactions atomiques en trois types [102]:

- Class I corresponds to a pure closed-shell interaction

$$(\rho(r) < 0,07, \nabla^2\rho(r) > 0, \mathbf{H}(r) > 0, |V|/G < 1)$$

- Class II corresponds to intermediate interactions

$$(0,07 < \rho(r) < 0,15, \nabla^2\rho(r) < 0, \mathbf{H}(r) < 0, 1 < |V|/G < 2)$$

- Class III corresponds to a pure covalent interaction

$$(\rho(r) > 0,15, \nabla^2\rho(r) < 0, \mathbf{H}(r) < 0, |V|/G > 2)$$

A priori, les résultats montrent que GleN-OXY-Ile a huit BCPs dont deux interactions intermédiaires et six interactions closed-shell, Et GleN-OXY-Trp possède huit BCRs ; deux interactions intermédiaires, une proche d'une covalent interaction et cinq closed-shell interactions. Au moment où l'OXY ne compte que deux BCPs de type interactions closed-shell [17].

Bader Quantum Theory Atoms in Molecules (AIM) fournit un bon outil pour étudier les propriétés de la délocalisation des électrons π d'une structure au sens des propriétés de densité électronique estimées au point critique de l'anneau (RCP) [103, 104]. Un nouveau trait quantitatif potentiel de la délocalisation des électrons π a été découvert par Palusiak et al, : la densité de l'énergie totale des électrons (H) [105].

Plus la valeur de H est élevée, plus la délocalisation des électrons π est importante, Ces résultats nous ont encouragés à considérer les paramètres AIM estimés dans les RCPs. Pour nous permettre de décrire l'aromaticité des cycles aromatiques et des quasi-cycles aromatiques formés par des liaisons hydrogène intramoléculaires et pouvant avoir un caractère aromatique [105-107]. L'aromaticité d'un système influence positivement son

activité antioxydante, cette capacité est étroitement corrélée avec la délocalisation des électrons π [108-111]. Car, plus la structure est délocalisée plus sa forme radicalaire, anionique ou cationique est stable [98]. Il a été découvert que des cycles phényliques et les quasi-cycles formés par des liaisons hydrogène intramoléculaires pouvant avoir un caractère aromatique [105, 107, 112].

L'étude des paramètres RCPs pour tous les cycles de nos deux biomatériaux GlcN-OXY-Ile et GlcN-OXY-Trp révèle une relation entre les densités d'énergie ρ et H, G et V, Cependant, une relation très similaire peut être découverte pour les quasi-cycles. Ceci est en accord avec les observations faites pour les BCPs. Une augmentation de la densité électronique au RCP s'accompagne d'une augmentation de la valeur de H, liée à une prédominance croissante du terme G sur V. Les valeurs G prédominent dans des sections de molécules où le mouvement des électrons s'écoule plus rapidement, En d'autres termes, où les électrons sont moins localisés. Donc, l'analyse de H et de ses composants dans RCP fournisse des informations précieuses sur un cycle donné si l'aromaticité de celui-ci est prise en compte, Car, les concepts fondamentaux de l'aromaticité sont basés sur le phénomène de délocalisation des électrons au sein du système cyclique. Cette dernière est la raison de la stabilité aromatique [113-121].

Les valeurs H les plus élevées observées sont pour les cycles phényliques, ce qui implique que les électrons sont significativement délocalisés au centre de ces cycles. Ceci est cohérent avec notre conviction que ces structures cycliques doivent être classées comme aromatiques. Les valeurs de H dans les cycles pontés sont nettement inférieures à celles des cycles phényliques. Néanmoins, l'implication du pont en H dans le phénomène de délocalisation des électrons a été parfaitement caractérisée [121-123].

On a également observé que GlcN dans GlcN-OXY-Ile et GlcN-OXY-Trp, indiquant une délocalisation des électrons malgré sa forme de chaise. La caractéristique aromatique des molécules a été identifiée pour la première fois dans les molécules planes, et cela était lié à la planéité du système d'électrons π [120, 121, 124]. Mais, à présent, en général, il est admis que l'aromaticité n'a pas à être liée à des molécules planes. Les exemples incluent les para- et méta-cyclophanes [122, 125, 126]. La planéité des composés aromatiques peut être facilement perturbée [127]. En raison d'interactions intermoléculaires suffisamment fortes dans le réseau cristallin, le benzène à l'état cristallin à 20 K a une conformation en chaise [126, 127].

Les résultats AIM ont démontré que par l'apparition des quasi-rings sur toute la structure, possédant des H et notamment des G (terme cinétique) significativement élevée

sur toute la structure, en plus des rings. A prouver que la délocalisation des électrons π se fait d'une extrémité à l'autre de la molécule. Expliquant ainsi l'activité antioxydante importante des géométries greffées. Car, l'activité antioxydante est étroitement corrélée avec la délocalisation des électrons π [108-110, 128-130].

V.3.5. Analyse de la réactivité par les descripteurs de réactivité

Les valeurs des indices de réactivité globaux, qui sont le potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilie globale (ω) sont données dans le Tableau V.7.

Tableau V. 7. Potentiel chimique (μ , eV), dureté chimique (η , eV) et indice d'électrophilie (ω , eV) des GleN-OXY-AA et des bases d'ADN (A : adénine, C : cytosine, G : guanine et T : thymine) dans le solvant d'eau.

Composés	μ	η	ω	N
A	-3,971	3,866	2,039	3,590
C	-4,088	3,954	2,113	3,429
G	-3,610	3,775	1,726	3,996
T	-4,204	3,772	2,342	3,404
GleN-OXY-Val	-2,981	2,982	1,490	5,022
GleN-OXY-Leu	-2,984	2,978	1,495	5,021
GleN-OXY-Ile	-2,982	2,980	1,492	5,022
GleN-OXY-Thr	-2,992	2,960	1,512	5,022
GleN-OXY-Phe	-2,994	2,959	1,515	5,020
GleN-OXY-Trp	-3,007	2,891	1,564	5,041
GleN-OXY-His 1	-2,999	2,949	1,525	5,020
GleN-OXY-His 2	-2,990	2,968	1,506	5,020

Le potentiel chimique (μ) des GleN-OXY-AA varie de -3,007 à -2,981 eV, tandis que pour les bases d'ADN, les valeurs vont de -4,204 à -3,610 eV et diminuent suivant l'ordre thymine < cytosine < adénine < guanine dans le solvant d'eau, Ces résultats montrent que le potentiel chimique électronique des GleN-OXY-AA est toujours le plus important, indiquant ainsi que le transfert de charge (CT) aura lieu des GleN-OXY-AA vers les bases d'ADN.

D'autre part, la dureté calculée des bases ADN suit l'ordre : thymine > guanine > adénine > cytosine et les GleN-OXY-AA ont des valeurs similaires. La dureté chimique

plus élevée de la molécule GleN-OXY-Val indique qu'elle peut être plus stable et moins réactive que les autres, cela explique qu'elle a la moins valeur d'électrophilicité.

Les bases ADN possèdent des valeurs des indices d'électrophilites plus important par rapport les GleN-OXY-AA. En revanche, les valeurs d'électrophilites ω sont en faveur du caractère électrophile pour les bases d'ADN, alors que les composés GleN-OXY-AA vont se comporter comme des nucléophiles.

Le transfert de charge (ΔN) entre les molécules GleN-OXY-AA et les bases d'ADN a été calculées et rapporté dans le Tableau V.8.

Tableau V. 8. Les calculs de transfert de charge entre les molécules de GleN-OXY-AA et les bases d'ADN (A : adénine, C : cytosine, G : guanine et T : thymine) dans le solvant d'eau.

	A/ GleN-OXY-AA	C/ GleN-OXY-AA	G/ GleN-OXY-AA	T/ GleN-OXY-AA
GleN-OXY-Val	0,0591	0,0798	0,0465	0,0905
GleN-OXY-Leu	0,0589	0,0795	0,0463	0,0903
GleN-OXY-Ile	0,0590	0,0797	0,0464	0,0904
GleN-OXY-Thr	0,0585	0,0792	0,0458	0,0900
GleN-OXY-Phe	0,0583	0,0791	0,0457	0,0899
GleN-OXY-Trp	0,0580	0,0789	0,0452	0,0898
GleN-OXY-His 1	0,0581	0,0788	0,0454	0,0896
GleN-OXY-His 2	0,0586	0,0793	0,0459	0,0901

Nos résultats révèlent que ces molécules agissent comme donneurs des électrons ($\Delta N > 0$), la fraction thymine dans l'ADN possède la plus grande valeur de ΔN tandis que la guanine a la plus petite valeur, par conséquent, les réactions d'oxydation devraient généralement se produire principalement au niveau de guanine. Ce résultat est en accord avec les résultats expérimentaux ainsi que les calculs moléculaires des médicaments alkylants [131, 132].

V.4. Conclusion

Une investigation théorique effectuée au niveau PW91/TZP dans l'eau, sur de nouveaux biomatériaux conçus par le greffage de petites molécules sur les carbones 3 et 4' du squelette du trans 2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène respectivement : le D-glucosamine chargé négativement d'une part, et par une séries d'acides aminés essentiels, individuellement fixés par le carbone portant des fonctions carboxyle et amine de l'autre,

L'exploration vise particulièrement l'amélioration de leurs activités antioxydantes après assemblage. Les constats sont multiples :

Tous les biomatériaux présentent une structure entièrement plane et présence des doubles liaisons qui relient les cycles aromatiques, Les effets de conjugaison et de délocalisation des électrons π sont amplifiés dans les dérivés par rapport aux substances natives.

Le descripteur d'activité antioxydante BDE (E0) a mis en évidence deux candidats potentiels GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp ayant une BDE(E0) moyenne 66,355 kcal/mol. L'activité antioxydante trouvée vaut 1,82 celle du T-OXY avant assemblage, et 1,55 celle de l'acide ascorbique. Le mouvement des électrons de HOMO à LUMO pour les molécules GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp est comparativement plus simple à réaliser aux autres composés étudiés, si l'on examine les gaps énergétiques H-L, $E_{(\text{gap})} = 1,82$ et 1,83 eV, correspondent bien aux plus faibles valeurs, ceci prouve la réactivité maximale des composés,

Les résultats obtenus par *Bader Theory Atoms in Molecules* (AIM) ont démontré qu'en plus de la présence des rings, la conception des structures des biomatériaux a favorisé l'apparition des quasi-rings. L'aromaticité d'un système influence positivement son activité antioxydante.

Les calculs quantiques montrent que ces composés sont plus efficaces pour réduire les espèces oxydables en libérant des atomes d'hydrogène ou des électrons via des sites d'électronégativité réduite, estimés à l'aide des charges atomiques de Hirshfeld. Une corrélation a été établie entre la diminution de l'électronégativité et l'énergie de dissociation des liaisons BDE (E0).

La carte potentiel électrostatique moléculaire (MEP) montre que la distribution des sites de potentiels négatifs des molécules est centrée uniquement sur les atomes d'oxygène attachés au GleN (sites des attaques électrophiles), Cependant, les sites des potentiels positifs étant localisés autour des atomes d'hydrogène (H_2 , H_4 , H_3 et H_5) de l'OXY et (H_{AA}) du groupe carboxyle de l'acide aminés (sites des attaques nucléophiles).

Les prédictions données par la théorie des orbitales frontières ; qualifient les structures étudiées dans ce manuscrit comme de bons accepteurs d'électrons aux travers des fragments OXY et acides aminés.

La nature des variations des charges entre l'OXY libre et complexé ; montrent clairement l'existence de liaison covalente entre l'OXY et le reste du complexe et par une liaison ionique à l'acide aminé.

L'analyse de la réactivité basée sur les descripteurs révèle que le potentiel chimique électronique des GlcN-OXY-AA demeure prépondérant, suggérant un transfert de charge (CT) des GlcN-OXY-AA vers les bases d'ADN. Les valeurs de dureté calculées pour les bases d'ADN et les GlcN-OXY-AA sont comparables. La dureté chimique plus élevée de la molécule GlcN-OXY-Val suggère une stabilité accrue et une réactivité moindre par rapport aux autres, ce qui explique sa plus faible électrophilie. Ces observations concordent avec les résultats des propriétés électroniques. Les valeurs d'électrophilie ω favorisent un caractère électrophile pour les bases d'ADN, tandis que les composés GlcN-OXY-AA agissent comme des nucléophiles. Les calculs de transfert de charge entre les molécules GlcN-OXY-AA et les bases d'ADN indiquent que les réactions d'oxydation se produiraient principalement au niveau de la guanine. Ces résultats correspondent aux observations expérimentales ainsi qu'aux calculs moléculaires des médicaments alkylants.

Sur la base des résultats de notre enquête théorique, nous suggérons que les biomatériaux nouvellement assemblés conçus à partir de petites molécules biodégradables seront des candidats prometteurs pour des antioxydants à haute performance. Et peuvent devenir une classe très prometteuse pour le domaine pharmaceutique.

Références

1. Manach, C., et al., *Polyphenols: food sources and bioavailability*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(5): p. 727-747 DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>.
2. Tang, D.-W., et al., *Characterization of tea catechins-loaded nanoparticles prepared from chitosan and an edible polypeptide*. Food Hydrocolloids, 2013. **30**(1): p. 33-41 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.04.014>.
3. Denev, P.N., et al., *Bioavailability and antioxidant activity of black chokeberry (Aronia melanocarpa) polyphenols: in vitro and in vivo evidences and possible mechanisms of action: a review*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2012. **11**(5): p. 471-489 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2012.00198.x>.
4. Ensign, L.M., R. Cone, and J.J.A.d.d.r. Hanes, *Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers*. Advanced drug delivery reviews, 2012. **64**(6): p. 557-570 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.009>.
5. Khalifa, I., et al., *Polyphenols of mulberry fruits as multifaceted compounds: Compositions, metabolism, health benefits, and stability—A structural review*. Journal of Functional Foods, 2018. **40**: p. 28-43 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.041>.
6. Xiao, J.J.F. and c. toxicology, *Stability of dietary polyphenols: It's never too late to mend?* Food and Chemical Toxicology, 2018. **119**: p. 3-5 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.051>.
7. Deng, J., et al., *Technological aspects and stability of polyphenols*, in *Polyphenols: Properties, recovery, and applications*. 2018, Elsevier. p. 295-323.
8. Benayahoum, A., et al., *Homolytic and heterolytic O–H bond cleavage in trans-resveratrol and some phenantrene analogs: A theoretical study*. Computational and Theoretical Chemistry, 2014. **1037**: p. 1-9 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2014.03.016>.
9. Lorenz, P., et al., *Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells*. Nitric oxide, 2003. **9**(2): p. 64-76 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2003.09.005>.
10. Likhitwitayawuid, K., et al., *Phenolics with antiviral activity from Millettia erythrocalyx and Artocarpus lakoocha*. Natural product research, 2005. **19**(2): p. 177-182 DOI: <https://doi.org/10.1080/14786410410001704813>.
11. Chen, Y.-C., et al., *Morus alba and active compound oxyresveratrol exert anti-inflammatory activity via inhibition of leukocyte migration involving MEK/ERK signaling*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013. **13**: p. 1-10 DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-45>.
12. Zhang, Z., et al., *Antioxidant properties of ethanolic extract from Ramulus mori (Sangzhi)*. Food science and technology international, 2009. **15**(5): p. 435-444 DOI: <https://doi.org/10.1177/1082013209350277>.
13. Weber, J.T., et al., *Potential neuroprotective effects of oxyresveratrol against traumatic injury*. European journal of pharmacology, 2012. **680**(1-3): p. 55-62 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.036>.
14. Rahman, M.A., et al., *Antioxidant compound, oxyresveratrol, inhibits APP production through the AMPK/ULK1/mTOR-mediated autophagy pathway in mouse cortical astrocytes*. Antioxidants, 2021. **10**(3): p. 408 DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030408>.
15. Yang, G., et al., *Inhibitory effects of oxyresveratrol on ERK and Smad1/2 phosphorylation and HSC activation in preventing carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis*. Food Science and Human Wellness, 2021. **10**(1): p. 6-12 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2020.08.007>.
16. Liu, T., et al., *Investigation of binary and ternary systems of human serum albumin with oxyresveratrol/piceatannol and/or mitoxantrone by multipectroscopy, molecular docking and cytotoxicity evaluation*. Journal of Molecular Liquids, 2020. **311**: p. 113364 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113364>.
17. Hamadouche, S., et al., *Theoretical evaluation of the antioxidant activity of some stilbenes using the Density Functional Theory*. Journal of Molecular Structure, 2021. **1229**: p. 129496 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129496>.

18. Hamadouche, S., et al., *Theoretical Exploration of Enhanced Antioxidant Activity in Copper Complexes of Tetrahydroxystilbenes: Insights into Mechanisms and Molecular Interactions*. ACS Omega, 2024 DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07885>.
19. Likhitwitayawuid, K.J.M., *Oxyresveratrol: Sources, productions, biological activities, pharmacokinetics, and delivery systems*. Molecules, 2021. **26**(14): p. 4212 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26144212>.
20. Koga, C.C., et al., *Stability of trans-resveratrol encapsulated in a protein matrix produced using spray drying to UV light stress and simulated gastro-intestinal digestion*. Journal of Food Science, 2016. **81**(2): p. C292-C300 DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13176>.
21. Davidov-Pardo, G., D.J.J.T.i.f.s. McClements, and technology, *Resveratrol encapsulation: Designing delivery systems to overcome solubility, stability and bioavailability issues*. Trends in food science & technology, 2014. **38**(2): p. 88-103 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.05.003>.
22. Matencio, A., et al., *Study of oxyresveratrol complexes with insoluble cyclodextrin based nanosponges: Developing a novel way to obtain their complexation constants and application in an anticancer study*. Carbohydrate polymers, 2020. **231**: p. 115763 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115763>.
23. Gaglio, S.C., et al., *Oxyresveratrol inhibits R848-induced pro-inflammatory mediators release by human dendritic cells even when embedded in PLGA nanoparticles*. Molecules, 2021. **26**(8): p. 2106 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26082106>.
24. Han, H.S., S.Y. Koo, and K.Y.J.B.M. Choi, *Emerging nanoformulation strategies for phytochemicals and applications from drug delivery to phototherapy to imaging*. Bioactive Materials, 2022. **14**: p. 182-205 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.11.027>.
25. Nugraha, M.W., R. Iswandana, and M.J.I.J.A.P. Jufri, *Preparation, characterization, and formulation of solid lipid nanoparticles lotion from mulberry roots (Morus alba L.)*. Int. J. Appl. Pharm, 2020. **12**: p. 182-186 DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF041>.
26. Donini, M., et al., *Oxyresveratrol-loaded PLGA nanoparticles inhibit oxygen free radical production by human monocytes: role in nanoparticle biocompatibility*. Molecules, 2021. **26**(14): p. 4351 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26144351>.
27. Dhakar, N.K., et al., *Comparative evaluation of solubility, cytotoxicity and photostability studies of resveratrol and oxyresveratrol loaded nanosponges*. Pharmaceutics, 2019. **11**(10): p. 545 DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100545>.
28. Palmer, L.C. and S.I.J.A.o.c.r. Stupp, *Molecular self-assembly into one-dimensional nanostructures*. Accounts of chemical research, 2008. **41**(12): p. 1674-1684 DOI: <https://doi.org/10.1021/ar8000926>.
29. Kubik, S.J.C.S.R., *Amino acid containing anion receptors*. Chemical Society Reviews, 2009. **38**(2): p. 585-605 DOI: <https://doi.org/10.1039/B810531F>.
30. Matson, J.B., et al., *Peptide self-assembly for crafting functional biological materials*. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2011. **15**(6): p. 225-235 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2011.08.001>.
31. Wu, G.J.A.a., *Amino acids: metabolism, functions, and nutrition*. Amino acids, 2009. **37**: p. 1-17 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>.
32. Wu, H.-C., H.-M. Chen, and C.-Y.J.F.r.i. Shiao, *Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (Scomber austriasicus)*. Food research international, 2003. **36**(9-10): p. 949-957 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(03\)00104-2](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(03)00104-2).
33. Hou, Y., et al., *Dietary essentiality of "nutritionally non-essential amino acids" for animals and humans*. Experimental Biology and Medicine, 2015. **240**(8): p. 997-1007 DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370215587913>.
34. Hou, Y. and G.J.A.i.N. Wu, *Nutritionally essential amino acids*. Advances in Nutrition, 2018. **9**(6): p. 849-851 DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy054>.
35. Lourenco, R. and M.J.N.H. Camilo, *Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease*. Nutr Hosp, 2002. **17**(6): p. 262-270.

36. Reeds, P.J.J.T.J.o.N., *Dispensable and indispensable amino acids for humans*. The Journal of Nutrition, 2000. **130**(7): p. 1835S-1840S DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1835S>.
37. Xu, N., G. Chen, and H.J.M. Liu, *Antioxidative categorization of twenty amino acids based on experimental evaluation*. Molecules, 2017. **22**(12): p. 2066 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22122066>.
38. Torkova, A., et al., *Structure-functional study of tyrosine and methionine dipeptides: an approach to antioxidant activity prediction*. International journal of molecular sciences, 2015. **16**(10): p. 25353-25376 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms161025353>.
39. Peña-Ramos, E.A., et al., *Fractionation and characterisation for antioxidant activity of hydrolysed whey protein*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2004. **84**(14): p. 1908-1918 DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.1886>.
40. Pérez, R.A., et al., *Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys*. Journal of agricultural and food chemistry, 2007. **55**(2): p. 360-365 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf062055b>.
41. Organization, W.H., *Guideline: sugars intake for adults and children*. 2015: World Health Organization.
42. Arnone, D., et al., *Sugars and gastrointestinal health*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2022. **20**(9): p. 1912-1924. e7 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.011>.
43. Fu, X., et al., *Targeted delivery of Fenton reaction packages and drugs for cancer theranostics*. Applied Materials Today, 2022. **26**: p. 101353 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101353>.
44. Shinya, S. and T.J.I.j.o.b.m. Fukamizo, *Interaction between chitosan and its related enzymes: A review*. International Journal of Biological Macromolecules, 2017. **104**: p. 1422-1435 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.02.040>.
45. Sal'nikova, S.I., S.M. Drogovoz, and I.A. Zupanets, *[The liver-protective properties of D-glucosamine]*. Farmakologiya i Toksikologiya, 1990. **53**(4): p. 33-35.
46. McCarty, M.J.M.h., *Glucosamine for wound healing*. Medical hypotheses, 1996. **47**(4): p. 273-275 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(96\)90066-3](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(96)90066-3).
47. Lippiello, L.J.O. and cartilage, *Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress*. Osteoarthritis and cartilage, 2003. **11**(5): p. 335-342 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00026-8).
48. Gupta, K.C. and M.N.J.J.o.M.S. RAVI KUMAR, Part C: Polymer Reviews, *An overview on chitin and chitosan applications with an emphasis on controlled drug release formulations*. Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews, 2000. **40**(4): p. 273-308 DOI: <https://doi.org/10.1081/MC-100102399>.
49. Miao, Q., et al., *Preparation, Anticoagulant and Antioxidant Properties of Glucosamine-Heparin Salt*. Marine Drugs, 2022. **20**(10): p. 646 DOI: <https://doi.org/10.3390/md20100646>.
50. Xu, S., et al., *Antioxidant activity in vitro and in vivo of the polysaccharides from different varieties of Auricularia auricula*. Food & function, 2016. **7**(9): p. 3868-3879 DOI: <https://doi.org/10.1039/C6FO00686H>.
51. Kumar, S. and J.J.I.j.o.m.s. Koh, *Physiochemical, optical and biological activity of chitosan-chromone derivative for biomedical applications*. International journal of molecular sciences, 2012. **13**(5): p. 6102-6116 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms13056102>.
52. Varma, A., S. Deshpande, and J.J.C.p. Kennedy, *Metal complexation by chitosan and its derivatives: a review*. Carbohydrate polymers, 2004. **55**(1): p. 77-93 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2003.08.005>.
53. Rinaudo, M.J.P.i.p.s., *Chitin and chitosan: Properties and applications*. Progress in polymer science, 2006. **31**(7): p. 603-632 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001>.
54. Muzzarelli, R.A., C. Jeuniaux, and G.W. Gooday, *Chitin in nature and technology*. Vol. 385. 1986: Springer.
55. Hirano, S., et al., *Chitosan as an ingredient for domestic animal feeds*. Journal of agricultural and food chemistry, 1990. **38**(5): p. 1214-1217 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf00095a012>.

56. Bhattacharya, A. and B.J.P.i.p.s. Misra, *Grafting: a versatile means to modify polymers: techniques, factors and applications*. Progress in polymer science, 2004. **29**(8): p. 767-814 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.05.002>.
57. Spizzirri, U.G., et al., *Synthesis of antioxidant polymers by grafting of gallic acid and catechin on gelatin*. Biomacromolecules, 2009. **10**(7): p. 1923-1930 DOI: <https://doi.org/10.1021/bm900325t>.
58. Sharma, K., et al., *Evaluation of solubility, photostability and antioxidant activity of ellagic acid cyclodextrin nanosponges fabricated by melt method and microwave-assisted synthesis*. Journal of Food Science and Technology, 2022: p. 1-11 DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05085-6>.
59. Ihara, N., et al., *Amplification of inhibitory activity of catechin against disease-related enzymes by conjugation on poly (ϵ -lysine)*. Biomacromolecules, 2004. **5**(5): p. 1633-1636 DOI: <https://doi.org/10.1021/bm049823x>.
60. Brzonova, I., et al., *Enzymatic synthesis of catechol and hydroxyl-carboxylic acid functionalized chitosan microspheres for iron overload therapy*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2011. **79**(2): p. 294-303 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.04.018>.
61. Jeon, Y.O., et al., *Improving solubility, stability, and cellular uptake of resveratrol by nanoencapsulation with chitosan and γ -poly (glutamic acid)*. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2016. **147**: p. 224-233 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.062>.
62. Chung, J.H., et al., *Resveratrol-loaded chitosan- γ -poly (glutamic acid) nanoparticles: Optimization, solubility, UV stability, and cellular antioxidant activity*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2020. **186**: p. 110702 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110702>.
63. Prodpran, T., S. Benjakul, and S.J.I.j.o.b.m. Phatcharat, *Effect of phenolic compounds on protein cross-linking and properties of film from fish myofibrillar protein*. International Journal of Biological Macromolecules, 2012. **51**(5): p. 774-782 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.07.010>.
64. Aewsiri, T., et al., *Antioxidative activity and emulsifying properties of cuttlefish skin gelatin modified by oxidised phenolic compounds*. Food Chemistry, 2009. **117**(1): p. 160-168 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.03.092>.
65. Drzeżdżon, J., et al., *Relationship between antioxidant activity and ligand basicity in the dipicolinate series of oxovanadium (IV) and dioxovanadium (V) complexes*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(18): p. 9886 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189886>.
66. Shao, Y., et al., *Evaluation of chitosan-anionic polymers based tablets for extended-release of highly water-soluble drugs*. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2015. **10**(1): p. 24-30 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.002>.
67. Boussebbat, W., et al., *Theoretical aspect of the bonding in bis-chelate thiosemicarbazones nickel (II) complexes: A DFT study*. Journal of Molecular Structure, 2018. **1154**: p. 19-26 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.062>.
68. Baira, K., et al., *Multitask Quantum Study of the Curcumin-Based Complex Physicochemical and Biological Properties*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(5): p. 2832 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052832>.
69. Lakehal, S., N. Ouddai, and M.J.A.J.o.C. Bououdina, *Theoretical investigation on homoleptic Yttrium tri-guanidines*. Arabian Journal of Chemistry, 2014. **7**(6): p. 1124-1130 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.03.004>.
70. Boerrigter, P., et al., *Three-dimensional numerical integration for electronic structure calculations*. International Journal of Quantum Chemistry, 1988. **33**(2): p. 87-113 DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.560330204>.
71. Te Velde, G.t., et al., *Chemistry with ADF*. Journal of Computational Chemistry, 2001. **22**(9): p. 931-967 DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.1056>.
72. Aprà, E. and A.J.J.o.M.S.T. Fortunelli, *Density-functional study of Pt13 and Pt55 cuboctahedral clusters*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2000. **501**: p. 251-259 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(99\)00436-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(99)00436-4).

73. Versluis, L. and T.J.T.J.o.c.p. Ziegler, *The determination of molecular structures by density functional theory. The evaluation of analytical energy gradients by numerical integration.* The Journal of chemical physics, 1988. **88**(1): p. 322-328 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.454603>.
74. Pye, C.C. and T.J.T.C.A. Ziegler, *An implementation of the conductor-like screening model of solvation within the Amsterdam density functional package.* Theoretical Chemistry Accounts, 1999. **101**: p. 396-408 DOI: <https://doi.org/10.1007/s002140050457>.
75. Aguamah, G.E., et al., *Two novel stilbene phytoalexins from Arachis hypogaea.* Phytochemistry, 1981 DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(81\)80044-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(81)80044-1).
76. Sobolev, V.S., R.J.J.J.o.A. Cole, and F. Chemistry, *Trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products.* Journal of agricultural and food chemistry, 1999. **47**(4): p. 1435-1439 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf9809885>.
77. Condori, J., et al., *Induced biosynthesis of resveratrol and the prenylated stilbenoids arachidin-1 and arachidin-3 in hairy root cultures of peanut: Effects of culture medium and growth stage.* Plant Physiology and Biochemistry, 2010. **48**(5): p. 310-318 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2010.01.008>.
78. Fatahi, A., et al., *DFT/B3LYP study of thermochemistry of d-glucosamine, a representative polyfunctional bioorganic compound.* scientia iranica, 2008 DOI: <https://sid.ir/paper/289635/en>.
79. Rahmawati, S., C.L. Radiman, and M.A.J.I.J.o.C. Martoprawiro, *Ab Initio study of proton transfer and hydration in phosphorylated nata de coco.* Indonesian Journal of Chemistry, 2017. **17**(3): p. 523-530 DOI: <https://doi.org/10.22146/ijc.24895>.
80. Foster, a.J. and F.J.J.o.t.A.C.S. Weinhold, *Natural hybrid orbitals.* Journal of the American Chemical Society, 1980. **102**(24): p. 7211-7218 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>.
81. Reed, A.E. and F.J.T.J.o.c.p. Weinhold, *Natural localized molecular orbitals.* The Journal of chemical physics, 1985. **83**(4): p. 1736-1740 DOI: <https://doi.org/10.1063/1.449360>.
82. Reed, A.E., L.A. Curtiss, and F.J.C.R. Weinhold, *Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint.* Chemical Reviews, 1988. **88**(6): p. 899-926 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
83. Chocholoušová, J., V. Špirko, and P.J.P.C.C.P. Hobza, *First local minimum of the formic acid dimer exhibits simultaneously red-shifted O–H... O and improper blue-shifted C–H... O hydrogen bonds.* Physical Chemistry Chemical Physics, 2004. **6**(1): p. 37-41 DOI: <https://doi.org/10.1039/B314148A>.
84. More, A. and M. Davenport, *Human Developmental Milestones*, in *Handbook of Pediatric Surgery*. 2022, Springer. p. 591-594.
85. Ahsan, S.M., et al., *Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering.* International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **110**: p. 97-109 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.140>.
86. Siahhaan, P., et al., *The validation of molecular interaction among dimer chitosan with urea and creatinine using density functional theory: In application for hemodialysis membrane.* International Journal of Biological Macromolecules, 2021. **168**: p. 339-349 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.052>.
87. Daghar, C., et al., *Empirical and computational studies on newly synthesis cyclohexylammonium perchlorate.* Journal of Molecular Structure, 2021. **1230**: p. 129820 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129820>.
88. Jeffrey, G.A. and W. Saenger, *Hydrogen bonding in biological structures*. 2012: Springer Science & Business Media.
89. Gatfaoui, S., et al., *Synthesis, experimental and computational study of a non-centrosymmetric material 3-methylbenzylammonium trioxonitrate.* Journal of Molecular Structure, 2021. **1225**: p. 129132.
90. Putri, A.D., et al., *Computational studies on the molecular insights of aptamer induced poly (N-isopropylacrylamide)-graft-graphene oxide for on/off-switchable whole-cell cancer diagnostics.* Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 7873 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44378-x>.

91. Amalanathan, M., I.H. Joe, and V.J.J.o.m.s. Rastogi, *Molecular structure, vibrational spectra and nonlinear optical properties of L-valine hydrobromide: DFT study*. Journal of Molecular Structure, 2011. **985**(1): p. 48-56 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.10.012>.
92. Burley, S.K., et al., *Molecular structure of leucine aminopeptidase at 2.7-Å resolution*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1990. **87**(17): p. 6878-6882 DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.17.6878>.
93. Takano, K., et al., *Contribution of hydrophobic residues to the stability of human lysozyme: calorimetric studies and X-ray structural analysis of the five isoleucine to valine mutants*. Journal of molecular biology, 1995. **254**(1): p. 62-76 DOI: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1995.0599>.
94. Feyer, V., et al., *Core level study of alanine and threonine*. The Journal of Physical Chemistry A, 2008. **112**(34): p. 7806-7815 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp803017y>.
95. Trujillo, J., et al., *X-ray crystallographic study of boroxazolidones obtained from L-ornithine, L-methionine, kainic acid and 2, 6-pyridinedicarboxylic acid*. Journal of organometallic chemistry, 1998. **571**(1): p. 21-29 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)00893-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)00893-6).
96. Hiyama, Y., et al., *Molecular structure and dynamics of crystalline p-fluoro-D, L-phenylalanine. A combined x-ray/NMR investigation*. Journal of the American Chemical Society, 1986. **108**(10): p. 2715-2723 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00270a034>.
97. Williams, S., et al., *X-ray crystal structure of the liver X receptor β ligand binding domain: regulation by a histidine-tryptophan switch*. Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(29): p. 27138-27143 DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M302260200>.
98. Mazzone, G., et al., *Antioxidant properties comparative study of natural hydroxycinnamic acids and structurally modified derivatives: Computational insights*. Computational and Theoretical Chemistry, 2016. **1077**: p. 39-47 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.10.011>.
99. Chavarria, D., et al., *Exploring cinnamic acid scaffold: development of promising neuroprotective lipophilic antioxidants*. MedChemComm, 2015. **6**(6): p. 1043-1053 DOI: <https://doi.org/10.1039/C5MD00018A>.
100. Houas, N., et al., *Synthesis, characterization, DFT study and antioxidant activity of (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid*. Journal of Molecular Structure, 2022. **1247**: p. 131322 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131322>.
101. Awad, M.K., et al., *Molecular docking, molecular modeling, vibrational and biological studies of some new heterocyclic α -aminophosphonates*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2019. **206**: p. 78-88 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.07.083>.
102. Espinosa, E., et al., *Topological analysis of the electron density in hydrogen bonds*. Acta Crystallographica Section B: Structural Science, 1999. **55**(4): p. 563-572 DOI: <https://doi.org/10.1107/S0108768199002128>.
103. Bader, R.F.J.C.p.l., *Comment on: Revisiting the variational nature of the quantum theory of atoms in molecules*. Chemical physics letters, 2006. **426**(1-3): p. 226-228 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.05.072>.
104. Howard, S. and T.J.C.j.o.c. Krygowski, *Benzenoid hydrocarbon aromaticity in terms of charge density descriptors*. Canadian journal of chemistry, 1997. **75**(9): p. 1174-1181 DOI: <https://doi.org/10.1139/v97-141>.
105. Palusiak, M. and T.M.J.C.A.E.J. Krygowski, *Application of AIM Parameters at Ring Critical Points for Estimation of π -Electron Delocalization in Six-Membered Aromatic and Quasi-Aromatic Rings*. Chemistry—A European Journal, 2007. **13**(28): p. 7996-8006 DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200700250>.
106. Krygowski, T.M., et al., *Aromaticity from the viewpoint of molecular geometry: application to planar systems*. Chemical Reviews, 2014. **114**(12): p. 6383-6422 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr400252h>.

107. Krygowski, T.M. and H.J.C. Szatyłowicz, *Aromaticity: what does it mean?* ChemTexts, 2015. **1**: p. 1-10 DOI: <https://doi.org/10.1007/s40828-015-0012-2>.
108. Ali, H.M. and I.H.J.M.C.R. Ali, *A DFT and QSAR study of the role of hydroxyl group, charge and unpaired-electron distribution in anthocyanidin radical stabilization and antioxidant activity*. Medicinal Chemistry Research, 2017. **26**: p. 2666-2674 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1964-0>.
109. van Acker, S.A., et al., *A quantum chemical explanation of the antioxidant activity of flavonoids*. Chemical research in toxicology, 1996. **9**(8): p. 1305-1312 DOI: <https://doi.org/10.1021/tx9600964>.
110. Almeida-Neto, F.W.Q., et al., *Characterization of the structural, spectroscopic, nonlinear optical, electronic properties and antioxidant activity of the N-{4'-(E)-3-(Fluorophenyl)-1-(phenyl)-prop-2-en-1-one}-acetamide*. Journal of Molecular Structure, 2020. **1220**: p. 128765 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128765>.
111. Urbaniak, A., et al., *Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid*. Computational and Theoretical Chemistry, 2013. **1012**: p. 33-40 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.02.018>.
112. Krygowski, T.M., et al., *Aromaticity from the viewpoint of molecular geometry: application to planar systems*. Chemical Reviews, 2014. **114**(12): p. 6383-6422 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr400252h>.
113. Jug, K., P.C. Hiberty, and S.J.C.R. Shaik, σ - π Energy separation in modern electronic theory for ground states of conjugated systems. Chemical Reviews, 2001. **101**(5): p. 1477-1500 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr990328e>.
114. Jug, K. and A.M.J.J.o.t.A.C.S. Koester, *Influence of sigma. and pi. electrons on aromaticity*. Journal of the American Chemical Society, 1990. **112**(19): p. 6772-6777 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00175a005>.
115. Hiberty, P.C., et al., *Is the delocalized pi. system of benzene a stable electronic system?* The Journal of Organic Chemistry, 1985. **50**(23): p. 4657-4659 DOI: <https://doi.org/10.1021/jo00223a052>.
116. Longuet-Higgins, H.C., L.J.P.o.t.R.S.o.L.S.A.M. Salem, and P. Sciences, *The alternation of bond lengths in long conjugated chain molecules*. Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical Physical Sciences, 1959. **251**(1265): p. 172-185 DOI: <https://doi.org/10.1098/rspa.1959.0100>.
117. Coulson, C. and W.J.T. Dixon, *Bond lengths in cyclic polyenes C_{2n}H_{2n} a re-examination from the valence-bond point of view*. Tetrahedron, 1962. **17**(3-4): p. 215-228 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99021-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99021-0).
118. Epiotis, N.D.J.J.o.t.A.C.S., *Bond-deficient molecules*. Journal of the American Chemical Society, 1984. **106**(11): p. 3170-3174 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00323a018>.
119. Shaik, S., et al., *A different story of benzene*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 1997. **398**: p. 155-167 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)04934-2](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)04934-2).
120. Maksić, Z.B., D. Barić, and I.J.T.J.o.P.C.A. Petanjek, *On the correlation energy of π -electrons in planar hydrocarbons*. The Journal of Physical Chemistry A, 2000. **104**(46): p. 10873-10881 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp0015473>.
121. Palusiak, M., S. Simon, and M.J.T.J.o.o.c. Sola, *Interplay between intramolecular resonance-assisted hydrogen bonding and aromaticity in o-hydroxyaryl aldehydes*. The Journal of Organic Chemistry, 2006. **71**(14): p. 5241-5248 DOI: <https://doi.org/10.1021/jo060591x>.
122. Gilli, G., et al., *Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the beta.-diketone fragment*. Journal of the American Chemical Society, 1989. **111**(3): p. 1023-1028 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00185a035>.
123. Gilli, G., V.J.J.C.W. Bertolasi, and Sons, *The Chemistry of Enols, edited by Z. Rappoport, ch. 13*. Chichester: Wiley, 1990: p. 713-764.
124. Palusiak, M. and T.M.J.C.A.E.J. Krygowski, *Application of AIM Parameters at Ring Critical Points for Estimation of π -Electron Delocalization in Six-Membered Aromatic and Quasi-Aromatic Rings*. Chemistry—A European Journal, 2007. **13**(28): p. 7996-8006 DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200700250>.

125. J. Verhoeven, *The Chemistry of Enols*. Zvi Rappoport, ed. John Wiley & Sons, Chichester, 1990. XVI+ 823 pp., £ 195.00. ISBN 0-471-91720-6. 1991, Wiley Online Library, <https://doi.org/10.1002/recl.19911100908>.
126. Müller, E., *Neuere Anschauungen der organischen Chemie: organische Chemie für Fortgeschrittene*. 2013: Springer-Verlag.
127. Müller, E. and E.J.N.A.d.O.C. Müller, *Konstitution und Farbe*. 1940: p. 349-374 DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-99202-5_6.
128. Jenneskens, L.W., et al., *Molekülstruktur von 8, 11-Dichlor [5] metacyclophan: Ein stark verbogener Benzolring*. *Angewandte Chemie*, 1984. **96**(3): p. 236-237 DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.19840960322>.
129. Krygowski, T., et al., *Aromaticity: a theoretical concept of immense practical importance*. *Tetrahedron*, 2000. **56**(13): p. 1783-1796 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00979-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00979-5).
130. Urbaniak, A., et al., *Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid*. *Computational Theoretical Chemistry*, 2013. **1012**: p. 33-40 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.02.018>.
131. Mineura, K., et al., *Detection of DNA sites damaged by 1-(4-amino-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) using a DNA sequencing procedure*. *Cell biology international reports*, 1987. **11**(11): p. 797-802 DOI: [https://doi.org/10.1016/0309-1651\(87\)90158-5](https://doi.org/10.1016/0309-1651(87)90158-5).
132. Kumar, V., et al., *Chemical reactivity analysis of some alkylating drug molecules—A density functional theory approach*. *Computational Theoretical Chemistry*, 2011. **968**(1-3): p. 18-25 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2011.04.034>.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Dans cette thèse, nous avons adopté une approche théorique pour examiner l'activité antioxydante des stilbènes, leurs complexes avec les ions cuivre, et leurs biomatériaux formés avec le chitosan et les acides aminés essentiels, en utilisant les logiciels de calcul GAUSSIAN 09 et ADF.

L'optimisation des géométries est une étape cruciale, dans cette dernière nous avons opté pour la méthode DFT, après un choix judicieux de la fonctionnelle. Nous avons exploré les résultats obtenus par des méthodes incluant BDE(E0) et ETS-NOCV pour évaluer les énergies des fragmentations homolytiques des liaisons O–H, l'AIM pour l'analyse topologique des interactions intramoléculaires ainsi que l'analyse des énergies des orbitales frontières. Nous avons également déterminé le principal mécanisme d'activité antioxydante, inhibant les espèces réactives pour cette série de molécules, parmi les mécanismes reconnus tels que HAT, SET-PT et SPLET dans le DMSO. L'analyse des enthalpies de réaction pour ces trois mécanismes et les interactions des molécules étudiées avec divers radicaux (HO^\bullet , HOO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, NO^\bullet et NO_2^\bullet) a été approfondie.

Nous avons également étudié la structure et la solubilité afin d'établir ; la corrélation structure/activité, le mode de coordination ligand-métal et l'assemblage optimal pour une activité antiradicalaire efficace.

Les analyses théoriques effectuées dans cette recherche se sont appuyées sur la méthode DFT, utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G++(2d, 2p) pour les stilbènes, et PW91/TZP pour les complexes et biomatériaux.

Dans l'étude de l'action antioxydante en comparant quatre molécules — le resvératrol trans, l'oxyresvératrol trans, le resvératrol cis et l'oxyresvératrol cis — dans divers solvants de polarités différentes (DMSO, benzène, eau, et éthanol), il ressort que le trans-2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène (Trans-OXY) présente le meilleur site actif. La capacité antioxydante de cette molécule a été évaluée par le biais de la fragmentation BDE(E0) et les calculs ETS-NOCV. Nos résultats concordent avec les données expérimentales.

L'OXY montre une bonne solubilité dans l'éthanol et le DMSO, ce dernier étant choisi comme solvant de référence pour les études ultérieures. Les analyses théoriques sont en faveur du mécanisme HAT grâce à son activité antioxydante. Le T-OXY se distingue par son meilleur pouvoir donneur d'électrons, selon les analyses des énergies des orbitales frontières. De plus, l'évaluation des enthalpies ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} et ΔH_{PA} des réactions par les

mécanismes HAT, SPLET, et SET-PT indique que le type du radical modifie la voie réactionnelle de l'activité antiradicalaire du composé.

L'analyse AIM a révélé un troisième tautomère et suggère la possibilité d'une cyclisation Diels-Alder pour l'OXY cis, nécessitant environ 20 Kcal/mol pour la formation des cycles T-CYCLE-OXY et C-CYCLE-OXY.

En conclusion, les méthodes BDE(E0) et ETS-NOCV montrent que le composé T-CYCLE-OXY offre une meilleure activité antioxydante que celles du C-CYCLE-OXY et du T-OXY, avec une amélioration notable des énergies associées.

Notre étude a été portée sur une série exhaustive de dix-huit composés issus de la complexation des molécules trans-2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène (T-OXY) et cis-2,4,1',3'-tétrahydroxystilbène (C-OXY) avec des cations de cuivre (Cu^+ et Cu^{2+}). Les sites de liaison des ligands sont les points critiques révélées par l'analyse AIM sur les ligands neutres et déprotonés. Les mécanismes évalués incluent HAT, SPLET, SET-PT, et la dissociation de liaison BDE(E0), ce dernier s'étant révélé le plus adapté pour ces calculs, bien que le mécanisme HAT soit préféré pour ces complexes.

Les complexes anioniques formés avec Cu^+ et les ligands en conformation trans et déprotonés ont montré une activité antioxydante supérieure à leurs homologues. Notamment, le complexe de Cu^+ avec deux ligands déprotonés a démontré une efficacité antiradicalaire supérieure à celle du T-OXY et même à la vitamine C.

Il est apparent que l'activité antioxydante des composés polyphénoliques est significativement affectée par le mécanisme de chélation ou de complexation après déprotonation, ainsi que par la charge du métal et la basicité des ligands.

Dans le cadre de nos calculs théoriques DFT/PW91/TZP effectués dans l'eau, nous avons développé des biomatériaux innovants basés sur des petites molécules organiques biodégradables. Nous avons greffé des unités de D-glucosamine chargées négativement (GleN) et des acides aminés essentiels sur les carbones 3 et 4' du squelette de T-OXY, dans le but de stabiliser cette structure en conformation trans, d'améliorer ses propriétés électroniques et sa résistance à l'oxydation.

Les valeurs de BDE(E0) indiquent que les biomolécules conçues (GleN-OXY-AA) présentent de meilleures performances antioxydantes que l'OXY et les acides aminés libres. Les composés GleN-OXY-Ile et GleN-OXY-Trp sont particulièrement performants, surpassant l'activité antioxydante du T-OXY et de la vitamine C.

L'analyse AIM a révélé que, en plus des cycles moléculaires existants, la conception de ces biomatériaux a favorisé la formation de quasi-cycles, engendrés par des interactions

intramoléculaires de type hydrogène (H...O). Cette configuration a facilité la délocalisation des électrons π à travers la molécule, contribuant à la stabilisation des formes radicalaires, cationiques et anioniques. Les calculs quantiques ont également mis en évidence le rôle des sites d'électronégativité réduite dans la libération des atomes d'hydrogène ou des électrons, visuellement identifiés par les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et quantifiés par les charges atomiques de Hirshfeld.

Résumé

Des calculs quantiques basés sur la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) ont été utilisés pour étudier la relation entre la structure-activité antioxydante des trans et cis : 2,4,3',5'-tétrahydroxystilbène(OXY), 3,4',5-trihydroxystilbène (RES) dans différents solvants (DMSO, benzène et eau et éthanol). Les calculs ont révélé que le T-OXY présente une activité antioxydante supérieure à celle des autres stilbènes. Le C-OXY peut subir une cyclisation pour donner un nouveau tautomère. Il est apparent que l'activité antioxydante des composés polyphénoliques est significativement affectée par le mécanisme de chélation ou de complexation après déprotonation, ainsi que par la charge du métal et la basicité des ligands. Les biomolécules conçues (GleN-OXY-AA) présentent de meilleures performances antioxydantes que l'OXY et les acides aminés libres. Nous avons prouvé que tous les composés étudiés sont aptes à donner un atome d'hydrogène ou un électron dans les milieux cités. Les résultats obtenus démontrent que les deux mécanismes sont en compétition.

Mots clés: Activité antioxydante, hydroxystilbènes, DFT, BDE(E0), ETS-NOCV, AIM, HAT, SPLET, SET-PT, complexation, assemblage, greffage.

Abstract

DFT-based analyses evaluated the antioxidant activity of the trans and cis isomers of 2,4,3',5'-tetrahydroxystilbene (OXY) and 3,4',5-trihydroxystilbene (RES) in various solvents. Results show that T-OXY exhibits superior activity. C-OXY can form a new tautomer through cyclization. Antioxidant activity is significantly influenced by chelation after deprotonation, metal charge, and ligand basicity. The designed biomolecules (GleN-OXY-AA) perform better than OXY alone and free amino acids, and all tested compounds can donate hydrogen or an electron, with competing mechanisms of action.

Key words:Antioxidant activity, hydroxystilbenes, DFT, BDE(E0), ETS-NOCV, AIM, HAT, SPLET, SET-PT, complexation, assembly, grafting.

المخلص

تم استخدام حسابات الكمية المبنية على نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لدراسة العلاقة بين البنية ونشاط مضاد الأكسدة للمتصاوغات المكانية trans و cis لمركبات 2,4,3',5'-تتراهيدروكسي ستيلبين (OXY) و 3,4',5-تريهيدروكسي ستيلبين (RES) في مذيبات متنوعة مثل DMSO، البنزين، الماء والإيثانول. أظهرت الحسابات أن T-OXY يتمتع بنشاط مضاد للأكسدة أعلى من غيره من الستيلبينات. يمكن لـ C-OXY أن يخضع لعملية تحلق لينتج تاوتومراً جديداً. من الواضح أن النشاط المضاد للأكسدة للمركبات البوليفينولية يتأثر بشكل كبير بألية الشيلات أو التعقيد بعد إزالة البروتون، وكذلك بشحنة المعدن والقاعدية للرابطات. الجزيئات الحيوية المصممة (GleN-OXY-AA) أظهرت أداءً مضاداً للأكسدة أفضل من OXY والأحماض الأمينية الحرة. لقد أثبتنا أن جميع المركبات المدروسة قادرة على التبرع بذرة هيدروجين أو إلكترون في البيئات المذكورة. النتائج تبين أن الآليتين المذكورتين تتنافسان.

الكلمات المفتاحية: النشاط المضاد للأكسدة، هيدروكسيستيلبينات، DFT، BDE(E0)، ETS-NOCV، AIM، HAT، SPLET، SET-PT، التعقيد، التجميع، التطعيم.