



THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} LMD

Spécialité : **Chimie Organique**

Thème

Etude théorique des composés antioxydants, Propriétés et mécanismes

Présentée Par

ROUMAISSA KHELIFI

Soutenue le : 24/10/2024

Jury

Président	Pr.	Laid Telli	Université M'sila
Directrice de thèse	Pr.	Nadjia Latelli	Université M'sila
Co-directrice	Pr.	Zoulikha Charifi	Université M'sila
Examineur	MCA.	Abdelhakim Kheniche	Université M'sila
Examineur	Pr.	Abdelatif Messaoudi	Université Batna1
Examineur	Pr.	Lyamine Messaadia	Université Jijel

Remerciements

Je remercie d'abord Dieu tout puissant de m'avoir doté du courage et de la détermination, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours de recherche et de rédaction de cette thèse :

Je remercie tout d'abord ma directrice de thèse, Professeur **Nadjia Latelli**, pour son soutien constant, son expertise précieuse et ses conseils éclairés tout au long de ce projet. Sa passion pour la recherche et son dévouement m'ont inspiré à donner le meilleur de moi-même.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à ma co-directrice de thèse **Zoulikha Charifi**, pour son soutien inébranlable et son accompagnement tout au long de ce parcours.

Je remercie chaleureusement le Professeur **Laid Telli** de l'université de M'sila pour le grand honneur qu'il m'a fait accepter de présider le jury.

Mes sincères remerciements vont également à tous les membres jury : monsieur, **Abdelhakim Kheniche** maître de conférence à l'université M'sila, le Professeur **Abdelatif Massaoudi** de l'université Batna 1 et le Professeur **Lyamine Messaida** de l'université de Jijel d'avoir accepté l'examen et l'évaluation de cette thèse.

Je remercie profondément le professeur **Henry Chermette** de l'université Lyon 1 pour son aide précieuse et sa contribution significative à ce travail.

Je voudrais remercier le professeur **Hakim Baaziz** de l'université M'sila pour son aide au niveau d'installation des logiciels et son encouragement.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse. Leurs soutiens, leurs encouragements et leurs conseils ont été essentiels à sa réussite.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mon cher père

Qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études, Cher père j'avoue que si je suis arrivée à ce niveau actuellement c'est grâce à tes efforts, à tes conseils, et à ta surveillance.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis jour et nuit pour mon éducation et ma formation.

A ma chère mère

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A la mémoire de mon grand-père maternelle

A ma grand-mère

A mon cher frère

A ma chère sœur

A mes chers oncles

A mes chères tantes

A mes cousines et cousins

Liste des abréviations

ABTS	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
ADN	Deoxyribonucleic Acid
BDE	Bond Dissociation Enthalpie
DFT	Density Functional Theory
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EA	Electron Affinity
ETE	Electron Transfer Enthalpy
GGA	Generalized gradient Approximation Gaussian Type Orbital
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IP	Ionization Potential
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
SET-PT	Single Electron Transfer followed by Proton Transfer
SMD	salvation Model based on density
SOD	Superoxide dismutase
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
UV	Ultraviolet

Liste des symboles

Symboles

$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	Laplacien de la densité électronique
μ	Le potentiel chimique
A	L'affinité électronique
$G(\mathbf{r})$	Energie cinétique
$H(\mathbf{r})$	Energie électronique totale
I	1 ^{er} énergie d'ionisation
N	L'indice de nucléophilie
η	La dureté
S	Mollesse
$\varepsilon_{\text{HOMO}}$	L'énergie de l'orbitale <i>HOMO</i>
$\varepsilon_{\text{LUMO}}$	L'énergie de l'orbitale <i>LUMO</i>
$\rho(\mathbf{r})$	La densité électronique
ω	Le pouvoir électrophile

Liste de tableaux

Tableau I.1 Les différents antioxydants synthétiques.....	14
Tableau I.2 Classements et compositions chimiques des flavonoïdes les plus importants.....	17
Tableau III. 1 : Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-1) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.....	36
Tableau III. 2 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-1) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants.. Error! Bookmark not defined.	
Tableau III. 3 : Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-2) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.....	40
Tableau III. 4: Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (<i>mol-2</i>) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.....	41
Tableau III. 5 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-3) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.....	42
Tableau III. 6 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (<i>mol-3</i>) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants.....	43
Tableau III. 7 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-4) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.....	44
Tableau III. 8 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (<i>mol-4</i>) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants.....	45
Tableau III. 9 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-5) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω pb.....	46
Tableau III. 10 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-5) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants.....	47
Tableau III. 11 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-6) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PB.....	48
Tableau III. 12 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (<i>mol-6</i>) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants.....	49
Tableau III. 13 : Énergies électroniques pour les molécules neutres et les radicaux en phase gazeuse et en phase solvant en unité atomique	52
Tableau III. 14 : μ , η ω Descripteurs de réactivité globale (eV), moments dipolaires D (Debye) et polarisation moyenne (u.a.) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie en phase gazeuse	59
Tableau III. 15 La polarisation des tenseurs de la molécule. Les différents paramètres sont représentés en unités atomiques.	62
Tableau III. 16 : Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans Benzène	63
Tableau III. 17 Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans L'eau.....	64
Tableau III. 18 Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans Méthanol.....	65

Tableau IV. 1 Enthalpies de réaction en phase gazeuse en kcal/mol	79
Tableau IV. 2 Enthalpies de H (H+) et H(é) en kcal/mol	91
Tableau IV. 3 : Enthalpies de réaction en phase benzénique en kcal/mol	93
Tableau IV. 4 : Enthalpie de réaction dans l'eau en kcal/mol	94
Tableau IV. 5 : Enthalpie de réaction dans le méthanol en kcal/mol.....	95

Liste de figures

Figure I.1 : formation de radical libre	8
Figure I.2 : Principales voies de formation des espèces réactives de l'oxygène	8
Figure I.3 : Les étapes essentielles de la protection enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.....	11
Figure I.5 : Formes naturelles de la vitamine E	13
Figure I.6 : illustrations des structures des caroténoïdes.....	13
Figure I.7 structures de quelques acides hydroxycinnamiques	15
Figure I.8 Structures chimiques des acides hydroxybenzoïques	16
Figure I.9 Radical DPPH·	20
Figure I.10 Réaction de la fluorescence.....	20
Figure I.11 Réaction de formation de radical cation ABTS+· par oxydation d'ABTS	20
Figure III. 1 Structure optimisée de la molécule 1	35
Figure III. 2 : structure optimisée de la molécule <i>mol-2</i>	40
Figure III. 3 : structure optimisée de la molécule <i>mol-3</i>	42
Figure III. 4 : structure optimisée de la molécule <i>mol-4</i>	44
Figure III. 5 : structure optimisée de la molécule <i>mol-5</i>	46
Figure III. 6 : structure optimisée de la molécule <i>mol-6</i>	48
Figure III. 7 : Isosurfaces MEP de six 2-MOH (M05-2X)	55
Figure III. 8 : Les orbitales moléculaires frontières du 2-MPOH en phase gazeuse	57
Figure III. 9 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en phase gazeuse	67
Figure III. 10 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence de Benzène	67
Figure III. 11 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence d'Eau	68
Figure III. 12 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence de Méthanol.....	68
Figure IV. 1 : énergies de dissociation des liaisons (BDE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence (eugénol et isoeugénol), calculées à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phases gazeuse et solvant	80
Figure IV. 2 Énergies de dissociation des liaisons (BDE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculées à l'aide de la fonction M05-2X dans les phases gazeuse et solvant	80

Figure IV. 3 : Comparaison des BDE calculées (kcal/mol) des dérivés du 2-MPOH en utilisant les fonctions LC- ω PBE et M05-2X en phase gazeuse	81
Figure IV. 4 : Corrélation linéaire entre les valeurs BDE et la variation des charges de Mulliken	82
Figure IV. 5 : Affinité protonique (PA, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant (contributions non corrigées).	84
Figure IV. 6 : Affinité protonique (PA, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant.....	84
Figure IV. 7 : enthalpie de transfert d'électrons (ETE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.....	86
Figure IV. 8 : Enthalpie de transfert d'électrons (ETE, kcal/mol) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant.....	86
Figure IV. 9 Corrélations linéaires entre les valeurs ETE et E _{HOMO} (anion).....	87
Figure IV. 10 : Potentiel d'ionisation (IP, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculé à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.....	88
Figure IV. 11 : Potentiel d'ionisation (IP, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculé à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant.....	88
Figure IV. 12 enthalpie de dissociation des protons (PDE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.	89
Figure IV. 13 : Enthalpie de dissociation des protons (PDE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant.	90
Figure IV. 14 : Enthalpie de dissociation des protons corrigée (PDE, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.	96
Figure IV. 15 : Affinité protonique corrigée (PA, kcal.mol ⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.....	96

Liste des schémas

Schéma III. 1 Représentations schématiques des dérivés du 2-MPOH et des antioxydants de référence (eugénol et isoeugénol).....	34
Schéma IV.1 Représentations schématiques des dérivés du 2-MPOH et des antioxydants de référence (eugénol et isoeugénol)	76

Sommaire

Introduction générale.....	2
----------------------------	---

Chapitre I Généralités sur les antioxydants

Introduction.....	7
I.1. Stress oxydatif et les radicaux libres :.....	7
I.1.1. Stress oxydatif :.....	7
I.1.2. Radicaux libres :.....	7
I.1.2.1. Espèces de l'oxygène réactives (ROS) :.....	8
I.1.2.2. Espèces azotiques réactives (RNS) :.....	10
I.1.3. Maladies humaines et le stress oxydatif.....	10
I.1.3.1 Le cancer et l'oxydation de l'ADN :.....	10
I.2. Antioxydants :.....	10
I.2.1. Antioxydants enzymatiques :.....	11
I.2.2. Antioxydants non enzymatiques :.....	11
I.2.2.1. Acide ascorbique (vitamine C) :.....	12
I.2.2.2. Vitamine E.....	12
I.2.2.3. Caroténoïdes.....	13
I.2.3. Antioxydants de synthèse :.....	14
I.2.4. Phénols comme des Antioxydants.....	14
I.2.4.1. Acides phénoliques :.....	15
I.2.4.2. Flavonoïdes :.....	16
I.2.4.3. Composés phénoliques extraits de végétaux :.....	17
I.2.5. Mécanismes réactionnels contre les radicaux libres :.....	18
I.2.5.1. Mécanismes à une seule étape.....	18
I.2.5.2. Mécanismes Multi-étapes :.....	19
I.2.6 Méthode de mesure in vitro de la capacité antioxydante.....	19
I.2.6.1 Le teste au radical 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl DPPH· :.....	19
I.2.6.2 La méthode de l'absorption des radicaux oxygènes (ORAC) :.....	20
I.2.6.3 Radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS).....	20
Références.....	21

Chapitre II Approches essentielles de la chimie quantique

Introduction.....	25
II.1. Méthodes quantiques chimique de calculs.....	25
II.1.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	25

II.1.1.2. Méthode de Hartree-Fock.....	25
II.2. Théorie de la densité fonctionnelle	26
II.2.1. Théorème primaire de Hohenberg et Kohn :.....	26
II.2.2. Théorème secondaire de Hohenberg et Kohn :.....	26
II.2.3. Approximation de la densité locale LDA :.....	26
II.2.4. Fonctionnelles GGA (Generalised Gradient Approximation) :.....	27
II.2.4.a. Hybride méta-GGA : M05-2X.....	27
II.2.5. Fonctionnelle hybride corrigée à longue portée : LC- ω PBE	27
II.3. Fonction de base.....	28
II.3.1. Fonction de polarisation :	28
II.4. Modèle de solvatation :.....	28
II.4.1. Modèle PCM :.....	28
II.4.2. Modèle C-PCM :.....	28
II.4.3. Modèle SMD :.....	28
II.5. Grandeurs globales :	29
II.5.1. Potentiel chimique et la dureté.....	29
II.5.2. Electronegativité (χ) :.....	29
II.5.3. Indice d'électrophilie ω	30
Références	31

Chapitre III Etude Structurales et La Réactivité De Méthoxyphenols

Introduction :.....	34
III.1 Détails des calculs :	35
III.2 Résultats et discussions :	35
III.2.1. Géométries optimisées des dérivés 2-MPOH et de leurs radicaux.	35
III.2.2. Potentiel électrostatique moléculaire :	53
III.2.3. Orbitales moléculaires frontières.....	56
III.3. Indices de réactivité chimique	58
III.3.1. Descripteurs de réactivité globale en phase gazeuse :	58
III.3.2. Effets de solvant sur les descripteurs de réactivité globale	63
III.3. Distribution de densité de spin.....	67
Conclusion	70
Références	71

Chapitre IV Etude théorique des mécanismes d'action antioxydante du Méthoxyphenols

Introduction.....	75
IV.1 Contexte théorique	77

IV.2 Résultats et discussion	78
IV.2.1. Analyse de l'efficacité antioxydante des composés dérivés de 2-méthoxyphénol en phase gazeuse	78
IV.2.1.2. Mécanisme SPLET	84
IV.2.1.3. SET-PT mécanisme.....	88
IV.2.2. Analyse de l'efficacité antioxydante des composés dérivés de 2-méthoxyphénol dans les solvants (Benzène, Eau, Méthanol)	91
Conclusion :	101
Références :	102
Conclusion Générale	107
Annexes	

Introduction
Introduction

Générale
Générale

Introduction générale

L'oxygène, essentiel à la vie, peut aussi causer des dommages dans le corps en produisant des radicaux libres et des espèces oxygénées activées (EOA). Ces idées ne sont pas nouvelles : dès les années 1950, Gerschman et Hartman ont évoqué la toxicité de l'oxygène et la « théorie des radicaux libres » pour expliquer le vieillissement. En 1969, les Américains McCord et Fridovich ont identifié dans les globules rouges humains une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase (SOD), capable de neutraliser les radicaux libres, prouvant ainsi que notre organisme produit des EOA. Cette découverte a déclenché de nombreuses recherches mondiales sur le stress oxydatif et les antioxydants[1].

Le stress oxydant survient lorsque le corps produit un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par rapport à sa capacité à neutraliser ces molécules avec des antioxydants. Cette situation peut entraîner des dommages irréversibles aux lipides, aux protéines et à l'ADN[2].

Un certain nombre de maladies graves ont été liées aux dommages causés par le stress oxydatif aux systèmes cellulaires, tissulaires et organiques, tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension et l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, le diabète, les lésions d'ischémie/reperfusion, la polyarthrite rhumatoïde et même le vieillissement[3].

Les radicaux libres peuvent être décrits comme des entités moléculaires ou des fragments moléculaires qui peuvent exister de manière indépendante, d'où leur appellation de "libres". Ils contiennent un ou plusieurs électrons non appariés dans une orbite atomique ou moléculaire externe, d'où le terme "radical"[4].

Pour se défendre contre le stress oxydant, le corps dispose d'un système d'antioxydants. Ces antioxydants agissent comme une ligne de défense contre les oxydants, qui comprennent les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces réactives de l'azote (RNS), les radicaux libres et d'autres molécules instables. Ils sont des composés naturels ou synthétiques capables de prévenir ou de ralentir les dommages cellulaires causés par ces agents oxydants en neutralisant ces molécules réactives[5].

Pour être considérée comme un antioxydant, une substance doit présenter certaines caractéristiques : elle doit être efficace à des concentrations faibles (par exemple, les antioxydants phénoliques peuvent perdre leur efficacité à des concentrations élevées et agir comme des pro-oxydants). La quantité de cette substance doit être suffisante pour désactiver efficacement la molécule ciblée. De plus, elle doit réagir avec les radicaux libres d'oxygène ou d'azote, et le produit final de cette réaction doit être moins toxique que le radical initial. Il est important de noter qu'il n'existe pas d'antioxydant universel, car différents antioxydants interagissent avec différentes formes de réactifs selon divers mécanismes, à divers emplacements, et protègent des cibles moléculaires spécifiques[6,7].

Les principaux antioxydants naturels se trouvent dans une variété d'aliments, notamment les céréales, les légumes, les fruits, les huiles sèches, les produits à base de coco, les boissons comme le thé, le café, le vin rouge, la bière et les jus de fruits, ainsi que dans les herbes et les épices. Ces antioxydants sont de plus en plus étudiés pour leur utilisation potentielle en tant qu'ingrédients alimentaires fonctionnels et compléments alimentaires. En parallèle, les antioxydants synthétiques sont également utilisés pour stabiliser les graisses, les huiles et les lipides dans les aliments, ainsi que dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique, en raison de leur disponibilité et de leur efficacité accrue[8].

D'après les travaux de recherche de Shaikha S. et ses collaborateurs, six composés de type phénolique ont été synthétisés et testés biologiquement pour leur activité antioxydante. Il est important de noter que les valeurs d'IC₅₀, définies comme la concentration du substrat entraînant une réduction de 50 % du signal DPPH dans les essais DPPH, étaient comprises entre 13,3 et 40,6 μM [9].

L'ordre, l'activité antioxydante et le mécanisme de ces six 2-méthoxyphénols ont été différenciés selon les tests antioxydants utilisés (ABTS, ORAC, DPPH). Ces ambiguïtés nous conduisent à étudier plus en détail l'activité antioxydante de ces composés afin de valider les résultats expérimentaux, en utilisant la méthode DFT avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE, ainsi que la base 6-31+G (d,p).

Dans ce cadre, notre but est d'effectuer une analyse théorique de l'activité antioxydante de six composés 2-méthoxyphénols en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), dans le but de les classer selon leur efficacité antioxydante.

La DFT est une approche puissante pour prédire les propriétés électroniques et réactives des molécules. Dans cette étude, nous avons utilisé les niveaux de théorie M05-2X /6-31+ (d, p) et LC- ω PBE/ 6-31+ (d, p) pour explorer en profondeur l'activité antioxydante des dérivés de Méthoxyphenols. Ces méthodes ont été utilisées pour calculer les descripteurs thermochimiques, notamment l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité protonique (PA), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE), et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE). De plus, nous avons réalisé des calculs d'énergies et de densités des orbitales moléculaires frontières HOMO, ainsi que des densités de spin atomiques. Ces études théoriques ont été menées en phase gazeuse ainsi qu'en solution dans différents milieux de polarités tels que le benzène, le méthanol et l'eau.

Finalement, notre manuscrit est divisé en quatre parties, chacun abordant des aspects spécifiques de notre sujet. La première partie, inaugure une analyse approfondie des recherches antérieures pertinentes, fournissant ainsi une vue d'ensemble détaillée des connaissances actuelles concernant l'activité antioxydante (stress antioxydant ; les radicaux libres, les antioxydants, les mécanismes d'action contre le radicaux libres). Les concepts théoriques fondamentaux et les méthodes de calcul utilisées sont présentés et étudiés de manière générale en seconde partie. Dans la troisième partie, constitue le cœur de l'étude, se concentrant sur l'analyse structurale et la réactivité chimique des dérivés de Méthoxyphenols. Les calculs sont utilisés pour déterminer les géométries optimales, les propriétés électroniques, les niveaux d'énergie des orbitales moléculaires et les densités de spin, ainsi que comprendre leur réactivité chimique de ces molécules. Les mécanismes d'actions (HAT, SPLET, SET-PT) de nos composés étudiés et l'impact significatif de la nature du solvant sur ces mécanismes (benzène, eau, méthanol) ont explorées dans la quatrième partie.

Reference:

- [1] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, Experimental and theoretical determination of the antioxidant properties of isoespintanol (2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-methylphenol), *J. Mol. Struct.* 877 (2008) 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.07.010>.
- [2] B. Baudin, Stress oxydant et protections antioxydantes, *Rev. Francoph. Des Lab.* 2020 (2020) 22–30. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30159-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30159-3).
- [3] H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones, Aloe Vera in the Management of Oxidative Stress, *Annu. Rev. Biochem.* 86 (2017) 715–748.
- [4] J.M. HALLIWELL, Barry et GUTTERIDGE, free radicals in biology and medicine, Oxford university press, USA, 2015.
- [5] L. Azeez, A. Lateef, S.A. Adebisi, Silver nanoparticles (AgNPs) biosynthesized using pod extract of Cola nitida enhances antioxidant activity and phytochemical composition of Amaranthus caudatus Linn, *Appl. Nanosci.* 7 (2017) 59–66. <https://doi.org/10.1007/s13204-017-0546-2>.
- [6] M.J. Piao, K.A. Kang, I.K. Lee, H.S. Kim, S. Kim, J.Y. Choi, J. Choi, J.W. Hyun, Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis, *Toxicol. Lett.* 201 (2011) 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.010>.
- [7] B.M. Babior, Phagocytes and oxidative stress, *Am. J. Med.* 109 (2000) 33–44. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00481-2).
- [8] M. Parcheta, R. Świsłocka, S. Orzechowska, M. Akimowicz, R. Choińska, W. Lewandowski, Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties, *Materials (Basel)*. 14 (2021) 1–24. <https://doi.org/10.3390/ma14081984>.
- [9] S.S. AlNeyadi, N. Amer, T.G. Thomas, R. Al Ajeil, P. Breitener, N. Munawar, Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some 2-Methoxyphenols derivatives, *Heterocycl. Commun.* 26 (2020) 112–122. <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0112>.

Chapitre I

**Généralités sur les
Antioxydants**

Introduction

Les antioxydants sont des substances qui jouent un rôle crucial dans la lutte contre les dégâts causés par les radicaux libres dans notre corps. Il s'agit de molécules instables générées pendant le métabolisme normal du corps ou par des éléments externes tels que la pollution, le tabagisme et les rayons UV. En cas d'accumulation excessive de radicaux libres, ils peuvent causer des dommages aux cellules et favoriser le développement de différentes maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et le vieillissement [1].

Les antioxydants ont pour effet de neutraliser les radicaux libres, ce qui diminue leur risque de dommage. Ils sont essentiels pour préserver les cellules du stress oxydatif et du vieillissement prématuré[2]. On retrouve différentes sources d'antioxydants dans différents aliments tels que les fruits, les légumes, les noix, les graines et certains Thés[3].

I.1. Stress oxydatif et les radicaux libres :

I.1.1. Stress oxydatif :

Il y a suffisamment de preuves que l'oxydatif stress joue un rôle important dans la pathophysiologie de nombreuses complications de la grossesse chez les humains, et cette question est désormais un sujet majeur de recherche en sciences fondamentales [4].

Le stress oxydatif est défini comme le déséquilibre entre les processus biochimiques conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et ceux responsables de l'élimination des ERO[5].

Les recherches menées au cours des dernières décennies ont révélé l'implication généralisée du stress oxydatif dans un certain nombre de maladies, en particulier celles dont l'incidence augmente avec l'âge[6].

I.1.2. Radicaux libres :

Le terme "espèce réactive de l'oxygène" s'applique à la fois aux radicaux libres et à leurs intermédiaires non radicaux. Les radicaux libres sont définis comme des espèces contenant un ou plusieurs électrons non appariés, et c'est cette charge incomplète d'électrons qui est à l'origine de leur forte réactivité. Les radicaux libres peuvent être générés à partir de nombreux éléments, mais dans les systèmes biologiques, ce sont ceux qui impliquent l'oxygène et l'azote qui sont les plus importants[7].

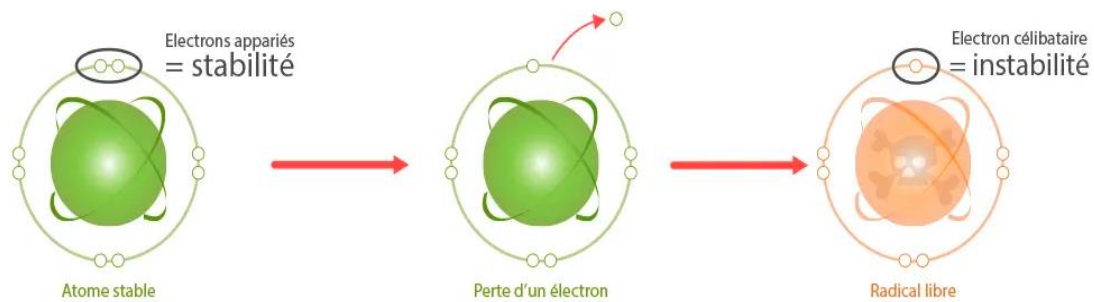


Figure I.1 : formation de radical libre

I.1.2.1. Espèces de l'oxygène réactives (ROS) :

Toutes les biomacromolécules cellulaires (lipides, sucres, protéines et polynucléotides) sont endommagées par les ROS, et ces dommages peuvent entraîner des produits secondaires tout aussi nocifs pour la santé que pour l'environnement. produits indésirables qui peuvent être tout aussi nocifs que les ROS [6].

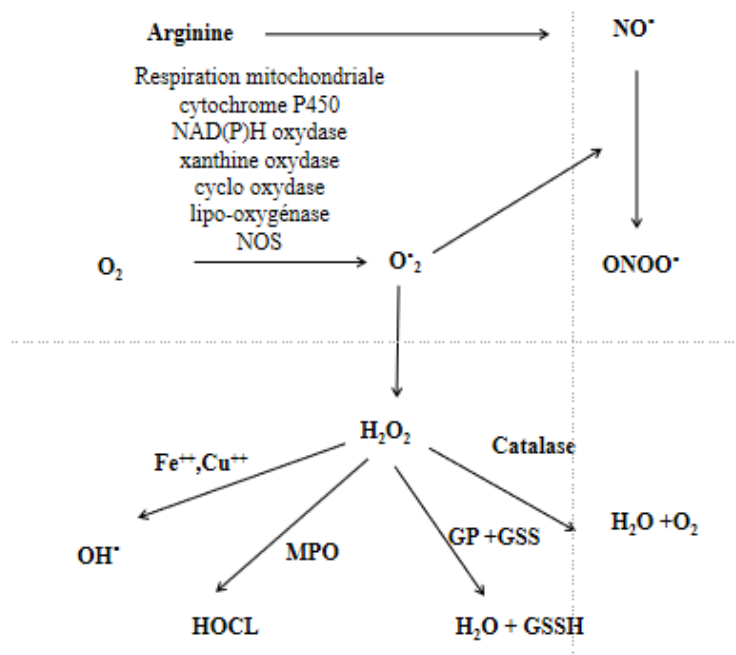
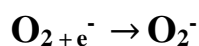


Figure I.2: Principales voies de formation des espèces réactives de l'oxygène

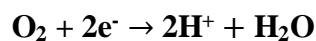
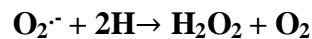
I.1.2.1.a. Radical libre superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) :

Le composé produit lorsque l'oxygène est réduit d'un électron est appelé superoxyde (O_2). Une molécule ayant un électron non apparié peut être étonnamment inerte avec l' O_2 , qui réagit principalement avec lui-même pour former H_2O_2 et de l'oxygène. La découverte de la superoxyde dismutase, une enzyme qui catalyse la dismutation de l' O_2 , a révélé pour la première fois l'implication de l' O_2 dans les systèmes biologiques[8].



I.1.2.1.b. Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂):

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est souvent utilisé comme source expérimentale de radicaux libres dérivés de l'oxygène, le H₂O₂, qui n'est pas un radical libre, peut être produit par réduction bivalente de l'oxygène par de nombreuses déshydrogénases, telles que l'acyl CoA déshydrogénase, la NADH déshydrogénase, la xanthine oxydase, l'uricase, la monoamine oxydase, etc[9].

**I.1.2.1.c. Radical hydroxyle (HO·):**

Le radical libre le plus réactif est le radical hydroxyle. se former en présence d'ions métalliques comme le cuivre ou le fer, O₂⁻ et H₂O₂. Les radicaux hydroxyles sont principalement responsables de la cytotoxicité et ont le potentiel le plus élevé de réduction d'un électron. Les radicaux hydroxyles réagissent avec des lipides, des polypeptides, des protéines et des acides nucléiques, notamment la guanosine et la thiamine.

Un radical hydroxyle peut s'ajouter à une double liaison lorsqu'il réagit avec des composés aromatiques, créant un radical hydroxycyclohexadiényle. Le radical produit peut subir d'autres réactions, comme une réaction avec l'oxygène, pour produire un radical.[10]

En présence d'ions ferriques, le radical OH· est principalement produit à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène dans la réaction d'Haber-Weiss :

**I.1.2.1.d. Oxygène singulet (¹O₂):**

L'oxygène singulet est un non radical qui se trouve dans un état excité. Il est bien connu que l'oxygène singulet participe à l'oxydation du cholestérol. La présence d'esters méthyliques d'acides gras a accéléré l'oxydation et la dégradation du cholestérol par l'oxygène singulet présence d'ester méthylique d'acide gras.

Il est formé en fonction de la réaction suivante :



I.1.2.2. Espèces azotiques réactives (RNS) :

Dans le domaine de la santé, un nouveau terme, les "espèces d'azote réactives" (RNS), a été créé par des recherches intensives sur l'oxyde nitrique (NO) et ses métabolites. Le terme "RNS" désigne une variété de composés ayant des propriétés contrastées et distinctes[11].

Les espèces réactives de l'azote comprennent à la fois des radicaux, comme l'oxyde nitrique (NO⁻) et le dioxyde nitrique (NO₂), et des non radicaux, comme l'acide nitreux (HNO₂) et le tétroxyde de diazote (N₂O₄)[12].

I.1.3. Maladies humaines et le stress oxydatif

Le stress oxydatif, un phénomène où la production excessive de radicaux d'oxygène dépasse la capacité antioxydante de nos cellules, peut causer des dommages aux composants essentiels de la cellule, ce dysfonctionnement est impliqué dans de nombreuses maladies, telles que le cancer, les maladies oculaires dégénératives, les maladies neurodégénératives et d'autres affections graves. Par exemple, dans la sclérose latérale amyotrophique, une anomalie génétique affecte la production d'une enzyme antioxydante cruciale, le superoxyde dismutase cuivre-zinc. De même, le stress oxydatif joue un rôle dans des pathologies comme le sida, le choc septique, la maladie de Parkinson et l'insuffisance rénale, où il contribue aux complications immunitaires ou vasculaires[13].

I.1.3.1 Le cancer et l'oxydation de l'ADN :

Les altérations oxydatives causées par les espèces réactives de l'oxygène affectent de manière significative l'ADN nucléaire et mitochondrial. Ces attaques radicalaires entraînent diverses modifications, notamment des altérations des bases azotées, des ruptures des brins simples et doubles de l'ADN, des modifications des sites abasiques et des liaisons avec des protéines. L'accumulation de ces lésions peut avoir des effets mutagènes, perturber la réplication de l'ADN et conduire à la mort cellulaire ou à la formation de cellules cancéreuses.

I.2. Antioxydants :

Un antioxydant peut être défini comme "toute substance qui, lorsqu'elle est présente à de faibles concentrations, par rapport à celles des autres substances, peut être considérée comme un antioxydant présente à de faibles concentrations, comparées à celles du substrat oxydable, retarde ou inhibe de manière significative l'oxydation de ce substrat. Par commodité, les

antioxydants ont été Pour des raisons de commodité, les antioxydants sont traditionnellement divisés en deux catégories : les antioxydants primaires ou de rupture de chaîne et les antioxydants secondaires ou préventifs. Les antioxydants secondaires ou préventifs sont des composés qui retardent le taux d'oxydation. Cet effet peut être obtenu de plusieurs façons, notamment par l'élimination du substrat[14].

I.2.1. Antioxydants enzymatiques :

L'organisme est protégé contre les radicaux libres grâce à certaines enzymes qui font partie d'un groupe spécifique, dont la fonction est exclusivement de détoxifier ces radicaux. Les principales enzymes antioxydantes de ce système de défense sont : le superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX) et la catalase, qui éliminent les radicaux libres générés lors des réactions métaboliques[15].

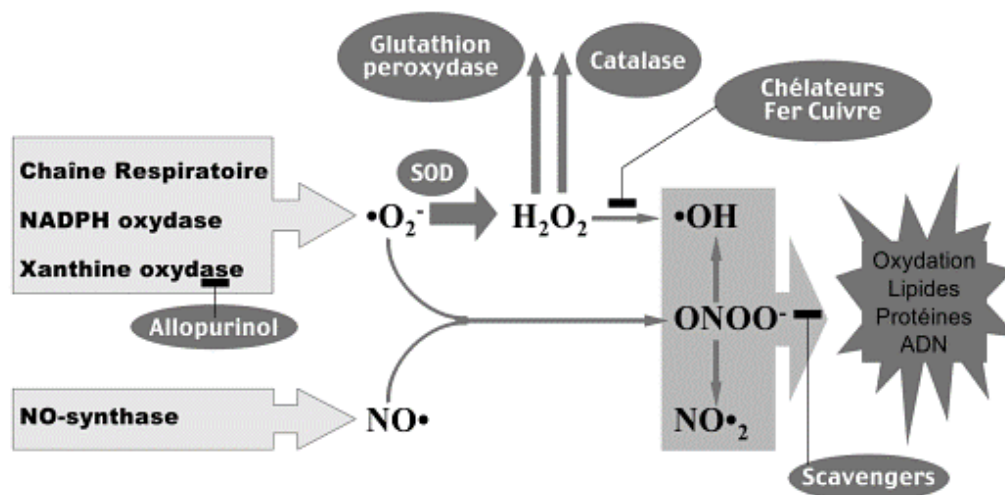


Figure I.3: Les étapes essentielles de la protection enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.

I.2.2. Antioxydants non enzymatiques :

Les antioxydants non enzymatiques jouent un rôle crucial dans la protection de l'organisme contre les effets du stress oxydatif. Les antioxydants, tels que les tocophérols, les composés phénoliques, l'acide ascorbique, les caroténoïdes, la vitamine E, A, C, les flavonoïdes, le glutathion, les polyphénols végétaux, l'acide urique, la théaflavine, les sulfures d'allyle, la curcumine, la mélatonine, la bilirubine et les polyamines, jouent un rôle essentiel dans la réception et la cessation des réactions en chaîne des radicaux libres contre les espèces réactives de l'oxygène.

I.2.2.1. Acide ascorbique (vitamine C) :

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble qui est sensible à la chaleur, aux rayons ultraviolets et à l'oxygène. Une fois ingérée, Il est donc essentiel de consommer un minimum quotidien d'aliments d'origine alimentaire, principalement des fruits et légumes frais[16].

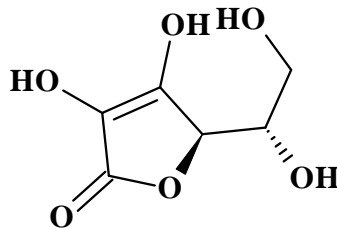


Figure I.4 : structure de l'acide ascorbique

I.2.2.2. Vitamine E

Il est intéressant de remarquer que tous les types de vitamine E, y compris les formes naturelles de rac- α -tocophérol, présentent des propriétés antioxydantes assez similaires [17], la vitamine E est composée de quatre composés tocophérols et quatre composés tocotriénols. La vitamine E est principalement présente dans les tissus sous forme d' α -tocophérol (α T), et sa carence peut causer une ataxie chez les humains. Toutefois, les conclusions de plusieurs études cliniques ne confirment pas l'efficacité de α -tocophérol (α T) dans la prévention des maladies chez les individus ayant une alimentation adéquate. [18]

En revanche, des recherches récentes suggèrent que d'autres types de vitamine E, comme le γ -tocophérol (γ T), le δ -tocophérol (δ T) et le γ -tocotriénol (γ TE), possèdent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires distinctes qui dépassent celles de l' α T dans la prévention et la thérapie des maladies chroniques[18].

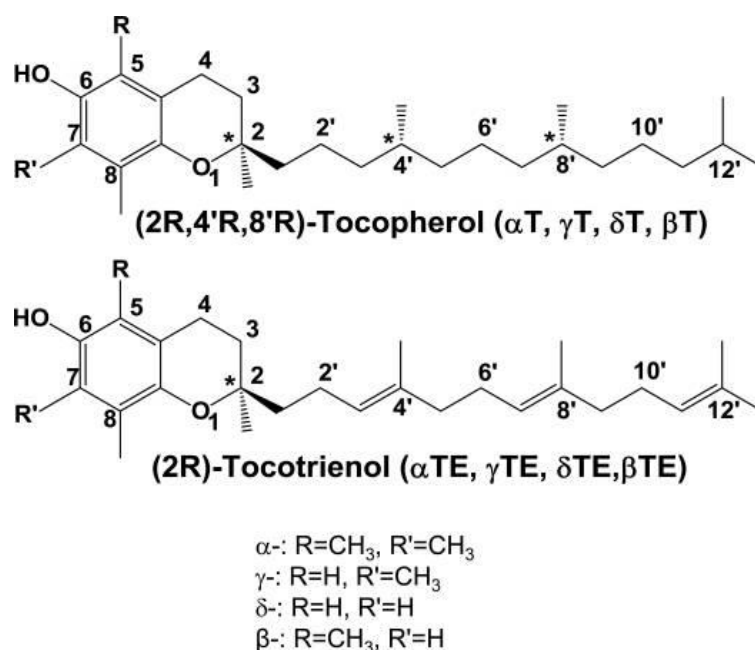


Figure I.4 : Formes naturelles de la vitamine E

I.2.2.3. Caroténoïdes

Il existe une grande variété de pigments du groupe des caroténoïdes dans la nature, et plus de 600 caroténoïdes distincts ont été repérés et étudiés. Les caroténoïdes ont un squelette polyénique qui est leur élément structural central, composé d'une série de liaisons conjuguées C=C. La principale raison de cette caractéristique spécifique est leur pigmentation et leur aptitude à interagir avec les radicaux libres et l'oxygène singulet. Les pigments sont principalement responsables de cette caractéristique spécifique, ainsi que de la capacité de nombreux composés à interagir avec les radicaux libres et l'oxygène singulet, ce qui leur permet d'agir comme des antioxydants efficaces[19].

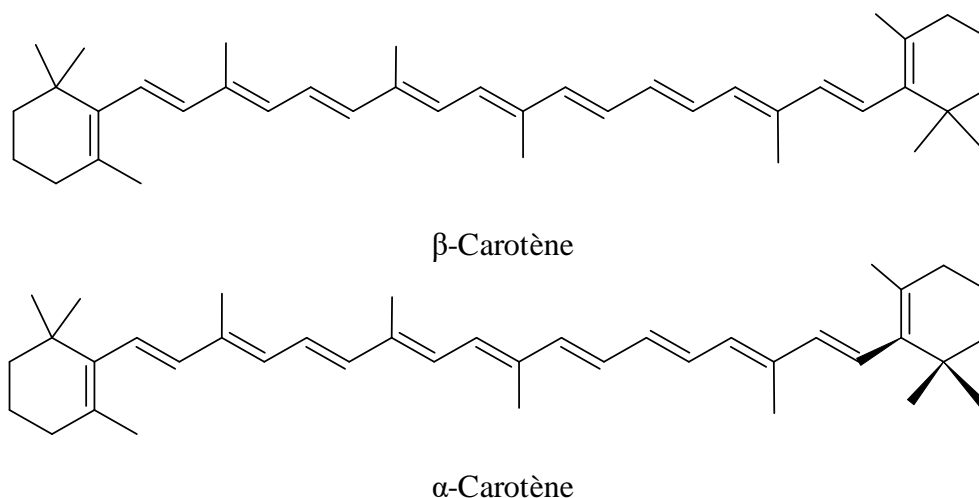


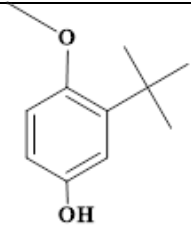
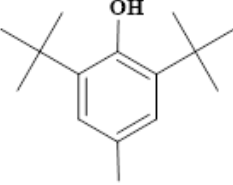
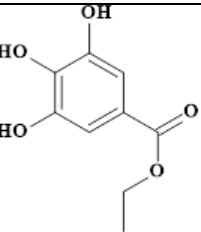
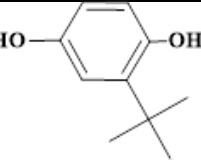
Figure I.5: illustrations des structures des caroténoïdes

I.2.3. Antioxydants de synthèse :

Historiquement, l'anhydride sulfureux, aussi appelé dioxyde de soufre (SO₂), ainsi que ses dérivés minéraux, ont été employés comme des agents antioxydants dans la fabrication du vin et de la bière. Cependant, il convient de souligner que ces composés possèdent des propriétés susceptibles de provoquer des allergies[20] .

On retrouve souvent dans les formulations alimentaires des antioxydants synthétiques tels que l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT), le gallate de propyle (PG) et la tert-butylhydroquinone (TBHQ). Cependant, suite aux problèmes de sécurité, l'intérêt pour les antioxydants naturels a augmenté [25].

Tableau I.1 Les différents antioxydants synthétiques

Nom	Composé
(l'hydroxyanisole butylé) BHA	
l'hydroxytoluène butylé (BHT)	
le gallate de propyle (PG)	
tert-butylhydroquinone (TBHQ)	

I.2.4. Phénols comme des Antioxydants

Les composés phénoliques sont couramment utilisés comme antioxydants pour neutraliser le radical superoxyde, ce qui contribue à prévenir l'auto-oxydation. Bien que seuls quelques-uns de ces composés soient actuellement autorisés comme antioxydants alimentaires selon la loi, ils se révèlent extrêmement efficaces dans cette fonction. En agissant par transfert d'atomes

d'hydrogène (ou d'oxygène), ces composés réduisent le taux d'oxydation des matières organiques. Les groupes hydroxyles (OH) présents dans ces composés participent à ce transfert d'hydrogène vers les radicaux ROO, dont font partie les salicylates, contribuant ainsi à prévenir l'oxydation indésirable[21]

Les polyphénols ou les phénols, présents en abondance dans notre alimentation, se trouvent largement dans les fruits, les légumes, les céréales, les légumineuses, le chocolat, ainsi que dans des boissons comme le thé, le café et le vin. Des recherches expérimentales menées sur des animaux ou des cultures de cellules humaines appuient l'idée que les polyphénols jouent un rôle dans la prévention de maladies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives, le diabète et autres affections[22].

I.2.4.1. Acides phénoliques :

I.2.4.1.a. Acides hydroxycinnamiques

Il s'agit des acides hydroxycinnamiques (acides p-coumarique, caféique, férulique et sinapique). Ils sont représentés par des esters et des glycosides. Ils jouent un rôle dans la protection contre les radicaux libres hydroxyles et peroxydes, les anions superoxydes et les peroxy-nitrites. Tandis que l'acide cinnamique est le précurseur de tous les acides hydroxy-cinnamiques[23].

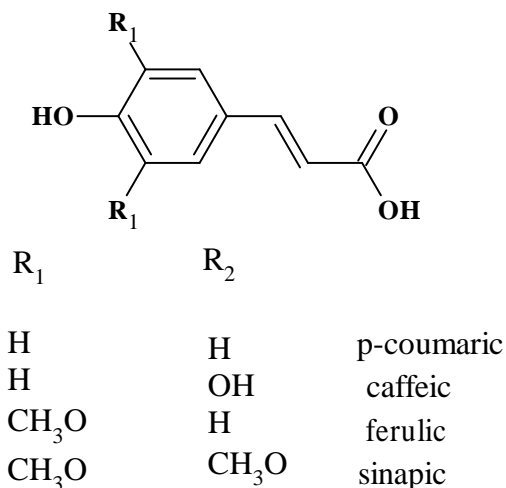
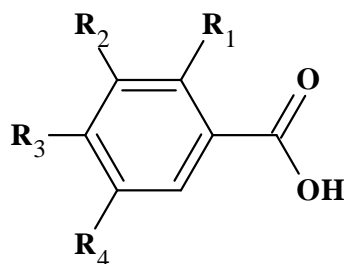


Figure I.6 structures de quelques acides hydroxycinnamiques

I.2.4.1.b. Acides hydroxybenzoïques

Ces acides sont des dérivés hydroxylés de benzoïc acide (C6-C1) qui sont assez fréquents en état libre et combinés en esters ou en hétérosides [24]. Ces acides sont très fréquents à la fois sous forme libre et combinée sous forme d'esters ou d'hétérosides. On retrouve une grande quantité de cette catégorie dans les plantes et les aliments, tels que les épices, les fraises, certains

fruits rouges et l'oignon, où les plantes sont abondantes. Les niveaux peuvent atteindre des milligrammes par kilogramme de fruits frais [25].



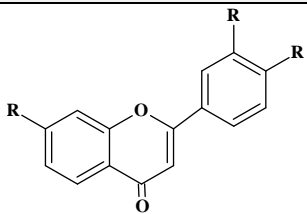
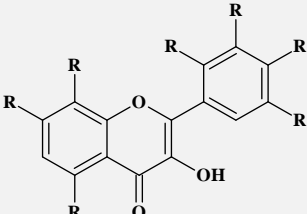
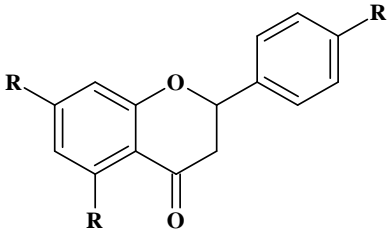
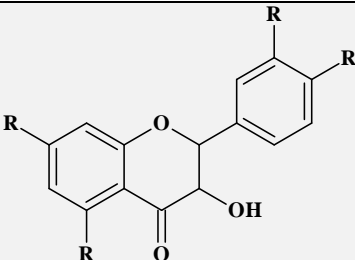
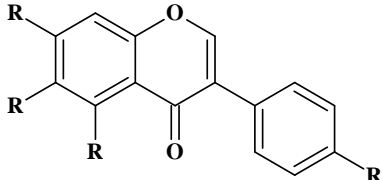
R1	R2	R3	R4	
H	H	H	H	acide benzoïque
H	H	H	OH	acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque
H	OCH3	OH	H	acide vanillique
H	OH	OH	OH	acide gallique

Figure I.7 Structures chimiques des acides hydroxybenzoïques

I.2.4.2. Flavonoïdes :

Les flavonols, isoflavonoïdes, flavanones, flavones, flavanols, dihydroflavonols, chalcones et dihydrochalcones sont des composés antioxydants. Le squelette de diphenylpropane est commun à tous ces sous-groupes de composés (C6-C3-C6). Les flavonoïdes possèdent des propriétés antioxydantes grâce aux groupes hydroxyles phénoliques qui sont liés à la structure aromatique [26].

Tableau I.2 Classements et compositions chimiques des flavonoïdes les plus importants

Classe	Structure chimique	Exemples
<i>Flavones</i>		Apigénine Lutéoline Diosmétine
<i>Flavonols</i>		Kaempférol Quercétine Myrecétine
<i>Flavanones</i>		Naringenin Eriodictyo Hesperitin
<i>Flavanols</i>		Catéchine
<i>Isoflavones</i>		Genisteine Daïdezine

I.2.4.3. Composés phénoliques extraits de végétaux :

Les épices et les herbes offrent une abondance d'antioxydants et sont largement utilisées pour améliorer la saveur, l'arôme et la couleur des aliments et des boissons. Leur potentiel antioxydant remarquable les rend également utiles dans le traitement de certaines conditions médicales.[27]

Les épices renferment une grande quantité de composés polyphénoliques qui possèdent de puissantes capacités antioxydantes, la prise d'épices a été associée à la prévention des maladies cardiovasculaires, de la formation de tumeurs, de l'inflammation et de l'athérosclérose. On y

trouve principalement des polyphénols, par exemple l'eugénol, la curcumine dans le curcuma, le gingérol dans le gingembre [28].

Tableau I.3: Quelques composés phénoliques à activité antioxydante dans les épices

Végétaux	Composé	Structure		
Muscade	Isoeugénol / Eugénol			
Gingembre	Gingérol / Shogaol / Zingérone			
Vanille	Vanilline			
Curcuma	Curcumine			

I. 2.5. Mécanismes réactionnels contre les radicaux libres :

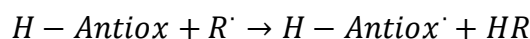
Les substances antioxydantes exercent leur action en utilisant divers mécanismes chimiques tels que le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), le transfert d'électron unique (SET) et la capacité de chélater les métaux de transition. La compréhension de la signification biologique des antioxydants, de leurs utilisations potentielles, de leur production par synthèse organique ou par des méthodes biotechnologiques, ainsi que de la normalisation de la détermination de l'activité antioxydante, revêt une grande importance. Dans la plupart des cas, les molécules antioxydantes peuvent réagir soit par différents mécanismes, soit par un mécanisme principal. La composition chimique de l'antioxydant permet de saisir le processus de réaction de cette substance [29].

I.2.5.1. Mécanismes à une seule étape

I.2.5.1.a. Mécanisme HAT :

L'un des principaux mécanismes de l'activité antioxydante et antiradicalaire dans les systèmes naturels est le transfert hydrogène-atome[30].

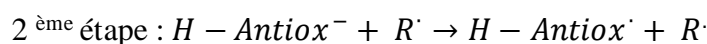
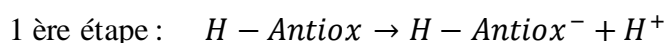
Le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) est une transformation chimique qui consiste en un mouvement concerté de deux particules élémentaires, un proton et un électron, entre deux substrats en une seule fois.- un proton et un électron - entre deux substrats en une seule étape cinétique [31].



I.2.5.2. Mécanismes Multi-étapes :

I.2.5.2.a. Perte séquentielle du proton suivi du transfert de l'électron (SPLET) :

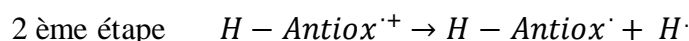
Litwinienko et *Ingold* [32,33] ont suggéré le mécanisme SPLET pour les réactions entre les phénols substitués et le radical DPPH. Il comprend deux étapes, la première impliquant la déprotonation d'un composé antioxydant, La deuxième réaction consiste en une réaction SET, où l'électron est transféré de l'antioxydant déprotoné au radical libre :



I.2.5.2.b. Transfert séquentiel de l'électron suivi de la perte du proton (SET-PT)

Le transfert d'un seul électron suivi du transfert de protones (SET-PT) [34] ,se déroule en deux étapes:

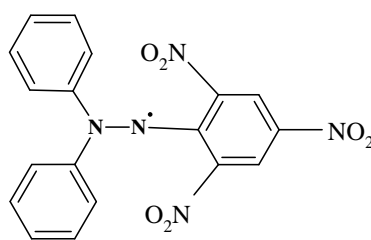
Dans la première étape, un radical cation se forme .Au deuxième étape, la déprotonation de ce cation radical



I.2.6 Méthode de mesure in vitro de la capacité antioxydante

I.2.6.1 Le teste au radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl DPPH :

Le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazil (DPPH) a été découvert 100 ans plus tôt par Goldschmidt et Renn en 1922. Cette méthode a été développée par Blois en utilisant un radical libre stable, le DPPH, afin de déterminer de manière similaire l'activité antioxydante. Figure I.9 présente les structures chimiques du radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazil (DPPH[•]) [35]. Au cours de cette expérience, les antioxydants transforment le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl, qui est de couleur violette, en un composé jaune appelé DPPH. L'intensité de la couleur du DPPH est en relation inverse avec la capacité des antioxydants à céder un atome d'hydrogène dans le milieu[35].

Figure I.8 Radical DPPH[•]

I.2.6.2 La méthode de l'absorption des radicaux oxygènes (ORAC) :

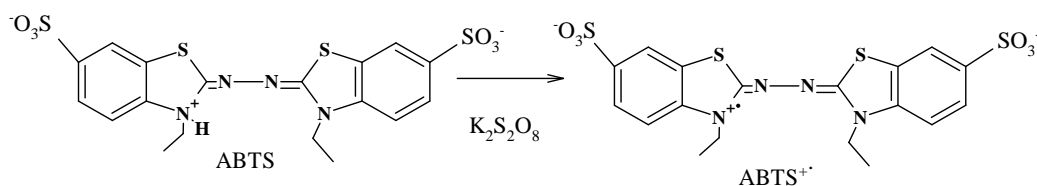
La méthode ORAC, développée initialement par Cao, Alessio et Cutler en 1993, consiste à mesurer la diminution de la fluorescence d'une protéine suite à la perte de sa conformation lorsqu'elle subit des dommages oxydatifs causés par une source de radicaux peroxyde (ROO[•]) [36]. La méthode ORAC, développée initialement par Cao, Alessio et Cutler en 1993, consiste à mesurer la diminution de la fluorescence d'une protéine suite à la perte de sa conformation lorsqu'elle subit des dommages oxydatifs causés par une source de radicaux peroxyde (ROO[•]) [36]. Dans cette expérience, on utilise le 2,2'-azobis (2-amidino-propane) dihydrochloride (AAPH) comme source du radical de Perox, qui est produit par la décomposition spontanée de AAPH à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ [37].



Figure I.9 Réaction de la fluorescence

I.2.6.3 Radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS)

Le cation radicalaire de diammonium 2,2'-Azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS^{•+}), un radical libre stable, est souvent employé pour évaluer la capacité totale d'antioxydation de produits naturels, tels que les extraits bruts, les polyphénols, les acides phénoliques, les flavonoïdes [38]. La méthode ABTS, repose sur l'oxydation de l'ABTS coloré en bleu-vert en un radical cation ABTS^{•+} incolore. Ce radical cation présente un spectre d'absorption caractérisé par un λ_{max} de 415 nm et des pics d'absorption secondaires à 660, 734 et 820 nm. Ces propriétés spectrales sont altérées lors de la réduction du radical cation par un antioxydant, la mesure étant généralement effectuée à une longueur d'onde de 734 nm.

Figure I.10 Réaction de formation de radical cation ABTS^{•+} par oxydation d'ABTS

Références

- [1] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, J. Telser, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39 (2007) 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- [2] H. Sies, Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine, *Redox Biol.* 4 (2015) 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.
- [3] R.H. Liu, Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals, *Am. J. Clin. Nutr.* 78 (2003) 517S-520S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.517S>.
- [4] G.J. Burton, E. Jauniaux, F. Medicine, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Oxidative stress, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25 (2011) 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.
- [5] D. Harman, The aging process : Major risk factor for disease and death, 88 (1991) 5360–5363. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.12.5360>.
- [6] L.M. Sayre, G. Perry, M.A. Smith, Oxidative Stress and Neurotoxicity, (2008) 172–188.
- [7] F. Shahidi, Y. Zhong, Measurement of antioxidant activity, *J. Funct. Foods.* 18 (2015) 757–781. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.047>.
- [8] B.M. Babior, L. Jolla, Superoxide : a two-edged sword, 30 (1997) 141–155.
- [9] G. Jadot, Antioxydants et vieillissement, Edition Jo, 1994.
- [10] P.K. Maurya, Animal Biotechnology as a Tool to Understand and Fight Aging, Elsevier, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00010-9>.
- [11] R.P. Patel, J. McAndrew, H. Sellak, C.R. White, H. Jo, B.A. Freeman, V.M.D.Y. Y, Biological aspects of reactive nitrogen species, 1411 (1999).
- [12] L.A. Río, ROS and RNS in plant physiology : an overview, 66 (2015) 2827–2837. <https://doi.org/10.1093/jxb/erv099>.
- [13] A. Favier, Stress oxydant et pathologies humaines, *Ann. Pharm. Françaises.* 64 (2006) 390–396. [https://doi.org/10.1016/s0003-4509\(06\)75334-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4509(06)75334-2).
- [14] M. Antolovich, P.D. Prenzler, E. Patsalides, S. McDonald, K. Robards, Methods for testing antioxidant activity, *Analyst.* 127 (2002) 183–198. <https://doi.org/10.1039/b009171p>.
- [15] Js. Jeeva, J. Sunitha, R. Ananthalakshmi, S. Rajkumari, M. Ramesh, R. Krishnan, Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 7 (2015) 331. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163438>.
- [16] O. Fain, Carences en vitamine C, *La Rev. Médecine Interne.* 25 (2004).
- [17] Maret G. Traber, Jeffrey Atkinson, Vitamin E, Antioxidant and Nothing More, *Free Radic. Biol. Med.* 43 (2007) 4–15.
- [18] Q. Jiang, Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy, *Free Radic. Biol. Med.* 72 (2014) 76–90.

- [19] A.J. Young, G.L. Lowe, Carotenoids—antioxidant properties, *Antioxidants*. 7 (2018) 10–13. <https://doi.org/10.3390/antiox7020028>.
- [20] B.W. N. Just, M. Nyunga, J. Lelong, Allergie immédiate aux glucocorticoïdes de synthèse oraux, *La Rev. Médecine Interne*. 26 (2005) 331–334.
- [21] B. Velika, I. Kron, Antioxidant properties of benzoic acid derivatives against Superoxide radical, *Free Radicals Antioxidants*. 2 (2012) 62–67. <https://doi.org/10.5530/ax.2012.4.11>.
- [22] A. Scalbert, C. Manach, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, Dietary polyphenols and the prevention of diseases, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45 (2005) 287–306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096>.
- [23] P. Terpinč, T. Polak, N. Šegatin, A. Hanzlowsky, N.P. Ulrih, H. Abramovič, Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids, *Food Chem.* 128 (2011) 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.02.077>.
- [24] M. Škerget, P. Kotnik, M. Hadolin, A.R. Hraš, M. Simonič, Ž. Knez, Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities, *Food Chem.* 89 (2005) 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.02.025>.
- [25] C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, Polyphenols: Food sources and bioavailability, *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (2004) 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>.
- [26] D. Procházková, I. Boušová, N. Wilhelmová, Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids, *Fitoterapia*. 82 (2011) 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>.
- [27] A. Yashin, Y. Yashin, X. Xia, B. Nemzer, Antioxidant activity of spices and their impact on human health: A review, *Antioxidants*. 6 (2017) 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox6030070>.
- [28] M.B. Hossain, N.P. Brunton, C. Barry-Ryan, A.B. Martin-Diana, M. Wilkinson, Antioxidant activity of spice extracts and phenolics in comparison to synthetic antioxidants, *Rasayan J. Chem.* 1 (2008) 751–756. <https://doi.org/10.21427/D7105D>.
- [29] N. Francenia Santos-Sánchez, R. Salas-Coronado, C. Villanueva-Cañongo, B. Hernández-Carlos, Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism, in: *Antioxidants*, IntechOpen, 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>.
- [30] A. Theofanous, I. Sarli, F. Fragou, E. Bletsas, Y. Deligiannakis, M. Loulodi, Antioxidant Hydrogen-Atom-Transfer to DPPH Radicals by Hybrids of {Hyaluronic-Acid Components}@SiO₂, *Langmuir*. 38 (2022) 12333–12345. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02021>.
- [31] L. Capaldo, D. Ravelli, Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis, *European J. Org. Chem.* 2017 (2017) 2056–2071. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601485>.
- [32] G. Litwinienko, K.U. Ingold, Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstractions. 1. The Reactions of Phenols with 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (dpph •) in Alcohols, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 3433–3438. <https://doi.org/10.1021/jo026917t>.
- [33] G. Litwinienko, K.U. Ingold, Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals, *Acc. Chem. Res.* 40 (2007) 222–230.

<https://doi.org/10.1021/ar0682029>.

[34] M. Najafi, M. Najafi, H. Najafi, DFT/B3LYP study of the substituent effects on the reaction enthalpies of the antioxidant mechanisms of sesamol derivatives in the gas phase and water, *Can. J. Chem.* 90 (2012) 915–926. <https://doi.org/10.1139/v2012-087>.

[35] İ. Gulcin, S.H. Alwasel, DPPH Radical Scavenging Assay, *Processes*. 11 (2023). <https://doi.org/10.3390/pr11082248>.

[36] A. Zulueta, M.J. Esteve, A. Frígola, ORAC and TEAC assays comparison to measure the antioxidant capacity of food products, *Food Chem.* 114 (2009) 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.033>.

[37] B. Ou, T. Chang, D. Huang, R.L. Prior, Determination of total antioxidant capacity by oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using fluorescein as the fluorescence probe: First action 2012.23, *J. AOAC Int.* 96 (2013) 1372–1376. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.13-175>.

[38] J.W. Dong, L. Cai, Y. Xing, J. Yu, Z.T. Ding, Re-evaluation of ABTS·G+ assay for total antioxidant capacity of natural products, *Nat. Prod. Commun.* 10 (2015) 2169–2172. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501001239>.

Chapitre II

**Approches essentielles de la
chimie quantique**

Introduction

L'équation de Schrödinger qui décrit les états stationnaires d'un système moléculaire polyélectronique est représentée comme suit[1]:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Dans cette équation, H représente l'hamiltonien, Ψ désigne la fonction d'onde et E représente l'énergie totale du système.

Pour un système contenant n électrons et M noyaux, l'hamiltonien moléculaire non relativiste, exprimé en unités atomiques, prend la forme suivante :

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

D'après l'approximation de Born-Oppenheimer [2], les électrons ont beaucoup moins de masse que le noyau, ils se déplacent donc beaucoup plus vite que le noyau. Lors de l'étude du mouvement des électrons dans les molécules, le noyau atomique est considéré comme fixe.

En conséquence, l'énergie cinétique des noyaux peut être ignorée et la répulsion des noyaux peut être considérée comme une constante. Cela examinera, étudier les électrons dans un champ fixe de noyaux en utilisant l'hamiltonien électronique simplifié de la forme :

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

L'hamiltonien H s'écrit avec:

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

II.1. Méthodes quantiques chimique de calculs

II.1.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

II.1.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree

Dans cette approximation, au lieu de considérer chaque interaction biélectronique individuelle, on suppose que chaque électron se déplace dans un potentiel moyen créé par la distribution spatiale moyenne de tous les autres électrons cela simplifie considérablement les calculs en réduisant le problème à une description monoélectronique.

$$\Psi = \Psi_1(1)\Psi_2(2) \dots \dots \Psi_N(N) \quad (5)$$

II.1.1.2. Méthode de Hartree-Fock

L'équation précédente (5) ne représente pas encore correctement la fonction d'onde, car elle ne prend pas en compte ni l'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Fock [4] a proposé une description de la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant, également appelé

déterminant de Slater [5], afin d'intégrer ces deux principes. La forme abrégée (diagonale) de ce déterminant pour un système à couches fermées est conçue de manière à :

$$\Psi(1,2 \dots N) = \frac{1}{(\sqrt{N!})} \begin{vmatrix} X_1(1) & \dots & X_N(1) \\ \vdots & & \vdots \\ X_1(N) & \dots & X_N(N) \end{vmatrix} \quad (5)$$

II.2. Théorie de la densité fonctionnelle

L'idée fondamentale derrière la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) est que l'énergie d'un système électronique peut être exprimée en termes de la densité électronique $\rho(r)$, où r est un point dans l'espace. Il est possible d'exprimer l'énergie totale E_0 du système, qui est constituée de N électrons, comme une fonction de la densité électronique, soit $E_0 = E(\rho[r])$. La distribution de la densité électronique dans l'espace est représentée par $\rho(r)$ dans cette expression.

II.2.1. Théorème primaire de Hohenberg et Kohn :

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn de 1964 sont en fait la base de la fonctionnelle de la densité électronique telle qu'elle est utilisée aujourd'hui[2].

Selon le premier théorème de Hohenberg-Kohn, lorsque le potentiel externe affecte un système d'électrons, l'énergie totale du système peut être représentée comme une fonction universelle de la densité électronique. En d'autres termes, il existe une relation biunivoque entre la densité électronique et l'énergie totale du système, ce qui signifie que la densité électronique contient toutes les informations nécessaires pour caractériser l'état fondamental du système.

L'hamiltonien du système s'écrit :

$$H = T + U + v \quad (6)$$

L'énergie totale du système dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est donnée par l'équation suivante

$$E(\rho) = V_{ne}(\rho) + T(\rho) + V_{ee}(\rho) \quad (7)$$

Avec

$$V_{ne}(\rho) = \int V_{ext}(r)\rho(r)dr \quad (8)$$

II.2.2. Théorème secondaire de Hohenberg et Kohn :

Hohenberg et Kohn ont démontré qu'en utilisant un principe variationnel, il est possible de calculer la densité électronique à l'état fondamental. Lorsque la densité $\rho(r)$ est égale à la densité exacte de l'état fondamental $\rho_0(r)$, l'énergie totale du système atteint son minimum.

$$E(\rho) \geq E_{\rho_0} \quad (9)$$

II.2.3. Approximation de la densité locale LDA :

Dans cette approximation LDA (approximation de la densité locale), la densité est :

Les électrons sont supposés localement homogènes (uniforme) et la fonction d'échange-corrélation est :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho(r)) dv \quad (10)$$

$\epsilon_{xc}(\rho(r))$: est l'énergie d'échange - corrélation avec une densité électronique uniforme

II.2.4. Fonctionnelles GGA (Generalised Gradient Approximation) :

Il est possible d'améliorer significativement les résultats quantitatifs de LDA (Approximation de la Densité Locale) en intégrant à la fonctionnelle XC (Corrélation et Échange) L(S) DA une dépendance supplémentaire sur la première dérivée de la densité. Cette amélioration est connue sous le nom d'Approximation du Gradient Généralisé (GGA–Generalized Gradient Approximation). En incorporant cette dépendance supplémentaire, l'expression générale de la fonctionnelle devient plus complexe, ce qui permet d'obtenir des résultats plus précis sans enfreindre les principes de base de la théorie [3].

$$E_{xc}^{GGA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}[\rho(r)] f_{xc}[\rho(r), \nabla \rho(r)] dr \quad (12)$$

La GGA (Approximation du Gradient Généralisé) est une méthode semi-locale pour estimer l'énergie XC (Corrélation et Échange) qui prend en compte les variations par rapport à l'homogénéité en se concentrant principalement sur les gradients des densités de charge de spin polarisées. Contrairement à la LDA (Approximation de la Densité Locale), la GGA ne capture pas les effets non-locaux à longue portée. Cependant, elle offre généralement une meilleure précision en fournissant des résultats plus proches des valeurs expérimentales ou théoriques que LDA [3].

II.2.4.a. Hybride méta-GGA : M05-2X :

La fonction M05, fondamentalement unique parmi les groupes fonctionnels largement utilisés en chimie, fonctionne également bien non seulement dans la thermochimie des groupes centraux et dans les hauteurs de barrière de réaction radicalaire, mais également dans les interactions métal de transition-métal de transition. La fonctionnelle M05-2X présente les meilleures performances en cinétique thermochimique, en interactions non covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogène, l'empilement $\pi-\pi$, et les interactions entre énergies et bases nucléiques), ainsi qu'en énergies de dissociation par alkylation. Comme les meilleurs résultats combinés dans les énergies souterraines autres que les métaux. [4].

$$E_{xc}^{hyb} = 0.56E_X^{HF} + 0.44E_x^{DFT} + E_c^{DFT} \quad (12)$$

II.2.5. Fonctionnelle hybride corrigée à longue portée : LC- ω PBE

Cette correction à longue portée fonctionne particulièrement bien en combinaison avec la variante à courte portée de la fonction d'échange Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE).

Fait partie de la fonction d'échange Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE). Cet hybride de correction à distance, LC- ω PBE, il est très précis pour une variété de propriétés moléculaires telles que la thermochimie, la hauteur de la barrière et les propriétés moléculaires. Thermochimie, hauteurs de barrière pour les réactions chimiques, longueurs de liaison et, surtout, description des processus impliquant un transfert de charge à longue distance [5].

Un hybride à longue portée corrigé (LC) d'un DFA (Approche fonctionnelle de la densité) est défini comme suit :

$$E_{xc}^{LC-DFA} = E_x^{SR-DFA}(\omega) + E_x^{LR-HF} + E_c^{DFA} \quad (13)$$

II.3. Fonction de base

Un ensemble de base est essentiellement une description mathématique de la trajectoire d'un système, utilisée pour des calculs théoriques approximatifs ou une modélisation. Les ensembles de base ont été considérés comme un ensemble de blocs fonctionnels de base qui peuvent être empilés ou ajoutés pour obtenir les fonctionnalités dont nous avons besoin [6].

Les fonctions de base comprennent les orbitales de type Slater et les fonctions de base gaussiennes. La représentation des orbitales atomiques des bases gaussiennes est assez faible, mais simplifient considérablement les calculs d'intégrales.

II.3.1. Fonction de polarisation :

Une base de données 6-31+G(d) comprend les fonctions de diffusion du s et du p type ainsi que les fonctions de polarisation du **d** type, même si l'ensemble de base 6-31+G (d,p), les éléments du groupe principal ont des fonctions de polarisation de type **d** et les atomes **H** ont des fonctions de polarisation de type **p**.

II.4. Modèle de solvation :

II.4.1. Modèle PCM :

Dans un modèle spécial appelé modèle de continuum polarisable (PCM), les deux scientifiques *Miertus* et *Scrocco* ont utilisé des sphères pour représenter un espace appelé cavité et ont découvert que les atomes du liquide autour du soluté sont généralement un peu plus éloignés que les atomes du soluté lui-même[7].

II.4.2. Modèle C-PCM :

Barone et *Cossi* ont mis en œuvre la première des deux versions les plus récentes du PCM, appelée COSMO-PCM, il découle officiellement du modèle de calcul proposé par *Klamt* et *Schuiirman* [8].

Le modèle de solvation de type conducteur développé dans le cadre du Modèle de Continuum Polarisable (PCM) a été reformulé et nouvellement implémenté afin de calculer l'énergie, la géométrie, les fréquences harmoniques et les propriétés électroniques[9]. Il utilisant plusieurs modèles de cavités est appliqué pour calculer l'énergie libre de solvation dans un milieu aqueux pour un nombre donné de molécules organiques (30 molécules neutres, 21 anions et 19 cations)[10].

II.4.3. Modèle SMD :

Les modèles de solvation continus sont des outils économiques permettant d'étudier les effets des solvants sur la structure moléculaire, les spectres, l'énergie et les propriétés des molécules dynamiques, ainsi que les modèles implicites de solvants éliminent les difficultés de la modélisation [11].

Le model SMD "solvation model based on density" le modèle SMD basé sur les distributions de densité électronique, il peut être appliqué à tous les modèles de solvation de Born généralisés [11].

II.5. Grandeurs globales :

La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) fournit un cadre théorique puissant pour l'étude de la réactivité et de la sélectivité. Un cadre théorique puissant pour étudier la réactivité et la sélectivité. À partir des équations DFT, de nombreux concepts largement utilisés par les chimistes expérimentaux trouvent des fondements mathématiques et des solutions aux problèmes.

Les chimistes expérimentaux ont découvert les fondements mathématiques et la signification physique. En effet, des concepts tels que le potentiel électronique qui caractérise la tendance à la fuite des électrons, et la dureté des électrons, et la dureté globale[12].

II.5.1. Potentiel chimique et la dureté

Le potentiel chimique μ caractérise la tendance des électrons à s'échapper de l'équilibre et c'est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte de normalisation en DFT qui a été identifié comme le négatif de l'électronégativité[13].

Le potentiel chimique et la dureté moléculaire du système à électrons N avec l'énergie totale E et le potentiel externe $v(r)$ sont définis en DFT comme les dérivées première et seconde suivantes de l'énergie par rapport à N :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = -\chi \quad (14)$$

Et

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (15)$$

Dans les applications numériques, η et μ sont calculés à l'aide des versions approximatives qui sont basées sur l'approximation de la différence finie et le théorème de Koopman[14] :

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(IP + EA) = \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H) \quad (16)$$

Et

$$\eta \approx \frac{1}{2}(IP - EA) = (\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (17)$$

IP est le potentiel d'ionisation, EA est l'affinité électronique, "H et "L" sont les énergies de l'orbitale moléculaire la plus occupée HOMO moléculaire la plus occupée et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse LUMO, respectivement.

II.5.2. Electronégativité (χ) :

La notion d'électronégativité est précisée l'électronégativité est une notion précise. Dans la théorie de la densité fonctionnelle de Hohenberg-Kohn de l'état fondamental, l'électronégativité est le négatif de potentiel chimique (le multiplicateur de Lagrange pour la Contrainte de

normalisation)[15].

Iczkowski et Margrave ont défini l'électronégativité X d'un système d'intérêt par la formule :

$$\chi = -\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_p \quad (18)$$

II.5.3. Indice d'électrophilie ω

En termes de potentiel chimique et de dureté chimique, Parr et al[16]. ont défini un indice du pouvoir d'électrophilie global d'un système.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (19)$$

Cette quantité est appelée l'indice d'électrophilie et est considérée comme une mesure de la puissance électrophile [17].

Références

- [1] W. Kuhn, Quantisierung als Eigenwertproblem, *Ideengeschichte Der Phys.* (2016) 440–452. https://doi.org/10.1007/978-3-662-47059-6_13.
- [2] W.K. P. Hohenberg, The convolution equation of Choquet and Deny on [IN]-groups, *Inhomogeneous Electron Gas*, *Phys. Rev.* 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1007/BF01198136>.
- [3] R. Almeida, M. Benoit, M. Doublet, D. De Recherche, J. Morillo, M. Tuckerman, R. Almeida, *Étude de structure électronique et de processus dynamiques de systèmes chimiques complexes*, (2010).
- [4] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct0502763>.
- [5] O.A. Vydrov, G.E. Scuseria, Assessment of a long-range corrected hybrid functional, *J. Chem. Phys.* 125 (2006). <https://doi.org/10.1063/1.2409292>.
- [6] *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-77304-7>.
- [7] J. Tomasi, M. Persico, Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent, *Chem. Rev.* 94 (1994) 2027–2094. <https://doi.org/10.1021/cr00031a013>.
- [8] A. C, B. V, C. R., C. E, C. M, M. B, P. CS, T. J, Recent advances in the description of solvent effects with the polarizable continuum model, *Adv. Quantum Chem.* 32 (1999) 227–261.
- [9] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comput. Chem.* 24 (2003) 669–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
- [10] Y. Takano, K.N. Houk, Benchmarking the conductor-like polarizable continuum model (CPCM) for aqueous solvation free energies of neutral and ionic organic molecules, *J. Chem. Theory Comput.* 1 (2005) 70–77. <https://doi.org/10.1021/ct049977a>.
- [11] A. V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Generalized born solvation model SM12, *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2013) 609–620. <https://doi.org/10.1021/ct300900e>.
- [12] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, New dual descriptor for chemical reactivity, *J. Phys. Chem. A.* 109 (2005) 205–212. <https://doi.org/10.1021/jp046577a>.
- [13] P. Jaque, A. Toro-Labbé, Characterization of copper clusters through the use of density functional theory reactivity descriptors, *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 3208–3218. <https://doi.org/10.1063/1.1493178>.

- [14] J.-L. Calais, Density-functional theory of atoms and molecules. R.G. Parr and W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989., *Int. J. Quantum Chem.* 47 (1989) 101–101. <https://doi.org/10.1002/qua.560470107>.
- [15] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1977) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [16] R.G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [17] P.K. Chattaraj, U. Sarkar, D.R. Roy, Electrophilicity index, *Chem. Rev.* 106 (2006) 2065–2091. <https://doi.org/10.1021/cr040109f>.

Chapitre III

*Etude Structurales Et La
Réactivité De Méthoxyphenols*

Introduction :

Les antioxydants naturels ont attiré beaucoup d'attention au fil des dernières années en raison de la protection des composants cellulaires vitaux contre le stress oxydatif causé par les radicaux libres[1]. Les phénols substitués (ArOH) comptent parmi les antioxydants les plus importants, car ils transfèrent leur atome H phénolique à un radical peroxyporteur d'une chaîne (ROO•) à une vitesse beaucoup plus rapide que celle de la propagation de la chaîne[2].

Les méthoxyphénols sont des composés contenant un groupe méthoxy attaché au cycle phénolique. Le premier méthoxyphénol connu est le gaïacol, un monométhoxybenzène qui consiste en un phénol avec un substituant méthoxy en position ortho. L'eugénol (4-allyl-2-méthoxyphénol) et l'isoeugénol (2-Méthoxy-4-(prop-1-én-1-yl) phénol) (**schéma III-1**) sont des exemples de méthoxyphénols naturels utilisés dans les parfums, les détergents, les désodorisants et les produits cosmétiques[3]. Récemment, une série de six 2-méthoxyphénols (**2-MPOH**) (**schéma III.1**) a été synthétisée récemment par Shaikha.S, Alneyadi [4] et ces collaborateurs, et testée pour son activité antioxydante, en donnant des bons résultats, ce qui a conduit à une forte activité réductrice

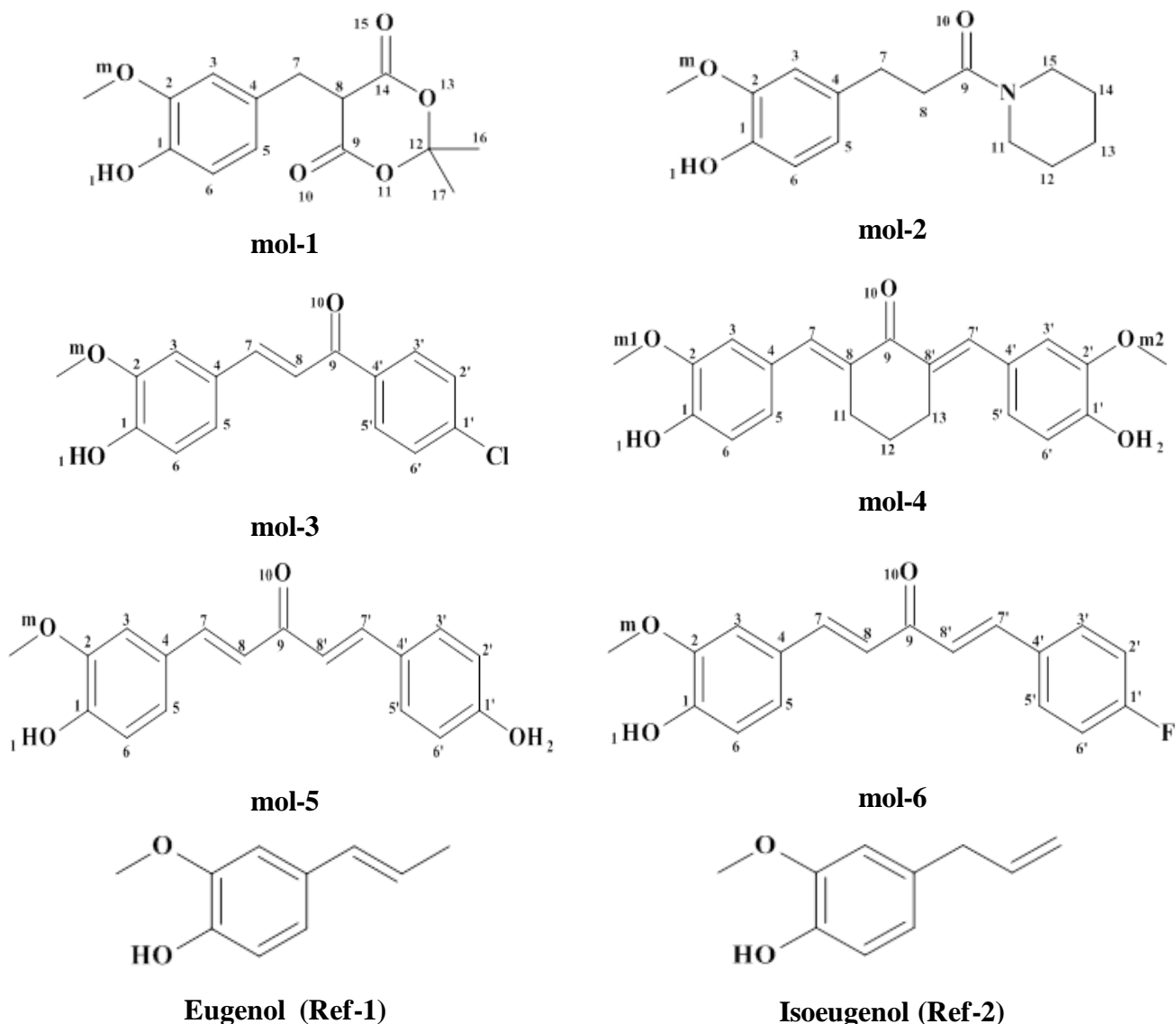


Schéma III. 1 Représentations schématiques des dérivés du 2-MPOH et des antioxydants de référence (eugénol et isoeugénol).

III.1 Détails des calculs :

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09/16[5]. La géométrie des composés : le méthoxyphénol neutre (2-MPOH), le radical (2-MPO•), le cation radical (2-MPO•+) ou l'anion (2-MPO-) a été étudiée à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).) sont liées aux fonctionnelles hybrides méta-échange M05-2X[6] et aux fonctionnelles LC- ω PBE [7–10]. Les calculs sont effectués en utilisant le jeu de base 6-31+G (d, p)[11]. La structure optimisée a été confirmée autant qu'un véritable minimum au niveau de plusieurs paramètres physiques et chimiques par l'analyse vibrationnel, au même niveau que les résultats théoriques

Des calculs illimités ont été effectués pour les systèmes à couche ouverte tels que les radicaux et les cations radicaux. Les valeurs du radical $\langle S^2 \rangle$ (2-MPO•) et du radical cationique (2-MPO•+) dans cette étude variaient de 0,76 à 0,81, et les valeurs de M05 fonctionnel-2X et LC- ω PBE variaient de 0,77 à 0,91 Entre, respectivement[12].

Pour étudier les effets environnementaux (effets des solvants), le modèle C-PCM[12] a été utilisé pour évaluer les effets des solvants polaires (eau et méthanol) et les solvants non polaires (benzène). Les structures en phase gazeuse ont été réoptimisées en présence de solvant à deux niveaux théoriques (M05-2X et LC- ω PBE). L'eugénol et l'isoeugénol ont été choisis comme molécules antioxydantes de référence.

III.2 Résultats et discussions :

III.2.1. Géométries optimisées des dérivés 2-MPOH et de leurs radicaux.

Pour comprendre le comportement de piégeage des antioxydants, il est important de comprendre en détail les propriétés structurales et électroniques des antioxydants. Les résultats des paramètres géométriques tel que les longueurs des liaisons et les angles pour les molécules mol-1-mol-6 soit de forme neutre (2-MPOH) ou radical (2-MPO•) en phase gazeuse et en présence du solvant (benzène, eau et méthanol) calculés à l'aide des fonctions M05-2X et LC- ω PBE sont présentés dans les tableaux de III.1 à III.12).

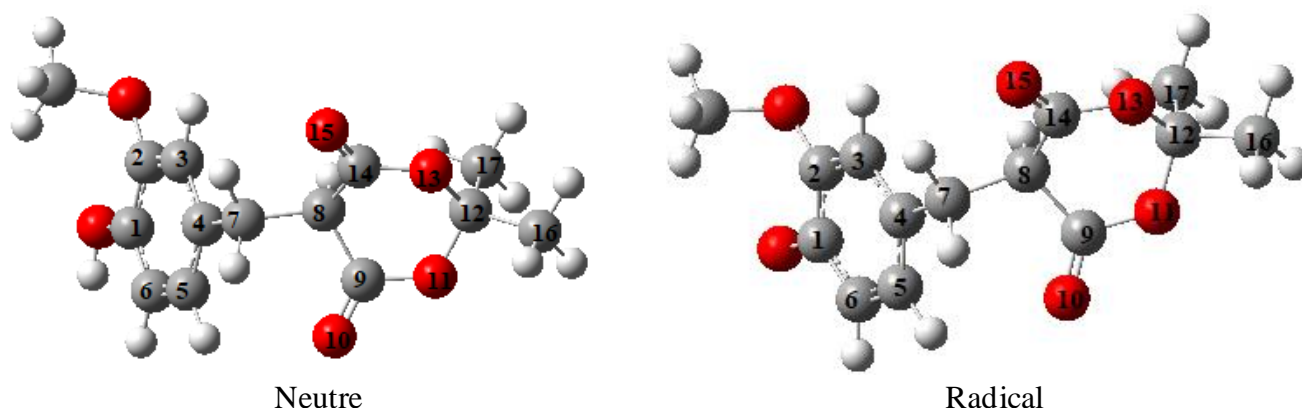


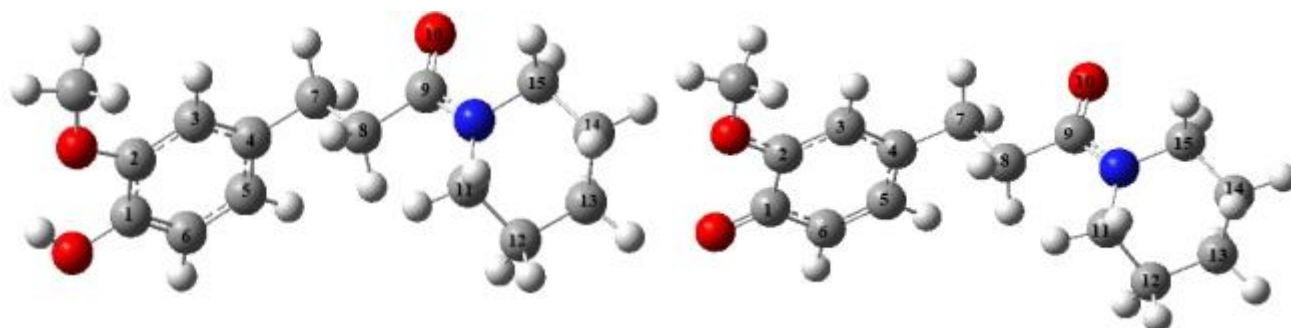
Figure III. 1 Structure optimisée de la molécule 1

Tableau III. 1 : Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (**mol-1**) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

<i>Gaz</i>				
	M05-2X		LC-ωPBE	
	2-MPOH	2-MPO\cdot	2-MPOH	2-MPO\cdot
<i>C₉=O₁₀</i>	1.198	1.198	1.199	1.199
<i>C₁₄=O₁₅</i>	1.199	1.199	1.199	1.199
<i>C₈-C₁₄</i>	1.518	1.518	1.515	1.515
<i>C₈-C₉</i>	1.521	1.522	1.517	1.519
<i>C₄-C₇</i>	1.511	1.508	1.509	1.506
<i>C₇-C₈</i>	1.535	1.537	1.530	1.532
<i>C₁₂-O₁₁</i>	1.432	1.433	1.426	1.426
<i>C₁₂-O₁₃</i>	1.432	1.432	1.425	1.426
<i>C₂-C₃</i>	1.389	1.396	1.385	1.393
<i>C₃-C₄</i>	1.394	1.422	1.394	1.386
<i>C₂-O_m</i>	1.369	1.334	1.367	1.333
<i>C₁-O</i>	1.366	1.251	1.362	1.246
<i>O-H</i>	0.961		0.962	
<i>Angles</i>				
<i>C₄C₇C₈</i>	112.03	111.97	112.79	112.85
<i>C₉C₈C₁₄</i>	110.15	110.34	110.34	110.55
<i>C₉O₁₁C₁₂</i>	121.03	121.15	121.13	121.24
<i>C₁₂O₁₃C₁₄</i>	120.85	120.92	120.98	121.04
<i>C₁O-H</i>	109.59		109.59	

Tableau III. 2 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-1) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants

	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.
C₉=O₁₀	1.201	1.201	1.202	1.202	1.204	1.204	1.205	1.204	1.204	1.204	1.205	1.204
C₁₄=O₁₅	1.201	1.201	1.202	1.201	1.204	1.204	1.204	1.204	1.204	1.204	1.204	1.204
C₈-C₁₄	1.516	1.517	1.513	1.513	1.515	1.515	1.512	1.512	1.515	1.515	1.512	1.512
C₈-C₉	1.519	1.520	1.516	1.516	1.518	1.518	1.515	1.515	1.518	1.518	1.515	1.515
C₄-C₇	1.512	1.508	1.509	1.506	1.512	1.508	1.509	1.506	1.512	1.508	1.509	1.506
C₇-C₈	1.534	1.534	1.530	1.529	1.533	1.533	1.528	1.527	1.533	1.533	1.528	1.528
C₁₂-O₁₁	1.435	1.435	1.428	1.429	1.438	1.439	1.431	1.432	1.438	1.439	1.431	1.432
C₁₂-O₁₃	1.435	1.436	1.429	1.430	1.439	1.439	1.432	1.432	1.439	1.439	1.432	1.432
C₂-C₃	1.388	1.395	1.384	1.393	1.388	1.396	1.384	1.394	1.388	1.396	1.384	1.393
C₃-C₄	1.398	1.388	1.395	1.386	1.399	1.387	1.395	1.385	1.399	1.387	1.395	1.385
C₂-O_m	1.371	1.334	1.369	1.334	1.374	1.333	1.372	1.333	1.374	1.333	1.372	1.333
C₁-O	1.365	1.253	1.361	1.248	1.364	1.255	1.360	1.250	1.364	1.255	1.360	1.250
O-H	0.962		0.963		0.963		0.964		0.963		0.964	
Angles												
C₄C₇C₈	112.42	112.53	113.11	113.28	112.86	113.10	113.76	114.02	112.84	113.08	113.73	113.73
C₉C₈C₁₄	110.04	110.47	110.25	110.61	109.85	110.33	110.10	110.59	109.85	110.33	110.10	110.59
C₉O₁₁C₁₂	121.15	121.24	121.26	121.30	121.17	121.20	121.33	121.34	121.17	121.18	121.32	121.40
C₁₂O₁₃C₁₄	120.93	120.98	121.09	121.11	121.07	121.06	121.23	121.21	121.07	121.05	121.23	121.23
C₁O-H	109.81		109.84		110.01		110.01		110.00		110.00	



Neutre

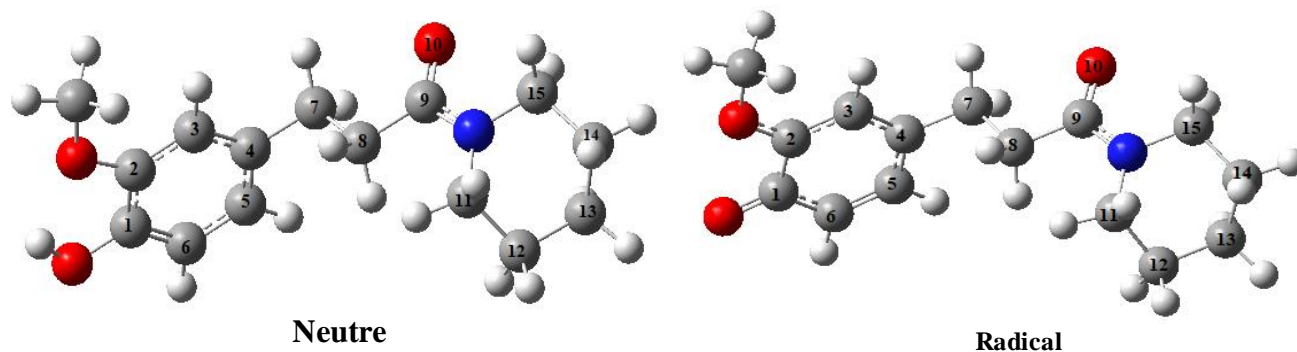
Radical

Figure III. 2 : structure optimisée de la molécule *mol-2*Tableau III. 3 : Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (**mol-2**) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

Radicaux Liaisons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot
C ₉ =O ₁₀	1.228	1.228	1.226	1.226
C ₉ -C ₈	1.523	1.525	1.519	1.521
C ₉ -N	1.358	1.356	1.359	1.357
C ₇ -C ₈	1.531	1.533	1.525	1.527
C ₄ -C ₇	1.509	1.503	1.507	1.502
C ₃ -C ₄	1.391	1.417	1.387	1.415
C ₄ -C ₅	1.402	1.402	1.399	1.400
C ₁₁ -N	1.455	1.456	1.451	1.451
C ₁₅ -N	1.465	1.466	1.459	1.460
C ₁₂ -C ₁₃	1.541	1.541	1.535	1.535
C ₁₃ -C ₁₄	1.529	1.529	1.523	1.523
C ₂ -O _m	1.370	1.334	1.367	1.333
C ₁ -O	1.361	1.243	1.357	1.239
O-H	0.965		0.966	
Angles				
C ₈ C ₉ N	117.87	117.85	118.06	118.06
C ₄ C ₇ C ₈	110.88	110.43	111.59	111.27
C ₇ C ₈ C ₉	111.47	110.80	111.92	111.35
C ₁₁ NC ₁₅	115.80	115.89	115.96	116.00

Tableau III. 4: Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-2*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

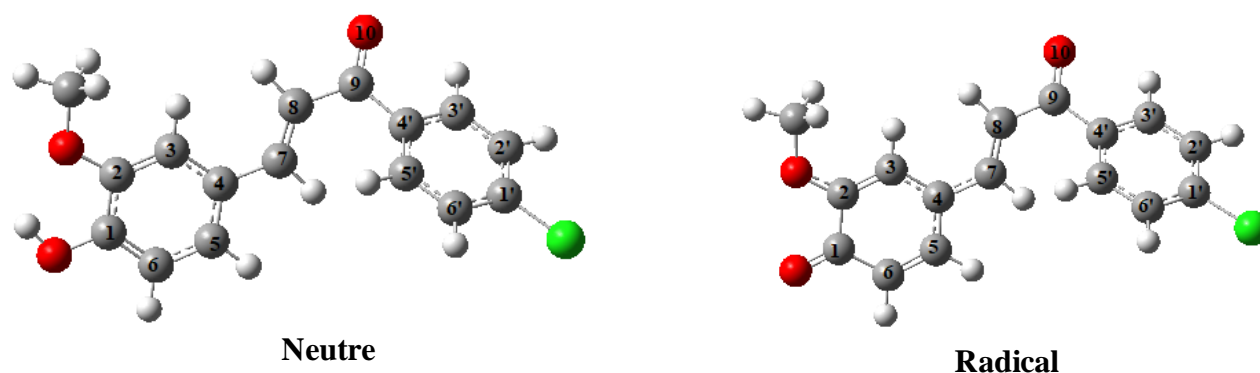
Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.
C₉=O₁₀	1.234	1.234	1.232	1.231	1.240	1.239	1.238	1.237	1.240	1.228	1.237	1.237
C₉-C₈	1.522	1.524	1.518	1.519	1.522	1.523	1.518	1.518	1.522	1.525	1.518	1.518
C₉-N	1.352	1.351	1.354	1.352	1.347	1.346	1.348	1.347	1.347	1.356	1.348	1.347
C₇-C₈	1.531	1.533	1.525	1.527	1.531	1.533	1.525	1.527	1.531	1.533	1.525	1.527
C₄-C₇	1.510	1.502	1.508	1.502	1.510	1.502	1.508	1.502	1.510	1.503	1.508	1.502
C₃-C₄	1.392	1.419	1.387	1.417	1.392	1.421	1.387	1.418	1.392	1.417	1.387	1.418
C₄-C₅	1.403	1.400	1.399	1.399	1.403	1.399	1.400	1.397	1.403	1.402	1.400	1.397
C₁₁-N	1.458	1.458	1.453	1.454	1.461	1.461	1.456	1.456	1.460	1.456	1.456	1.456
C₁₅-N	1.467	1.467	1.461	1.461	1.468	1.469	1.462	1.462	1.468	1.466	1.462	1.462
C₁₂-C₁₃	1.541	1.541	1.536	1.536	1.541	1.542	1.536	1.536	1.542	1.541	1.536	1.536
C₁₃-C₁₄	1.529	1.529	1.523	1.523	1.528	1.529	1.523	1.523	1.529	1.529	1.523	1.523
C₂-O_m	1.368	1.334	1.364	1.333	1.365	1.334	1.362	1.333	1.365	1.334	1.362	1.333
C₁-O	1.363	1.246	1.360	1.242	1.365	1.251	1.362	1.246	1.365	1.243	1.362	1.246
O-H	0.966		0.967		0.967		0.968		0.967		0.968	
Angles												
C₈C₉N	117.97	117.89	118.14	118.11	118.05	117.94	118.22	118.19	118.03	117.85	118.21	118.18
C₄C₇C₈	110.87	110.33	111.56	111.17	110.91	110.19	111.58	111.04	110.87	110.43	111.57	111.04
C₇C₈C₉	111.77	111.06	112.24	111.63	112.10	111.31	112.57	111.88	112.12	110.80	112.55	111.87
C₁₁NC₁₅	115.72	115.74	115.86	115.90	115.55	115.58	115.76	115.81	115.59	115.89	115.76	115.78
C₁₂C₁₃C₁₄	110.17	110.16	110.46	110.47	110.17	110.16	110.50	110.49	110.16	110.14	110.50	110.48
C₁O-H	108.18		107.98		108.24		108.03		108.27		108.02	

Figure III. 2 : structure optimisée de la molécule *mol-2*Tableau III. 3 : Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-2*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

Radicaux Liaisons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot
$C_9=O_{10}$	1.228	1.228	1.226	1.226
C_9-C_8	1.523	1.525	1.519	1.521
C_9-N	1.358	1.356	1.359	1.357
C_7-C_8	1.531	1.533	1.525	1.527
C_4-C_7	1.509	1.503	1.507	1.502
C_3-C_4	1.391	1.417	1.387	1.415
C_4-C_5	1.402	1.402	1.399	1.400
$C_{11}-N$	1.455	1.456	1.451	1.451
$C_{15}-N$	1.465	1.466	1.459	1.460
$C_{12}-C_{13}$	1.541	1.541	1.535	1.535
$C_{13}-C_{14}$	1.529	1.529	1.523	1.523
C_2-O_m	1.370	1.334	1.367	1.333
C_1-O	1.361	1.243	1.357	1.239
$O-H$	0.965		0.966	
Angles				
C_8C_9N	117.87	117.85	118.06	118.06
$C_4C_7C_8$	110.88	110.43	111.59	111.27
$C_7C_8C_9$	111.47	110.80	111.92	111.35
$C_{11}NC_{15}$	115.80	115.89	115.96	116.00

Tableau III. 4: Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-2*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

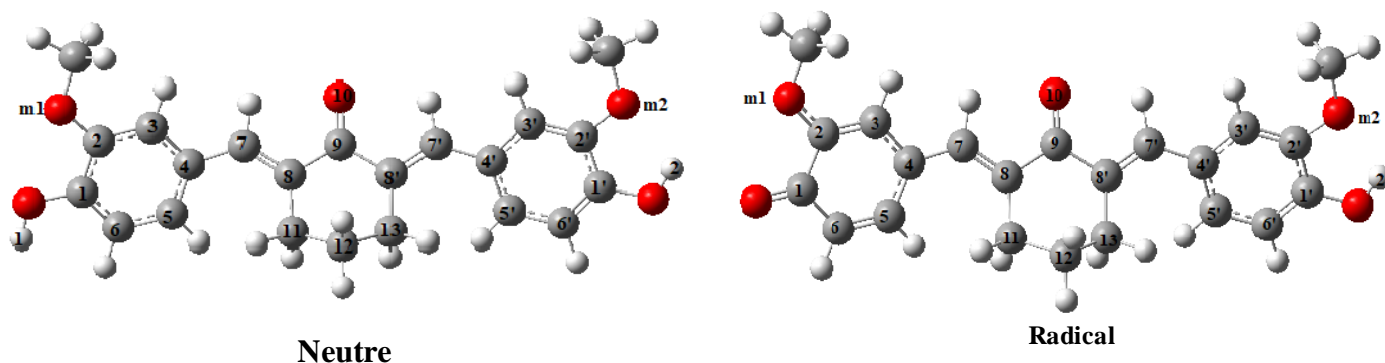
Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.
C₉=O₁₀	1.234	1.234	1.232	1.231	1.240	1.239	1.238	1.237	1.240	1.228	1.237	1.237
C₉-C₈	1.522	1.524	1.518	1.519	1.522	1.523	1.518	1.518	1.522	1.525	1.518	1.518
C₉-N	1.352	1.351	1.354	1.352	1.347	1.346	1.348	1.347	1.347	1.356	1.348	1.347
C₇-C₈	1.531	1.533	1.525	1.527	1.531	1.533	1.525	1.527	1.531	1.533	1.525	1.527
C₄-C₇	1.510	1.502	1.508	1.502	1.510	1.502	1.508	1.502	1.510	1.503	1.508	1.502
C₃-C₄	1.392	1.419	1.387	1.417	1.392	1.421	1.387	1.418	1.392	1.417	1.387	1.418
C₄-C₅	1.403	1.400	1.399	1.399	1.403	1.399	1.400	1.397	1.403	1.402	1.400	1.397
C₁₁-N	1.458	1.458	1.453	1.454	1.461	1.461	1.456	1.456	1.460	1.456	1.456	1.456
C₁₅-N	1.467	1.467	1.461	1.461	1.468	1.469	1.462	1.462	1.468	1.466	1.462	1.462
C₁₂-C₁₃	1.541	1.541	1.536	1.536	1.541	1.542	1.536	1.536	1.542	1.541	1.536	1.536
C₁₃-C₁₄	1.529	1.529	1.523	1.523	1.528	1.529	1.523	1.523	1.529	1.529	1.523	1.523
C₂-Om	1.368	1.334	1.364	1.333	1.365	1.334	1.362	1.333	1.365	1.334	1.362	1.333
C₁-O	1.363	1.246	1.360	1.242	1.365	1.251	1.362	1.246	1.365	1.243	1.362	1.246
O-H	0.966		0.967		0.967		0.968		0.967		0.968	
Angles												
C₈C₉N	117.97	117.89	118.14	118.11	118.05	117.94	118.22	118.19	118.03	117.85	118.21	118.18
C₄C₇C₈	110.87	110.33	111.56	111.17	110.91	110.19	111.58	111.04	110.87	110.43	111.57	111.04
C₇C₈C₉	111.77	111.06	112.24	111.63	112.10	111.31	112.57	111.88	112.12	110.80	112.55	111.87
C₁₁NC₁₅	115.72	115.74	115.86	115.90	115.55	115.58	115.76	115.81	115.59	115.89	115.76	115.78
C₁₂C₁₃C₁₄	110.17	110.16	110.46	110.47	110.17	110.16	110.50	110.49	110.16	110.14	110.50	110.48
C₁O-H	108.18		107.98		108.24		108.03		108.27		108.02	

Figure III. 3 : structure optimisée de la molécule *mol-3*Tableau III. 5 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-3*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

Radicaux Liaisons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·
$C_9=O_{10}$	1.222	1.222	1.219	1.219
C_9-C_8	1.477	1.479	1.479	1.480
$C_9-C_{4'}$	1.499	1.496	1.499	1.496
C_7-C_8	1.344	1.353	1.337	1.349
C_2-C_3	1.381	1.376	1.377	1.373
C_3-C_4	1.408	1.415	1.404	1.411
$C_{2'}-C_{3'}$	1.388	1.388	1.384	1.384
$C_{3'}-C_{4'}$	1.397	1.398	1.392	1.393
C_2-O_m	1.366	1.332	1.364	1.332
C_1-O	1.353	1.233	1.350	1.230
$C_1'-Cl$	1.742	1.740	1.729	1.728
$O-H_1$	0.966		0.968	
Angles				
$C_4'C_9C_8$	120.62	120.75	120.76	120.94
$C_7C_8C_9$	124.02	123.99	124.33	124.42
$C_4C_7C_8$	126.93	126.42	127.26	126.72
$C_1'C_2'Cl$	119.28	119.30	119.46	119.47
C_1OH_1	108.37		108.14	

Tableau III. 6 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-3*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants

Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·
C₉=O₁₀	1.226	1.225	1.222	1.222	1.229	1.227	1.226	1.225	1.229	1.227	1.226	1.224
C₉-C₈	1.473	1.478	1.476	1.479	1.469	1.476	1.471	1.476	1.469	1.476	1.472	1.476
C₉-C₄'	1.498	1.495	1.498	1.496	1.497	1.494	1.497	1.494	1.497	1.494	1.497	1.494
C₇-C₈	1.346	1.352	1.338	1.346	1.347	1.353	1.339	1.349	1.347	1.353	1.339	1.349
C₂-C₃	1.382	1.377	1.380	1.384	1.382	1.377	1.378	1.374	1.382	1.377	1.378	1.374
C₃-C₄	1.409	1.413	1.399	1.398	1.410	1.412	1.405	1.411	1.410	1.412	1.405	1.411
C₂'-C₃'	1.389	1.388	1.384	1.384	1.389	1.389	1.384	1.385	1.389	1.389	1.384	1.384
C₃'-C₄'	1.397	1.398	1.393	1.393	1.398	1.398	1.393	1.393	1.398	1.398	1.393	1.393
C₂-O_m	1.363	1.332	1.367	1.334	1.361	1.332	1.359	1.332	1.361	1.332	1.359	1.332
C₁-O	1.354	1.237	1.355	1.241	1.355	1.242	1.353	1.238	1.355	1.242	1.353	1.238
C₁'-Cl	1.744	1.742	1.731	1.730	1.745	1.744	1.732	1.732	1.745	1.744	1.732	1.732
O-H₁	0.967		0.964		0.968		0.969		0.968		0.969	
Angles												
C₄'C₉C₈	120.54	120.78	120.74	120.89	120.75	120.20	120.89	120.97	120.75	120.81	120.89	120.97
C₇C₈C₉	123.53	123.74	123.91	123.98	123.57	123.47	123.87	123.87	123.58	123.48	123.89	123.88
C₄C₇C₈	126.81	126.21	126.99	126.44	126.74	125.99	127.11	126.33	126.74	125.99	127.11	126.34
C₁'C₂'Cl	119.11	119.20	119.37	119.37	119.11	119.10	119.29	119.29	119.11	119.10	119.30	119.29
C₁OH₁	108.49		110.16		108.61		108.33		108.59		108.32	

Figure III. 4 : structure optimisée de la molécule *mol-4*Tableau III. 7 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-4*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

Radicaux Liaisons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot
$C_9=O_{10}$	1.224	1.225	1.222	1.222
C_8-C_9	1.501	1.504	1.502	1.498
C_8-C_9'	1.501	1.497	1.502	1.498
C_7-C_8	1.347	1.356	1.340	1.353
C_7-C_8'	1.347	1.344	1.341	1.341
C_4-C_7	1.466	1.447	1.469	1.448
C_4-C_7'	1.466	1.463	1.341	1.469
$C_{11}-C_{12}$	1.526	1.526	1.521	1.521
$C_{12}-C_{13}$	1.526	1.525	1.521	1.520
C_1-C_2	1.408	1.475	1.407	1.474
C_2-C_3	1.386	1.378	1.382	1.374
C_1-C_2'	1.405	1.405	1.402	1.403
C_2-C_3'	1.383	1.383	1.379	1.379
C_1-O_1	1.359	1.235	1.357	1.232
C_1-O_2	1.356	1.354	1.353	1.352
C_2-O_{m1}	1.355	1.334	1.353	1.333
C_2-O_{m2}	1.368	1.367	1.365	1.364
O_1-H	0.961		0.962	
O_2-H	0.965		0.967	
<i>Angles</i>				
$C_8C_9C_8'$	118.47	118.55	118.74	118.84
$C_{11}C_{12}C_{13}$	109.82	109.98	110.15	110.32
$C_4C_7C_8$	128.67	129.77	128.64	130.29
$C_4C_7C_8'$	128.85	129.20	128.79	128.75
C_1O_1H	109.55		109.46	
C_1O_2H	108.26		107.99	

Tableau III. 8 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-4*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants

Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot
C₉=O₁₀	1.228	1.228	1.224	1.225	1.232	1.230	1.227	1.227	1.231	1.231	1.227	1.227
C₈-C₉	1.500	1.505	1.500	1.497	1.498	1.504	1.499	1.504	1.498	1.505	1.499	1.504
C_{8'}-C₉	1.500	1.496	1.500	1.504	1.498	1.494	1.499	1.496	1.498	1.494	1.499	1.496
C₇-C₈	1.348	1.357	1.341	1.353	1.350	1.357	1.342	1.353	1.350	1.357	1.342	1.353
C_{7'}-C_{8'}	1.349	1.350	1.341	1.342	1.350	1.351	1.342	1.343	1.350	1.351	1.342	1.343
C₄-C₇	1.466	1.448	1.470	1.469	1.465	1.448	1.470	1.450	1.465	1.448	1.470	1.450
C_{4'}-C_{7'}	1.465	1.463	1.470	1.469	1.465	1.464	1.470	1.469	1.465	1.464	1.470	1.469
C₁₁-C₁₂	1.525	1.526	1.521	1.520	1.525	1.526	1.520	1.521	1.525	1.526	1.520	1.521
C₁₂-C₁₃	1.525	1.525	1.521	1.521	1.525	1.525	1.520	1.520	1.525	1.525	1.520	1.520
C₁-C₂	1.408	1.474	1.407	1.472	1.408	1.473	1.406	1.474	1.408	1.473	1.406	1.470
C₂-C₃	1.387	1.379	1.382	1.375	1.387	1.379	1.383	1.370	1.387	1.379	1.383	1.376
C_{1'}-C_{2'}	1.406	1.406	1.403	1.404	1.406	1.407	1.404	1.404	1.406	1.407	1.404	1.404
C_{2'}-C_{3'}	1.384	1.384	1.379	1.379	1.384	1.384	1.380	1.380	1.384	1.384	1.380	1.380
C₁-O₁	1.360	1.240	1.357	1.236	1.360	1.244	1.358	1.240	1.360	1.244	1.358	1.240
C₁-O₂	1.357	1.356	1.355	1.354	1.358	1.358	1.356	1.356	1.358	1.358	1.356	1.356
C₂-O_{m1}	1.356	1.334	1.354	1.334	1.358	1.334	1.356	1.334	1.358	1.334	1.356	1.334
C₂-O_{m2}	1.365	1.365	1.362	1.362	1.362	1.362	1.360	1.360	1.362	1.363	1.360	1.360
O₁-H	0.962		0.963		0.964		0.964		0.964		0.964	
O₂-H	0.966		0.968		0.967		0.969		0.967		0.969	
Angles												
C₈C₉C_{8'}	118.54	118.60	118.81	118.91	118.62	118.66	118.89	119.00	118.61	118.66	118.88	118.99
C₁₁C₁₂C₁₃	109.79	109.91	110.11	110.28	109.76	109.86	110.09	110.27	109.76	109.86	110.09	110.27
C₄C₇C₈	128.80	129.55	128.69	130.04	128.86	129.21	128.76	129.78	128.85	129.32	128.76	129.79
C_{4'}C_{7'}C_{8'}	128.92	129.20	128.80	128.77	128.94	129.14	128.76	128.71	128.95	129.15	128.76	128.71
C₁O₁H	109.75		109.66		109.89		109.78		109.89		109.78	
C₁O₂H	108.42		108.13		108.52		108.21		108.51		108.20	

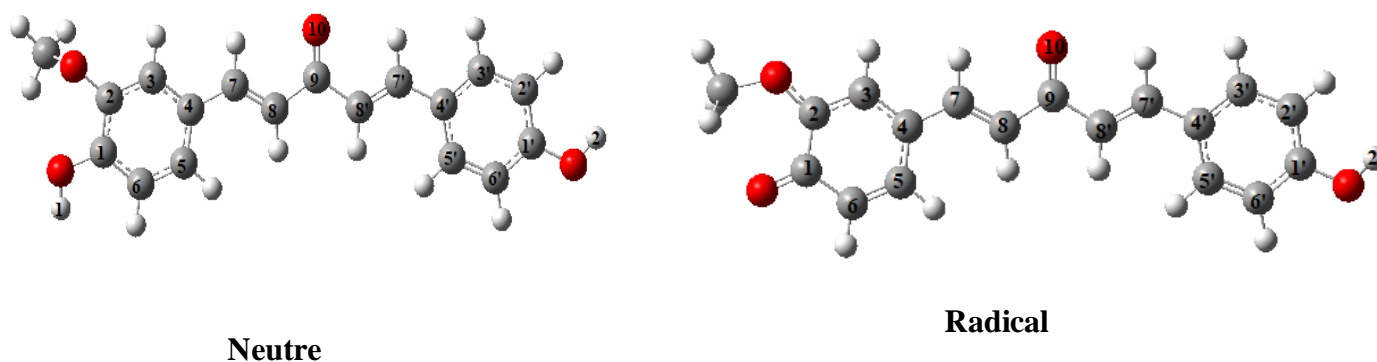


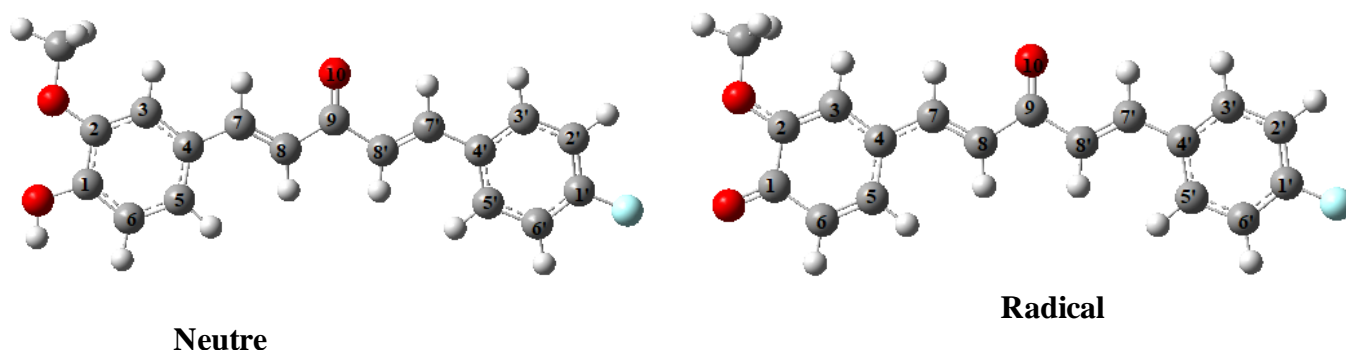
Figure III. 5 : structure optimisée de la molécule mol-5

Tableau III. 9 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-5*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE

Radicaux Liaisons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO \cdot	2-MPOH	2-MPO \cdot
$C_9=O_{10}$	1.225	1.225	1.222	1.222
C_8-C_9	1.482	1.485	1.483	1.485
$C_8'-C_9$	1.482	1.478	1.483	1.480
C_7-C_8	1.342	1.348	1.336	1.348
$C_7'-C_8'$	1.343	1.344	1.336	1.344
C_4-C_7	1.462	1.448	1.466	1.450
$C_4'-C_7'$	1.461	1.460	1.465	1.464
C_1-C_2	1.401	1.468	1.398	1.466
C_2-C_3	1.386	1.390	1.383	1.387
$C_1'-C_2'$	1.392	1.393	1.389	1.389
$C_2'-C_3'$	1.390	1.389	1.386	1.386
C_2-O_m	1.367	1.333	1.365	1.334
$C_1'-O_2$	1.361	1.359	1.358	1.357
O_1-H	0.961		0.962	
O_2-H	0.961		0.962	
Angles				
$C_8C_9C_8'$	115.93	116.02	116.36	116.50
$C_7C_8C_9$	119.91	119.79	120.25	120.17
$C_4'C_7'C_8'$	127.79	127.82	127.98	128.01
C_1O_1H	109.93		109.89	
$C_1'O_2H$	110.27		110.21	

Tableau III. 10 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (mol-5) avec les fonctionnelles M05-2X et LC-wPBE en présence de solvants

Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC-wPBE		M05-2X		LC-wPBE		M05-2X		LC-wPBE	
	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.
C ₉ =O ₁₀	1.229	1.229	1.226	1.225	1.234	1.232	1.229	1.228	1.233	1.232	1.229	1.228
C ₈ -C ₉	1.479	1.483	1.481	1.484	1.477	1.482	1.479	1.483	1.477	1.482	1.479	1.483
C ₈ '-C ₉	1.480	1.476	1.480	1.478	1.476	1.472	1.478	1.475	1.476	1.473	1.478	1.475
C ₇ -C ₈	1.343	1.349	1.337	1.344	1.345	1.349	1.338	1.345	1.345	1.349	1.338	1.345
C ₇ '-C ₈ '	1.344	1.345	1.337	1.338	1.346	1.347	1.338	1.339	1.346	1.347	1.338	1.339
C ₄ -C ₇	1.462	1.449	1.466	1.450	1.461	1.449	1.465	1.450	1.461	1.449	1.465	1.450
C ₄ '-C ₇ '	1.460	1.459	1.464	1.463	1.459	1.458	1.464	1.463	1.459	1.458	1.464	1.463
C ₁ -C ₂	1.401	1.468	1.398	1.466	1.402	1.468	1.398	1.465	1.402	1.468	1.398	1.465
C ₂ -C ₃	1.386	1.390	1.383	1.388	1.386	1.391	1.383	1.388	1.386	1.391	1.383	1.388
C ₁ '-C ₂ '	1.393	1.394	1.389	1.390	1.394	1.394	1.390	1.390	1.394	1.394	1.390	1.390
C ₂ '-C ₃ '	1.390	1.389	1.386	1.386	1.389	1.389	1.386	1.386	1.389	1.389	1.386	1.386
C ₂ -O _m	1.369	1.333	1.368	1.333	1.372	1.333	1.370	1.333	1.371	1.333	1.370	1.333
C ₁ -O ₁	1.359	1.246	1.356	1.242	1.357	1.248	1.354	1.243	1.357	1.248	1.354	1.243
C ₂ '-O ₂	1.360	1.359	1.357	1.356	1.359	1.358	1.356	1.356	1.359	1.358	1.357	1.356
O ₁ -H	0.963		0.963		0.964		0.965		0.964		0.965	
O ₂ -H	0.963		0.963		0.964		0.965		0.964		0.965	
Angles												
C ₈ C ₉ C ₈ '	115.71	115.83	116.17	116.29	115.55	115.63	115.99	116.08	115.55	115.64	116.00	116.09
C ₇ C ₈ C ₉	120.21	120.03	120.51	120.41	120.49	120.29	120.78	120.67	120.48	120.28	120.77	120.65
C ₄ 'C ₇ 'C ₈ '	127.62	127.68	127.78	127.81	127.47	127.55	127.61	127.62	127.48	127.56	127.62	127.63
C ₁ O ₁ H	110.15		110.10		110.32		110.26		110.31		110.25	
C ₁ 'O ₂ H	110.46		110.39		110.62		110.54		110.61		110.53	

Figure III. 6 : structure optimisée de la molécule *mol-6*Tableau III. 11 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-6*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PB

Radicaux Liasons	Gaz			
	M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO·	2-MPOH	2-MPO·
$C_9=O_{10}$	1.225	1.225	1.222	1.222
C_8-C_9	1.480	1.482	1.481	1.482
$C_{8'}-C_9$	1.485	1.481	1.485	1.482
C_7-C_8	1.343	1.352	1.336	1.348
$C_{7'}-C_{8'}$	1.341	1.342	1.334	1.335
C_6-C_7	1.461	1.442	1.465	1.443
$C_{6'}-C_{7'}$	1.465	1.463	1.468	1.467
C_1-C_2	1.407	1.477	1.405	1.475
C_2-C_3	1.387	1.379	1.383	1.375
$C_{1'}-C_{2'}$	1.383	1.383	1.380	1.380
$C_{2'}-C_{3'}$	1.391	1.390	1.386	1.386
C_2-O_m	1.354	1.332	1.352	1.332
$C_{1'}-F$	1.350	1.349	1.348	1.347
O_1-H_1	0.961		0.962	
Angles				
$C_8C_9C_{8'}$	115.90	116.00	116.45	116.63
$C_4C_7C_8$	127.53	127.06	128.00	127.44
$C_4'C_7'C_{8'}$	127.51	127.51	127.89	127.91
$C_2O_mC_m$	117.34	118.15	117.81	118.41
$C_2'C_1'F$	118.84	118.83	118.94	118.93
$C_1O_1H_1$	109.66		109.62	

Tableau III. 12 Longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) pour la molécule (*mol-6*) avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE en présence de solvants

Radicaux Liaisons	Benzène				Eau				Méthanol			
	M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE		M05-2X		LC- ω PBE	
	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.	2-MPOH	2-MPO.
C ₉ =O ₁₀	1.229	1.228	1.225	1.225	1.233	1.231	1.228	1.227	1.232	1.231	1.228	1.227
C ₈ -C ₉	1.478	1.481	1.480	1.482	1.475	1.480	1.478	1.481	1.475	1.480	1.478	1.481
C ₈ '-C ₉	1.482	1.479	1.484	1.480	1.480	1.476	1.481	1.478	1.480	1.476	1.482	1.479
C ₇ -C ₈	1.344	1.352	1.337	1.348	1.346	1.352	1.338	1.348	1.346	1.352	1.338	1.348
C ₇ '-C ₈ '	1.342	1.343	1.335	1.336	1.343	1.344	1.336	1.337	1.343	1.344	1.336	1.337
C ₆ -C ₇	1.461	1.443	1.465	1.444	1.461	1.444	1.465	1.445	1.461	1.444	1.465	1.337
C ₆ '-C ₇ '	1.465	1.463	1.468	1.467	1.464	1.463	1.468	1.467	1.464	1.463	1.468	1.467
C ₁ -C ₂	1.407	1.475	1.405	1.473	1.407	1.474	1.405	1.471	1.407	1.474	1.405	1.471
C ₂ -C ₃	1.388	1.380	1.383	1.376	1.388	1.381	1.383	1.377	1.388	1.381	1.383	1.377
C ₁ '-C ₂ '	1.383	1.383	1.380	1.380	1.383	1.383	1.380	1.380	1.383	1.383	1.380	1.380
C ₂ '-C ₃ '	1.391	1.391	1.387	1.386	1.391	1.391	1.387	1.387	1.391	1.391	1.387	1.387
C ₂ -O _m	1.356	1.331	1.354	1.380	1.357	1.332	1.355	1.332	1.357	1.332	1.355	1.332
C ₁ -F	1.353	1.352	1.351	1.350	1.355	1.354	1.353	1.353	1.355	1.354	1.353	1.353
O ₁ -H ₁	0.963		0.963		0.964		0.964		0.964		0.964	
Angles												
C ₈ C ₉ C ₈ '	115.74	115.84	116.32	116.47	115.58	115.66	116.18	116.31	115.59	115.67	116.18	116.32
C ₄ C ₇ C ₈	127.41	126.79	127.86	127.22	127.26	126.46	127.71	126.96	127.28	126.48	127.72	126.98
C ₄ 'C ₇ 'C ₈ '	127.36	127.35	127.74	127.74	127.23	127.17	127.60	127.58	127.23	127.17	127.61	126.98
C ₂ O _m C _m	117.31	118.17	117.77	118.42	117.27	118.14	117.72	118.40	117.27	118.14	117.72	118.40
C ₂ 'C ₁ 'F	118.73	118.72	118.84	118.82	118.61	118.60	118.74	118.73	118.62	118.61	118.74	118.73
C ₁ O ₁ H ₁	109.87		109.80		110.00		109.90		110.00		109.90	

C'est avéré que les résultats obtenus au niveau des valeurs calculées pour les longueurs de liaisons C-C et C-O, C-N, C-H qu'on a réalisé sur les molécules *mol-1 mol-2, mol-3, mol-4, mol-5, mol-6*, dans la phase gazeuse ainsi qu'en présence des solvants : Benzène, Méthanol, eau sont en accord avec la littérature[13] , bien que les valeurs des longueurs de liaisons sont un peu plus élevé dans les solvants plus que dans la phase gazeuse et ceci est dû probablement aux nombre d'interactions plus élevés dans les solvants plus que dans la phase gazeuse. On peut citer à titre d'exemple les longueurs des liaisons $C_9=O_{10}$, $C_{14}=O_{15}$ C_3-C_4 dans la molécule *mol-1* qui vaut respectivement dans le gaz 1.198 \AA , 1.199 \AA , 1.394 \AA et dans le benzène 1.201 \AA , 1.201 \AA , 1.398 \AA et dans le méthanol et l'eau 1.204 \AA respectivement selon la fonctionnelle *M05-2X*. Comparativement à la littérature : 1.22 \AA ($C=O$), et 1.39 \AA ($C=C$) pour les cycles aromatiques, les valeurs sont proches.[13]

Dans la molécule *mol-2* on peut citer également les valeurs des longueurs de liaisons $C_9=O_{10}$ 1.228 \AA dans le gaz et 1.234 \AA dans le benzène et 1.240 \AA dans l'eau et le méthanol et la longueur de la liaison C_7-C_8 est $1,53 \text{ \AA}$ dans le milieu gazeux ou en présence des solvants ce qui est en accord avec la littérature [14].

Les valeurs des calculs en utilisant les deux fonctionnels au niveaux des angles des atomes de carbones et des oxygènes de la molécules *mol-1* sont en accord avec la littérature et la théorie de VSEPR, on peut citer à titre d'exemples les carbones C_4 , C_9 qui sont d'hybridation sp^2 et de géométrie AX_3 selon la théorie de VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion) leurs angles doivent avoir 120° et les valeurs calculés sont de l'ordre de $119,9^\circ$ et par contre pour l'oxygène C_1-O-H l'angle est $109,9^\circ$ théorique et calculée.

Même remarque observée pour les autres molécules (*mol-2, mol3, mol-4, mol-5, mol-6*) au niveau de l'accord des résultats de nos calculs avec la littérature, que ce soit du côté des longueurs des liaisons ou des valeurs des angles formés entre les atomes dans leurs géométries selon la théorie de VSEPR.

C'est avéré que les résultats obtenus au niveau des valeurs calculées pour les longueurs de liaisons C-C et C-O, C-N, C-H qu'on a réalisé sur les molécules *mol-1 mol-2, mol-3, mol-4, mol-5, mol-6*, dans la phase gazeuse ainsi qu'en présence des solvants : Benzène, Méthanol, eau sont en accord avec la littérature (ref1, ref2), bien que les valeurs des longueurs de liaisons sont un peu plus élevé dans les solvants plus que dans la phase gazeuse et ceci est dû probablement aux nombre d'interactions plus élevés dans les solvants plus que dans la phase gazeuse. On peut citer à titre d'exemple les longueurs des liaisons $C_9=O_{10}$, $C_{14}=O_{15}$ C_3-C_4 dans

la molécule *mol-1* qui vaut respectivement dans le gaz 1.198 Å°, 1.199 Å°, 1.394 Å° et dans le benzène 1.201 Å°, 1.201 Å° 1.398 Å° et dans le méthanol et l'eau 1.204 Å° respectivement selon la fonctionnelle M05-2X. Comparativement à la littérature : 1.22 Å° (C=O), et 1,39 Å° (C=C) pour les cycles aromatiques, les valeurs sont proches.[13]

Dans la molécule *mol-2* on peut citer également les valeurs des longueurs de liaisons C₉=O₁₀ 1.228 Å° dans le gaz et 1.234 Å° dans le benzène et 1.240 Å° dans l'eau et le méthanol et la longueur de la liaison C₇-C₈ est 1,53 Å° dans le milieu gazeux ou en présence des solvants ce qui est en accord avec la littérature [14].

Les valeurs des calculs en utilisant les deux fonctionnels au niveaux des angles des atomes de carbones et des oxygènes de la molécules *mol-1* sont en accord avec la littérature et la théorie de VSEPR, on peut citer à titre d'exemples les carbones C₄, C₉ qui sont d'hybridation sp² et de géométrie AX₃ selon la théorie de VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion) leurs angles doivent avoir 120° et les valeurs calculés sont de l'ordre de 119,9° et par contre pour l'oxygène C₁-O-H l'angle est 109,9° théorique et calculée.

Même remarque observée pour les autres molécules (*mol-2*, *mol3*, *mol-4*, *mol-5*, *mol-6*) au niveau de l'accord des résultats de nos calculs avec la littérature, que ce soit du côté des longueurs des liaisons ou des valeurs des angles formés entre les atomes dans leurs géométries selon la théorie de VSEPR.

Concernant les composés (*mol-4 et mol-5*) qui possèdent deux groupements OH, nous montrent uniquement le radical le plus stable. Cependant les descripteurs sont rapportés pour les deux cas (Tableaux III.7 et III.10).

Les énergies des deux composés *mol-4*, *mol-5* et leurs radicaux en phase gazeuse et en présence des solvants polaires et non polaires sont rapportés dans le tableau III.13. L'ordre de stabilité des deux radicaux du composé *mol-4*, en phase gazeuse et en phase de solvants était le suivant : radical 1-OH > radical 2-OH. Le radical 1-OH est le plus stable plus que celui du 2-OH, avec les différences énergétiques suivantes : 4.8, 3.6, 2.5, 2.6 kcal/mol, calculées en utilisant les deux fonctionnelles en gaz ou dans les solvants : benzène, eau et méthanol respectivement.

Tableau III. 13 : Énergies électroniques pour les molécules neutres et les radicaux en phase gazeuse et en phase solvant en unité atomique

	<i>mol-4</i>		<i>mol-5</i>	
	M05-2X	LC-ωPBE	M05-2X	LC-ωPBE
<i>Gaz</i>				
2-MPOH	-1227.194630	-1226.490787	-996.041922	-995.451015
1-OH radical	-1226.569386	-1225.866144	-995.418751	-994.828627
2-OH radical	-1226.561580	-1225.858379	-995.410294	-994.820427
<i>Benzene</i>				
2-MPOH	-1227.207443	-1226.502808	-996.054849	-995.463182
1-OH radical	-1226.582453	-1225.878337	-995.429959	-994.839052
2-OH radical	-1226.576576	-1225.872492	-995.423066	-994.832368
<i>Water</i>				
2-MPOH	-1227.218828	-1226.513558	-996.066769	-995.474244
1-OH radical	-1226.594603	-1225.889637	-995.439963	-994.848332
2-OH radical	-1226.590531	-1225.885637	-995.435018	-994.843473
<i>Methanol</i>				
2-MPOH	-1227.218316	-1226.513074	-996.066221	-995.473741
1-OH radical	-1226.594045	-1225.889119	-995.439527	-994.847912
2-OH radical	-1226.589889	-1225.885033	-995.434461	-994.842959

L'ordre de stabilité des deux radicaux en phase gazeuse et en présence des solvants est le suivant : radical 1-OH > radical 2-OH. Le radical 1-OH est relativement plus stable que le radical 2-OH avec une différence d'énergie dans les environs de : 5.3, 4.2, 3.1, 3.2 kcal.mol⁻¹. Ces différences énergétiques sont calculées par les deux fonctionnels dans la phase gazeuse et dans le benzène, eau et méthanol respectivement.

D'après nos recherches, et à notre connaissance, aucune donnée théorique et expérimentale n'est disponible pour ces six molécules sujet de notre étude. Par contre, les résultats qu'on a trouvés sur ces composés, sont en accord généralement avec les données expérimentales et théoriques des dérivés de méthoxyphénols.[15–20]

III.2.2. Potentiel électrostatique moléculaire :

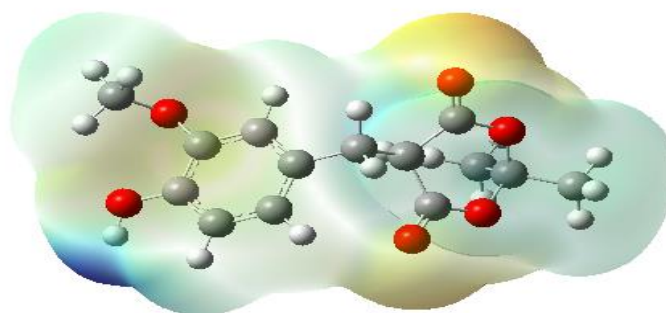
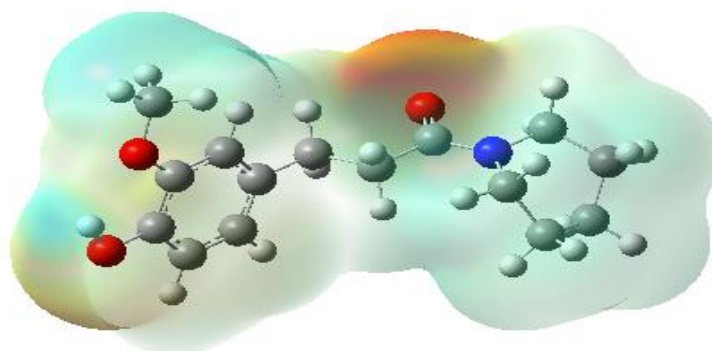
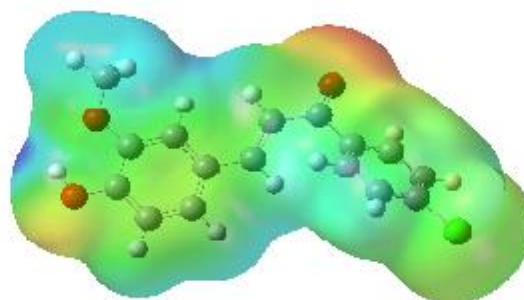
La Méthode d'Électrostatique Moléculaire (MEP) a été utilisée depuis de nombreuses années en chimie quantique pour examiner les liens entre les structures moléculaires et leurs activités, comme indiqué dans la littérature[21,22]. Cette approche permet de visualiser les potentiels électrostatiques positifs, négatifs et neutres sous forme d'une surface tridimensionnelle MEP. Ces données permettent d'identifier les sites actifs pour des interactions nucléophiles ou électrophiles, ainsi que comprendre comment ils sont reliés à la structure de la molécule.

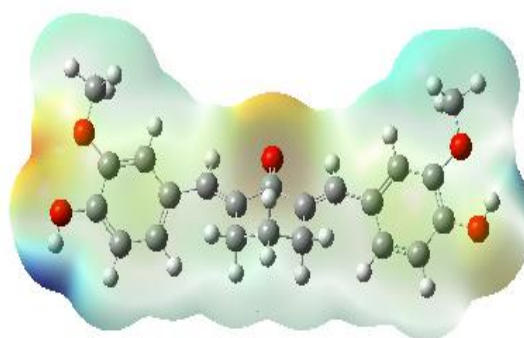
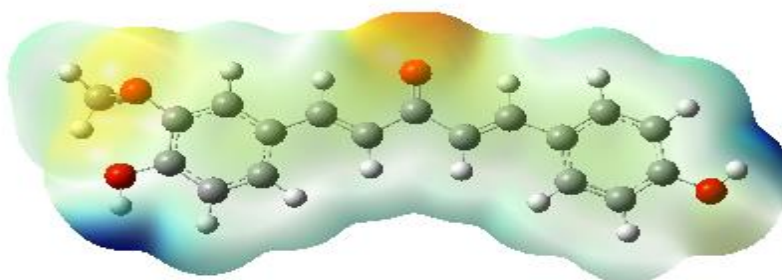
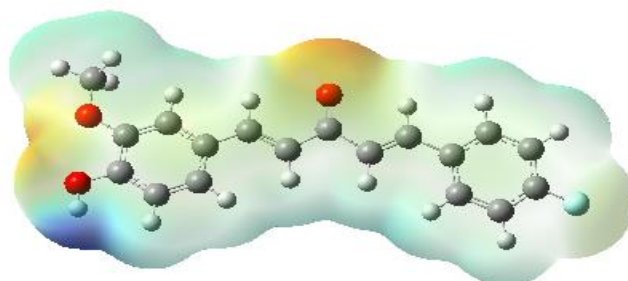
La MEP à un point spécifique (x, y, z) près d'une molécule est définie en fonction de l'énergie d'interaction entre la charge électrique créée par la densité électronique moléculaire (et les noyaux) et une charge d'essai positive (un proton) positionnée à la coordonnée r.

La figure III. 7 présente les cartes de potentiel électrostatique moléculaire pour six composés de 2-MPOH. Dans cette illustration, les régions de potentiel électronique positif maximal, signalées en bleu, représentent les zones favorables pour attirer des molécules chargées négativement ou des radicaux. En revanche, les régions de potentiel électrostatique négatif, montrées en rouge, sont les sites préférentiels pour des réactions électrophiles.

L'observation de la figure III.7 révèle que, pour toutes les molécules contenant une ou deux unités hydroxyle en positions C1 et C1', les régions du potentiel électrostatique fort sont situées près de l'oxygène des groupes hydroxyle 1 et 1', conformément à ce qui est attendu.

En comparant les valeurs des zones colorées en bleu (voir figure III.7), il est suggéré que dans le composé 5, l'hydrogène H1 constitue le site le plus favorable aux réactions nucléophiles par rapport aux autres sites.

*mol-1**mol-2**mol-3*

*mol-4**mol-5**mol-6***Figure III. 7** : Isosurfaces MEP de six 2-MOH (M05-2X)

III.2.3. Orbitales moléculaires frontières

Les représentations graphiques des orbitales moléculaires les plus occupées (HOMO) et des orbitales moléculaires les moins occupées (LUMO) avec LC- ω PBE/ 6-31+G (d, p) en phase gazeuse du **2-MPOH** sont données dans la figure III.8

D'après les images de la figure III.8, pour tous les composés possédant un seul groupe OH (**1**, **2**, **3**, **6**), les régions HOMO sont situées au-dessus du phénol. Par conséquent, ces groupes OH seraient les sites de réaction les plus probables qui peuvent être attaqués par des radicaux libres, en enlevant un électron. Une plus grande délocalisation des charges est observée pour les diphénols (**4**, **5**). En revanche, la distribution des LUMO pour tous les composés ne montre aucune contribution des groupes OH.

Selon le principe de dureté maximale de Pearson[23], les molécules ayant la dureté la plus faible, c'est-à-dire l'écart d'orbitale moléculaire frontière le plus faible, sont les moins stables [24] et les plus polarisées, comme l'ont montré Vela et Gazquez[25]. Dans ces molécules, un certain transfert de charge intermoléculaire entre les donneurs et les accepteurs d'électrons peut se produire à un degré significatif, ce qui peut influencer l'activité biologique de la molécule. D'après les résultats l'écart énergétique (ΔE) entre HOMO et LUMO (c'est-à-dire la dureté) obtenu à partir de la fonctionnelle M05-2X est le plus faible. Les deux fonctionnelles montrent que la molécule **6** a l'écart HOMO-LUMO le plus faible. Par conséquent, la molécule **6** est celle qui est préférée pour le processus de piégeage des radicaux.

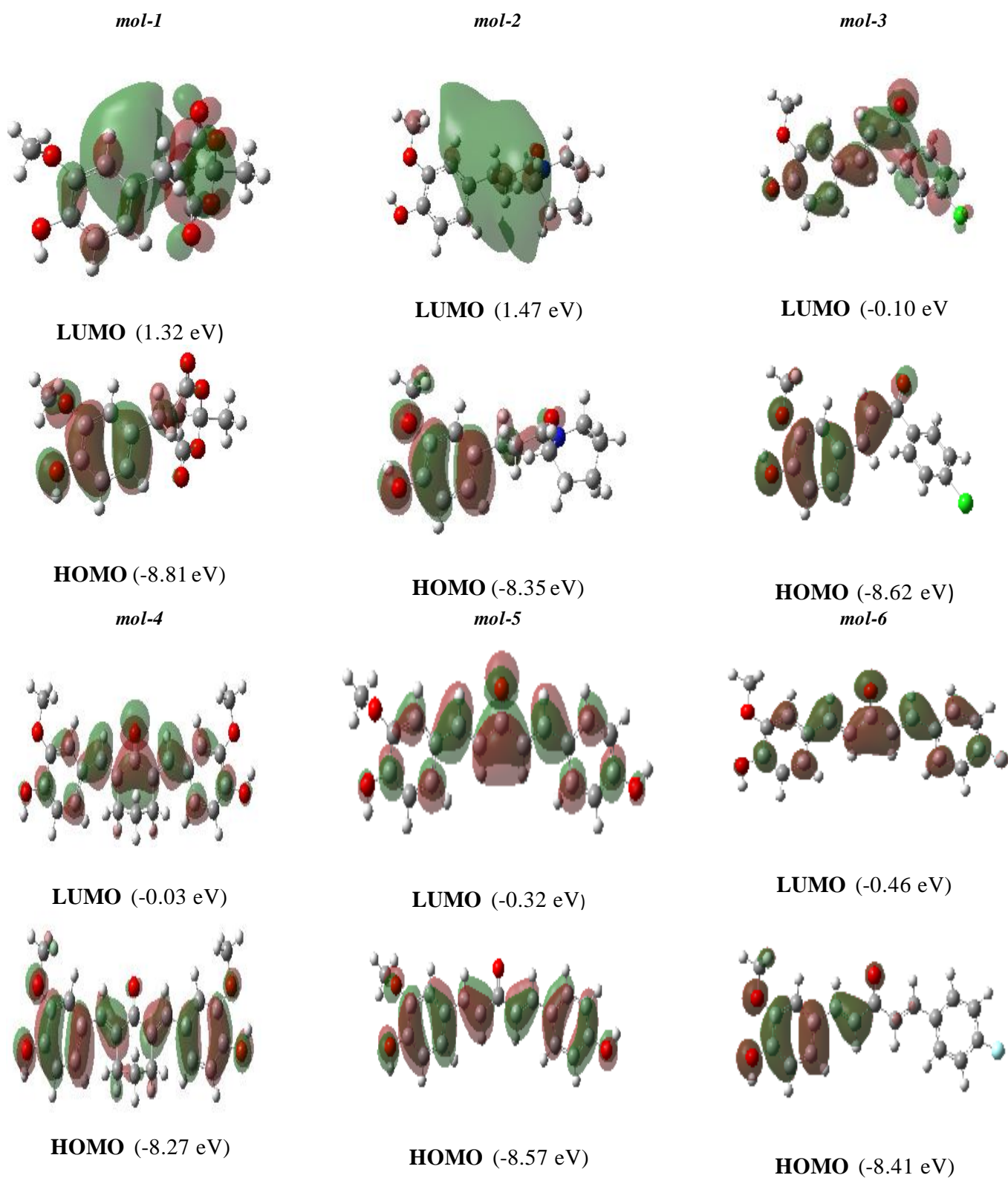


Figure III. 8 : Les orbitales moléculaires frontières du 2-MPOH en phase gazeuse

III.3. Indices de réactivité chimique

III.3.1. Descripteurs de réactivité globale en phase gazeuse :

La deuxième étape importante de notre calcul consiste à déterminer la réactivité des molécules à l'aide du calcul de descripteurs chimiques qualitatifs populaires tels que l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), la douceur chimique (S) et l'indice d'électrophilie (ω)[26–28]. Tous ces paramètres peuvent être calculés en dérivant l'énergie par rapport au nombre d'électrons (N) et au potentiel externe $v(r)$ dans l'hamiltonien du système. Le premier d'entre eux, le potentiel chimique (μ), est identifié comme étant le négatif de l'électronégativité (χ)[29], et représente la première dérivée par rapport au nombre d'électrons.

III.3.1.1. Potentiel chimique μ et la dureté η

La dureté a été utilisée comme un important descripteur de réactivité d'une molécule [30] en mesurant la résistance aux changements dans la distribution des électrons du système, c'est-à-dire que les molécules ayant de grandes valeurs de η sont interprétées comme étant moins réactives (principe de la dureté maximale de Pearson). [23,31,32] Ces deux descripteurs sont généralement approximés en termes d'énergies à un électron des orbitales moléculaires frontières (FMO), HOMO et LUMO, EH et EL respectivement [23,29–31], à l'état fondamental et en utilisant les formules (1) et (2)

$$\mu = \frac{E_H + E_L}{2} \quad (1)$$

$$\eta = E_L - E_H \quad (2)$$

Tableau III. 14 : μ , η , ω Descripteurs de réactivité globale (eV), moments dipolaires D (Debye) et polarisation moyenne (u.a.) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie en phase gazeuse

Descripteur Fonctionnelle	D	μ	η	ω	α
<i>mol-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	2.651	-3.744	10.137	0.691	171.36
<i>M05-2X</i>	2.651	-3.675	7.793	0.866	173.87
<i>mol-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	4.349	-3.436	9.827	0.600	181.74
<i>M05-2X</i>	4.366	- 3.133	7.962	0.616	185.67
<i>mol-3</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	3.191	-4.366	8.521	1.118	213.81
<i>M05-2X</i>	3.579	-4.371	6.147	1.554	222.08
<i>mol-4</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	1.703	-4,152	8.241	1.046	293.33
<i>M05-2X</i>	1.636	-4.139	5.780	1.482	309.69
<i>mol-5</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	3.788	-4.449	8.251	1.199	252.73
<i>M05-2X</i>	3.966	-4.402	5.826	1.662	267.42
<i>mol-6</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	2.531	-4.444	7.949	1.242	245.63
<i>M05-2X</i>	2.733	-4.430	5.585	1.757	259.15
<i>Ref-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	1.047	-3.305	9.979	0.547	121.58
<i>M05-2X</i>	1.029	-3.178	7.786	0.648	124.17
<i>Ref-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	2.892	-3.290	9.592	0.564	125.95
<i>M05-2X</i>	2.885	-3.250	7.152	0.738	129.31

Le paramètre de dureté (η) est utilisé pour évaluer la stabilité des molécules, où des valeurs plus basses indiquent une plus grande réactivité (moins de stabilité).

Les résultats du tableau III.14 montrent que la fonction d'échange-corrélation du méta GGA hybride M05-2X donne les valeurs de dureté les plus faibles dans l'ordre :

$$mol-2 > mol-1 > mol-3 > mol-5 > mol-4 > mol-6.$$

D'autre part, la fonction LC- ω PBE donne l'ordre :

$$mol-1 > mol-2 > mol-3 > mol-5 > mol-4 > mol-6.$$

Bien que les deux fonctionnelles diffèrent dans l'ordre des valeurs de dureté les plus élevées (1 ou 2), elles montrent toutes deux que la molécule 6 possède les valeurs de paramètre de dureté (η) les plus basses parmi toutes les molécules testées, y compris les deux molécules antioxydantes de référence, à savoir l'eugénol et l'isoeugénol (voir le tableau III.14). En

conséquence, la molécule 6 est la moins stable et présente une plus grande propension au mécanisme de transfert de charge que les autres molécules.

Les résultats du tableau III.14 montrent que le deuxième paramètre, le potentiel chimique (μ), est assez similaire pour les deux fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE. L'ordre du potentiel chimique (μ) est le suivant :

$$\mathbf{mol-2 > mol-1 > mol-4 > mol-3 > mol-5 > mol-6}$$

Selon les deux méthodes fonctionnelles. Cela signifie que la molécule *mol-2* a le potentiel chimique le plus élevé et qu'elle a moins tendance à perdre un électron, tandis que la molécule 6 a le potentiel chimique le plus faible et a une plus grande tendance à perdre un électron.

III.3.1.2. Electrophilicité ω et la polarité

l'indice d'électrophilie globale (ω), qui mesure la stabilisation de l'énergie lorsqu'un système acquiert une charge électronique supplémentaire (ΔN) de l'environnement, a été défini par Parr comme suit [33]:

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

L'indice d'électrophilie (ω) agit en tant que descripteur de la réactivité chimique. En effet, une valeur élevée d'électrophilie indique une tendance accrue des composés à attirer les électrons d'une molécule donneuse générique. Des recherches antérieures ont confirmé que ce paramètre permet une classification quantitative du degré global d'électrophilicité d'une molécule sur une échelle de réactivité, comme en témoignent plusieurs études[34,35]

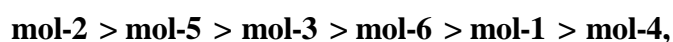
Les valeurs de l'indice d'électrophilie (ω) du 2-MPOH en phase gazeuse montrent une variation de 0,600 à 1,242 eV avec la fonction LC- ω PBE et de 0,616 à 1,757 eV avec l'approche M05-2X. Les deux fonctionnelles aboutissent au même classement :

$$\mathbf{mol-6 > mol-5 > mol-3 > mol-4 > mol-1 > mol-2.}$$

En se basant sur les valeurs d'électrophilie (ω) du tableau III.14, la fonction LC- ω PBE permet de classer les six composés en nucléophiles (*mol-1 et mol-2*), électrophiles modérés (*mol-4*) et électrophiles forts (*mol-3, mol-5, mol-6*). D'autre part, les valeurs de (ω) obtenues avec la fonction M05-2X indiquent que 3, 4, 5, 6 sont également des électrophiles forts, tandis que *mol-2* est considéré comme nucléophile, et *mol-1* comme électrophile modéré.[34]

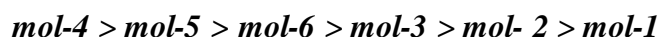
Le tableau III.14 présente également les valeurs des moments dipolaires. Les moments dipolaires moléculaires sont utilisés pour évaluer la polarité des liaisons à l'intérieur d'une molécule. La polarité des liaisons joue un rôle crucial dans la détermination des propriétés physico-chimiques des molécules. Les données du tableau III.14 indiquent que tous les composés sont fortement polarisés, confirmant ainsi leur solubilité dans des solvants polaires. Les moments dipolaires calculés à l'aide des deux méthodes fonctionnelles se situent entre ,6 et 4,3 debyes.

Les valeurs des moments dipolaires des composés 2-MPOH suivent l'ordre de manière similaire avec les fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE.



Les valeurs de la polarisation moyenne sont présentées dans la dernière colonne du tableau III.14 Les tenseurs de polarisabilité pour tous les dérivés du 2-MPOH sont disponibles dans le tableau III.15 Ce paramètre reflète la sensibilité du système électronique aux changements induits par l'approche d'une charge.

Contrairement aux cas des paramètres μ et η , la fonctionnelle hybride M05-2X (méta GGA-échange-corrélation) fournit des valeurs de polarisabilité (173-309 u.a.) plus élevées que celles de la fonctionnelle LC- ω PBE avec une séparation des plages (171-293 u.a.), bien que leurs écarts ne soient pas significatifs. Ces résultats confirment que les six molécules ont la capacité d'induire une polarisation dans d'autres atomes ou molécules. Concernant nos composés, l'ordre de polarisation moyenne est :



Avec les deux fonctionnelles, ce qui suggère que le composé 4 est plus polarisable. Il est intéressant de noter que la polarisabilité moyenne est étroitement liée à la taille du domaine π conjugué. De plus, l'effet du nombre d'électrons sur la polarisabilité [34] explique pourquoi les molécules *mol-6* et *mol-3* sont plus polarisables que *mol-1* et *mol-2*, en raison de la présence d'atomes de fluor et de chlore dans les structures de *mol-6* et *mol-3* respectivement.

Tableau III. 15 La polarisation des tenseurs de la molécule. Les différents paramètres sont représentés en unités atomiques.

	α_{xx}		α_{xy}		α_{yy}		α_{xz}		α_{yz}		α_{zz}	
	M05-2X	LC- ω PBE	M05-2X	LC- ω PBE	M05-2X	LC- ω PBE	M05-2X	LC- ω PBE	M05-2X	LC- ω PBE	M05-2X	LC- ω PBE
1	211.980	208.374	-3.168	-2.890	171.144	169.812	-6.859	-7.003	-1.138	-0.787	138.510	135.90
2	227.257	221.776	-2.540	-2.694	176.926	173.293	11.507	11.708	3.916	3.799	152.837	150.175
3	318.937	301.489	7.833	4.696	216.736	215.284	-10.285	-10.173	-2.657	-3.585	174.352	124.657
4	502.734	460.299	1.698	1.432	265.974	260.151	0.327	0.275	1.900	1.190	160.371	159.534
5	470.161	432.140	-3.816	-2.597	214.183	210.812	0.658	0.383	2.459	2.570	117.557	115.237
6	444.533	410.882	-9.920	-7.156	218.139	214.970	-1.134	-0.042	1.099	0.053	114.781	111.028

III.3.2. Effets de solvant sur les descripteurs de réactivité globale

La plupart des réactions chimiques se produisent en solution et la présence de solvants peut entraîner des différences significatives de réactivité chimique, de sorte que leurs effets doivent être compris. Par conséquent, la prochaine étape évidente consiste à étudier l'indice de réactivité en solution, qui fait également l'objet de ce paragraphe.

Sur le même plan théorique, les effets des solvants apolaires (benzène) et polaires (eau, méthanol) sur le descripteur global de réactivité conduisent aux résultats résumés dans les tableaux (III.16, III.17 ; III.18)

Tableau III. 16 : Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans Benzène

Descripteur Fonctionnelle	D	μ	η	ω
<i>mol-1</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	2.562	-3.751	10.249	0.686
<i>M05-2X</i>	2.546	-3.715	7.829	0.881
<i>mol-2</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	5.345	-3.439	10.042	0.588
<i>M05-2X</i>	5.405	-3.228	8.004	0.650
<i>mol-3</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	6.224	-4.508	8.679	1.170
<i>M05-2X</i>	4.030	-4.399	6.077	1.592
<i>mol-4</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	1.978	-4.270	8.166	1.116
<i>M05-2X</i>	1.880	-4,265	5.694	1.597
<i>mol-5</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	4.636	-4.539	8.150	1.264
<i>M05-2X</i>	4.895	-4.499	5.724	1.767
<i>mol-6</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	2.961	-4.517	7.895	1.292
<i>M05-2X</i>	3.223	-4.507	5.521	1.840
<i>Ref-1</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	1.319	-3.336	10.143	0.548
<i>M05-2X</i>	1.310	-3.274	7.828	0.684
<i>Ref-2</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	3.331	-3.384	9.591	0.597
<i>M05-2X</i>	3.328	-3.355	7.123	0.790

Tableau III. 17 Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans L'eau

Descripteur Fonctionnelle	D	μ	η	ω
<i>mol-1</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	2.217	-3.775	10.312	0.690
<i>M05-2X</i>	2.369	-3.762	7.848	0.901
<i>mol-2</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	6.545	-3.459	10.208	0.586
<i>M05-2X</i>	6.695	-3.330	8.016	0.691
<i>mol-3</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	3.981	-4.416	8.384	1.163
<i>M05-2X</i>	4.538	-4.428	5.999	1.634
<i>mol-4</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	2.366	-4.382	8.090	1.187
<i>M05-2X</i>	2.270	-4.389	5.605	1.718
<i>mol-5</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	5.561	-4.629	8.033	1.333
<i>M05-2X</i>	5.942	-4.597	5.604	1.885
<i>mol-6</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	3.471	-4.590	7.840	1.344
<i>M05-2X</i>	3.810	-4.586	5.453	1.928
<i>Ref -1</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	1.625	-3.438	10.201	0.579
<i>M05-2X</i>	1.310	-3.368	7.862	0.721
<i>Ref-2</i>				
<i>LC-ωPBE</i>	3.781	-3.478	9.582	0.631
<i>M05-2X</i>	3.328	-3.453	7.121	0.837

Tableau III. 18 Descripteurs de réactivité globale (eV,) des dérivés du 2-MPOH à deux niveaux de théorie dans Méthanol

Descripteur Fonctionnelle	D	μ	η	ω
<i>mol-1</i>				
LC- ω PBE	2.218	-3.773	10.308	0.690
M05-2X	2.366	-3.759	7.847	0.900
<i>mol-2</i>				
LC- ω PBE	6.476	-3.457	10.203	0.585
M05-2X	6.629	-3.329	8.013	0.691
<i>mol-3</i>				
LC- ω PBE	3.960	-4.414	8.368	1.161
M05-2X	4.511	-4.426	6.003	1.632
<i>mol-4</i>				
LC- ω PBE	2.345	-4.377	8.094	1.183
M05-2X	2.248	-4.383	5.609	1.712
<i>mol-5</i>				
LC- ω PBE	5.515	-4.625	8.039	1.330
M05-2X	5.889	-4,593	5.610	1.879
<i>mol-6</i>				
LC- ω PBE	3.445	-4.587	7.842	1.341
M05-2X	3.780	-4.582	5.457	1.924
<i>Ref-1</i>				
LC- ω PBE	1.607	-3.434	10.196	0.578
M05-2X	1.595	-3.364	7.859	0.720
<i>Ref-2</i>				
LC- ω PBE	3.760	-3.474	9.5828	0.629
M05-2X	3.770	-3,448	7.120	0.835

A partir des valeurs des paramètres de dureté (η) ; les tableaux III.16, III.17.III.18 montrent que dans un solvant polaire (eau et méthanol) et un solvant non polaire (benzène) les deux fonctionnelles (LC- ω PBE, M05-2X) donnent les mêmes résultats, au niveau du classement de la dureté des molécules comme en phase gazeuse, mais on observe un ordre légèrement différent pour les deux composés (*mol-4 et mol-5*), l'ordre étant : (*mol-4* \geq *mol-5*) avec la fonctionnelle LC- ω PBE. Comme dans la phase gazeuse, les deux fonctionnelles montrent que le composé *mol-6* a des valeurs de dureté (η) plus faibles.

Deuxièmement, concernant le potentiel chimique (μ), les tableaux III.16, III.17.III.18 montrent que le même ordre des valeurs de (μ) est observé pour les solutions polaires et non polaires ainsi que pour la phase gazeuse et ceci est remarqué pour les deux fonctionnelles utilisés LC- ω PBE et M05-2X.

Troisièmement, pour les valeurs (ω) du 2-MPOH dans un solvant non polaire (benzène) et un solvant polaire (H₂O et méthanol), les deux fonctionnelles donnent approximativement le même rang et ordre sur l'échelle d'électrophilie que dans la phase gazeuse. La seule molécule avec un changement de classification est la 4 qui passe d'un électrophile modéré en phase gazeuse à un électrophile fort en phase non polaire (benzène) avec la fonctionnelle LC- ω PBE.

En ce qui concerne les valeurs des moments dipolaires des composés 2-MPOH dans des solvants polaires ou non polaires, la fonction hybride de méta-échange-corrélation M05-2X maintient le même ordre observé en phase gazeuse :

$$(mol-2 > mol-5 > mol-3 > mol-6 > mol-1 > mol-4).$$

Cependant, un changement est constaté dans le classement des molécules *mol-2*, *mol-3* et *mol-5* en présence de solvant benzénique lors de l'utilisation de la fonction LC- ω PBE avec plages séparées

Globalement, on peut observer que la fonction M05-2X conserve l'ordre des descripteurs lors de la transition de la phase gazeuse à la phase du solvant, tandis que la fonction LC- ω PBE entraîne une légère modification de cet ordre. Dans l'ensemble, l'effet du solvant sur les descripteurs de réactivité globale demeure mineur. Il n'y a pas de changements significatifs dans les valeurs du potentiel chimique, de la dureté et de l'électrophilie. Plusieurs études ont illustré que les indices de réactivité calculés en phase gazeuse ne présentent pas de différences significatives par rapport à ceux calculés avec le modèle CPCM [34]. Cependant, cette observation ne s'applique pas aux espèces ionisées

III.3. Distribution de densité de spin

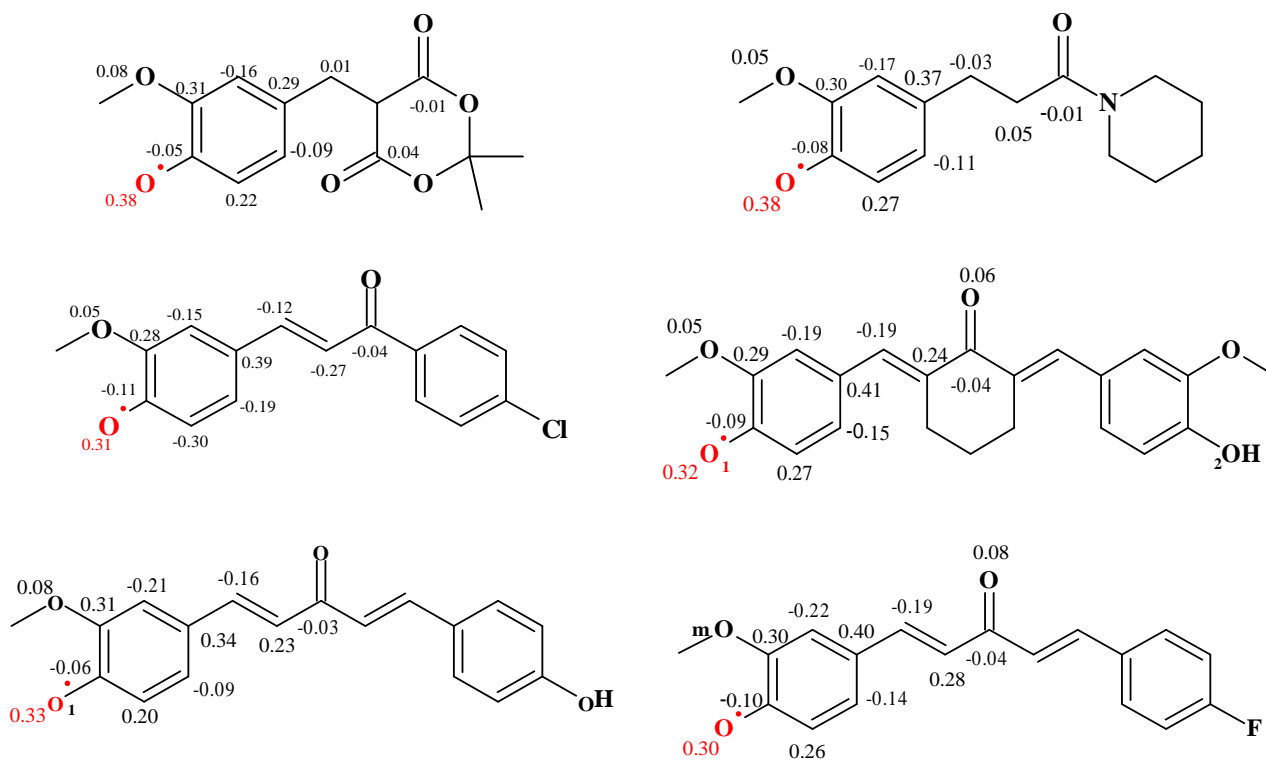


Figure III. 9 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en phase gazeuse

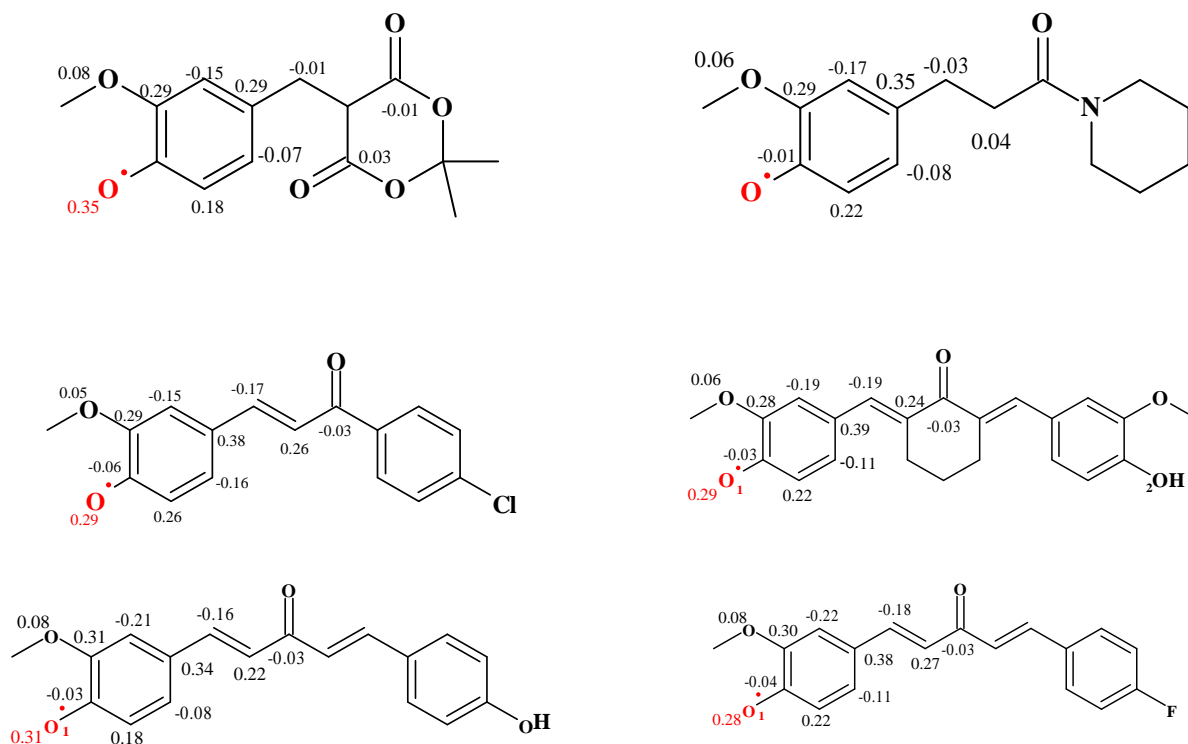


Figure III. 10 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence de Benzène

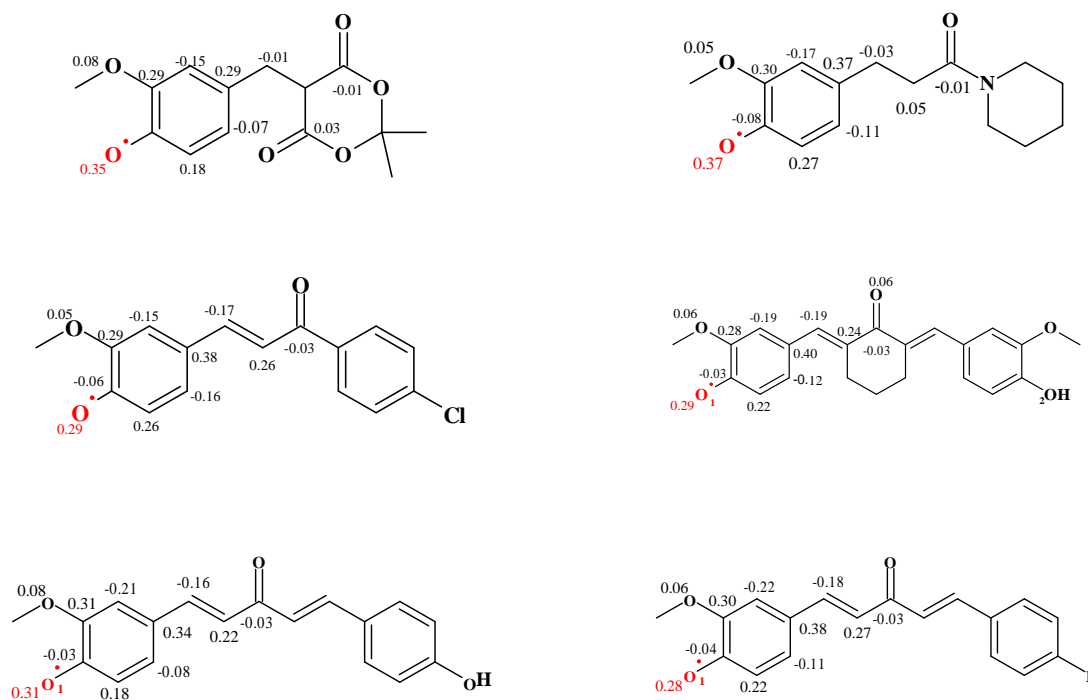


Figure III. 11 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence d'Eau

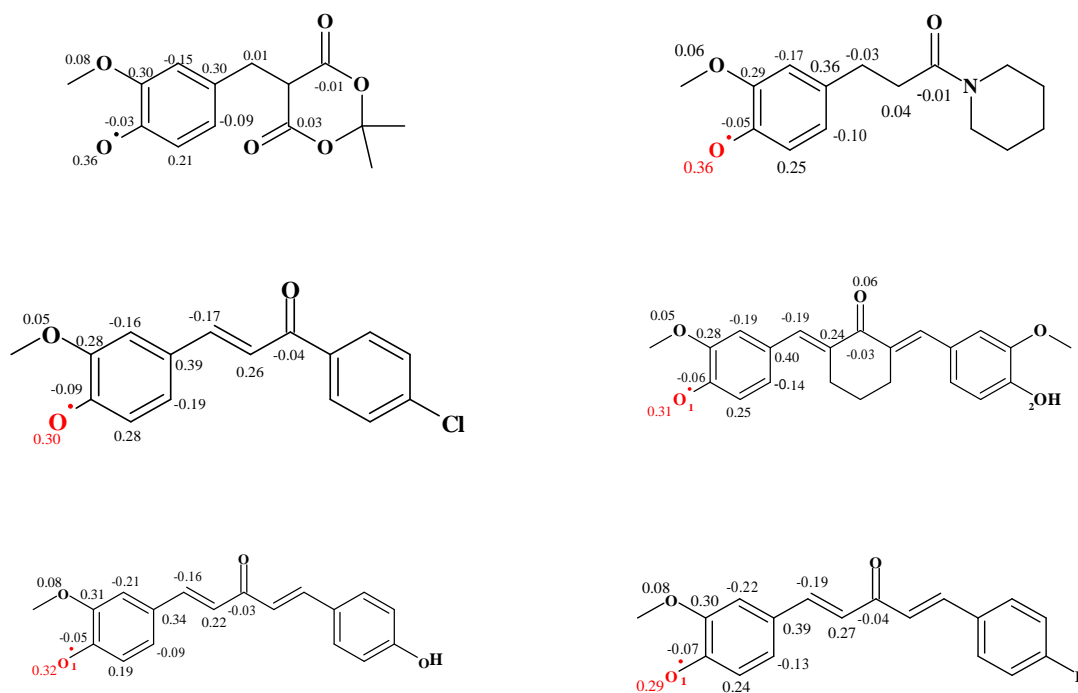


Figure III. 12 Les distributions de densité de spin dans les radicaux MPO• en présence de Méthanol

La répartition de la densité de spin constitue un paramètre essentiel pour mieux comprendre la stabilité d'un radical. Les densités de spin des six radicaux 2-MPO[•] ont été obtenues à partir de deux niveaux de théorie et sont répertoriées dans les figures (III. 10 à III. 12)

Il est important de rappeler que les radicaux sont considérés comme plus stables lorsque la densité de spin est répartie sur toute la molécule. L'analyse de la densité de spin au sein des radicaux 2-MPO[•] vise à expliquer les variations de réactivité des sites OH dans ces composés et, par conséquent, les variations de l'énergie de dissociation des liaisons (BDE, pour "Bond Dissociation Energy"). Une distribution de densité de spin bien répartie au sein du radical favorise sa formation et est associée à une BDE plus faible.

Un simple examen des figures III.10 à III.12 révèle une répartition étendue de la densité de spin sur les différents atomes des systèmes. En conséquence, les radicaux formés (2-MPO[•]) devraient être stables et les composés correspondants pourraient potentiellement agir en tant qu'antioxydants.

Les valeurs de densité de spin calculées pour l'atome d'oxygène des radicaux 2-MPO[•] en phase gazeuse se situent dans la plage de 0,30 à 0,38 pour les deux fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE. L'impact du solvant, qu'il soit non polaire (comme le benzène) ou polaire (comme l'eau ou le méthanol), sur la distribution de la densité de spin a été également évalué au même niveau de calcul.

Ces figures montrent que les valeurs les plus faibles de densité de spin pour l'atome d'oxygène sont obtenues en présence de solvants polaires (eau, méthanol) et se situent entre 0,28 et 0,35 pour les deux fonctionnelles. En général, il est notable que les variations de densité de spin calculées suivent les mêmes tendances en phase gazeuse, en solvant polaire et en solvant non polaire.

Conclusion

Les propriétés antioxydantes des composés *mol-1-mol-6* dérivés du 2-méthoxyphénol ont été étudiées en utilisant la théorie de la fonction de densité (DFT), avec les deux fonctionnelles hybrides méta-échange M05-2X et LC- ω PBE et la base 6-31+G (d, p).

Six composés de 2-méthoxyphénols (2-MPOH) synthétisés ont une réactivité chimique globale basée sur la DFT. En comparant les indicateurs de réactivité globale obtenus dans les phases gazeuses ainsi qu'en présence de solvants polaires et non polaires.

On a constaté également, que la molécule 6 est la plus compétente de point de vue de son mécanisme de transfert de charge. D'autre part, les moments dipolaires des molécules et les polarisabilités moyennes de tous les composés étudiés montrent leur nature hautement polarisée, qui est davantage affectée par les milieux polaires.

Concernant les propriétés des calculs DFT, il est possible de constater que les deux fonctionnelles d'échange-corrélation utilisées dans cette étude fournissent des résultats pratiquement identiques en ce qui concerne les énergies relatives et les structures électroniques.

Références

- [1] E. Migliavacca, P.-A. Carrupt, B. Testa, Theoretical Parameters to Characterize Antioxidants. Part 1. The case of vitamin E and analogs, *Helv. Chim. Acta.* 80 (1997) 1613–1626. <https://doi.org/10.1002/hlca.19970800519>.
- [2] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1173–1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>.
- [3] A. Altemimi, N. Lakhssassi, A. Baharlouei, D.G. Watson, D.A. Lightfoot, Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts, *Plants.* 6 (2017) 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>.
- [4] S.S. AlNeyadi, N. Amer, T.G. Thomas, R. Al Ajeil, P. Breitener, N. Munawar, Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some 2-Methoxyphenols derivatives, *Heterocycl. Commun.* 26 (2020) 112–122. <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0112>.
- [5] M.J. ea Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, *Gaussian* 16, (2016).
- [6] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct0502763>.
- [7] O.A. Vydrov, J. Heyd, A. V. Krukau, G.E. Scuseria, Importance of short-range versus long-range Hartree-Fock exchange for the performance of hybrid density functionals, *J. Chem. Phys.* 125 (2006). <https://doi.org/10.1063/1.2244560>.
- [8] O.A. Vydrov, G.E. Scuseria, Assessment of a long-range corrected hybrid functional, *J. Chem. Phys.* 125 (2006). <https://doi.org/10.1063/1.2409292>.
- [9] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao, A long-range-corrected time-dependent density functional theory, *J. Chem. Phys.* 120 (2004) 8425–8433. <https://doi.org/10.1063/1.1688752>.
- [10] O.A. Vydrov, G.E. Scuseria, J.P. Perdew, Tests of functionals for systems with fractional electron number, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 154109. <https://doi.org/10.1063/1.2723119>.
- [11] M.V. La Rocca, M. Rutkowski, S. Ringeissen, J. Gomar, M.C. Frantz, S. Ngom, C. Adamo, Benchmarking the DFT methodology for assessing antioxidant-related properties: quercetin and edaravone as case studies, *J. Mol. Model.* 22 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3118-6>.
- [12] A.S. Menon, L. Radom, Consequences of Spin Contamination in Unrestricted Calculations on Open-Shell Species: Effect of Hartree-Fock and Møller-Plesset Contributions in Hybrid and Double-Hybrid Density Functional Theory Approaches, *J. Phys. Chem. A.* 112 (2008) 13225–13230. <https://doi.org/10.1021/jp803064k>.
- [13] Julien-Lalande, *Chimie-organique-Spe-PC, cours et exercices corrigés*, Elsevier Masson. (1997).

- [14] H.A. Bent, An Appraisal of Valence-bond Structures and Hybridization in Compounds of the First-row elements., *Chem. Rev.* 61 (1961) 275–311. <https://doi.org/10.1021/cr60211a005>.
- [15] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčin, Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N-H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 952 (2010) 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>.
- [16] P.W. Atkins, J. , & De Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, 2014. [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(61\)90576-2](https://doi.org/10.1016/0016-0032(61)90576-2).
- [17] F. Berthias, L. Feketeová, H. Chermette, V. Forquet, C. Morell, H. Abdoul-Carime, B. Farizon, M. Farizon, T.D. Märk, Proton Migration in Clusters Consisting of Protonated Pyridine Solvated by Water Molecules, *ChemPhysChem.* 16 (2015) 3151–3155. <https://doi.org/10.1002/cphc.201500465>.
- [18] H. Abdoul-Carime, F. Berthias, L. Feketeová, M. Marciante, F. Calvo, V. Forquet, H. Chermette, B. Farizon, M. Farizon, T.D. Märk, Velocity of a Molecule Evaporated from a Water Nanodroplet: Maxwell–Boltzmann Statistics versus Non-Ergodic Events, *Angew. Chemie.* 127 (2015) 14898–14902. <https://doi.org/10.1002/ange.201505890>.
- [19] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, Correct dissociation behavior of radical ions such as H₂⁺ in density functional calculations, *J. Chem. Phys.* 114 (2001) 1447–1453. <https://doi.org/10.1063/1.1332989>.
- [20] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, A posteriori corrections to systematic failures of standard density functionals: The dissociation of two-center three-electron systems, *J. Chem. Phys.* 115 (2001) 11068–11079. <https://doi.org/10.1063/1.1418439>.
- [21] R. Bonaccorsi, E. Scrocco, J. Tomasi, Molecular SCF Calculations for the Ground State of Some Three-Membered Ring Molecules: (CH₂)₃, (CH₂)₂NH, (CH₂)₂NH₂⁺, (CH₂)₂O, (CH₂)₂S, (CH₂)₂CH₂, and N₂CH₂, *J. Chem. Phys.* 52 (1970) 5270–5284. <https://doi.org/10.1063/1.1672775>.
- [22] T.G. Politzer P Editors., *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, 1981. <https://www.amazon.fr/Chemical-Applications-Molecular-Electrostatic-Potentials/dp/0306406578>.
- [23] R.G. Pearson, The principle of maximum hardness, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 250–255. <https://doi.org/10.1021/ar00029a004>.
- [24] R.G. Parr, Z. Zhou, Absolute hardness: unifying concept for identifying shells and subshells in nuclei, atoms, molecules, and metallic clusters, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 256–258. <https://doi.org/10.1021/ar00029a005>.
- [25] A. Vela, J.L. Gazquez, A relationship between the static dipole polarizability, the global softness, and the fukui function, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1490–1492. <https://doi.org/10.1021/ja00160a029>.
- [26] R.G. Parr, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, in: *Horizons Quantum Chem.*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1980: pp. 5–15. https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- [27] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, *Chem.*

- Rev. 103 (2003) 1793–1873. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [28] P.W. Ayers, J.S.M. Anderson, L.J. Bartolotti, Perturbative perspectives on the chemical reaction prediction problem, *Int. J. Quantum Chem.* 101 (2005) 520–534. <https://doi.org/10.1002/qua.20307>.
- [29] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1977) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [30] R.G. Parr, W. Yang, Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049–4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [31] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley, 1997. <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [32] H. Chermette, Chemical reactivity indexes in density functional theory, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 129–154. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A).
- [33] R.G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [34] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions, *Tetrahedron.* 58 (2002) 4417–4423. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
- [35] D. Hannachi, N. El Houda Amrane, L. Merzoud, H. Chermette, Exploring the antioxidant activity of thiaflavan compounds: a quantum chemical study, *New J. Chem.* 45 (2021) 13451–13462. <https://doi.org/10.1039/d1nj01996a>.
- [36] M. Farrokhnia, Density functional theory studies on the antioxidant mechanism and electronic properties of some bioactive marine meroterpenoids: Sargahydroquionic acid and sargachromanol, *ACS Omega.* 5 (2020) 20382–20390. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02354>.

Chapitre IV

Etude Théorique
Des Mécanismes D'action
Antioxydante Du Méthoxyphenols

Introduction

La protection des composants cellulaires vitaux contre le stress oxydatif causé par les radicaux libres a fait l'objet des grandes études et recherches au fil des dernières années, notamment grâce à l'utilisation d'antioxydants naturels [1]. La réduction du stress oxydatif permet de protéger les cellules des dommages causés par l'oxydation[2]. Le besoin de nouveaux composés antioxydants est devenu un objet de recherche important. Les antioxydants efficaces interagissent en toute sécurité avec les radicaux libres, en les convertissant en molécules inoffensives.

les phénols substitués (ArOH) sont classés parmi les antioxydants les plus importants, car ils transfèrent leur atome H phénolique à un radical peroxyde porteur de chaîne (ROO•) à une vitesse beaucoup plus rapide que celle de la propagation de la chaîne [3].

D'après les travaux de recherches de Shaikha.S et ces collaborateurs, six composés de type phénoliques ont été synthétisés et testés biologiquement pour leur activité antioxydante. [4]

Il est important de noter que Les valeurs IC50, définies comme la concentration du substrat qui entraîne une perte de 50 % du signal DPPH dans les essais DPPH, étaient comprises entre 13,3 et 40,6 μm [4].

Le composé *mol-1* présente une activité antioxydante élevée par rapport aux autres dérivés. L'ordre de l'activité antioxydante en utilisant la méthode d'ABTS est comme suit : (*mol-1, mol-2, mol-3, mol-6, mol-4 et mol-5*), sachant que le composé *mol-2* a montré une activité antioxydante importante et la plus élevée, par contre l'ordre de cette même activité en utilisant la méthode d'ORAC est : (*mol-2, mol-6, mol-5, mol-3, mol-1 et mol- 4*). Alors l'ordre de l'activité antioxydante est le suivant : (*mol-1, mol-2, mol-4, mol-3, mol-5, mol- 6*). Le mécanisme d'oxydation des composés phénoliques dans une réaction avec DPPH est considéré comme un mécanisme basé sur le transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET) dans un solvant protique. L'ABTS et l'ORAC sont tous deux des tests basés sur le mécanisme HAT qui impliquent une donation d'un atome d'hydrogène (H) dans le but de stabilisation des radicaux libres.[4] On peut constater que les résultats expérimentaux donnent des résultats différents selon la méthode utilisée (DPPH, ABTS ou ORAC).

Ces ambiguïtés nous amènent à étudier l'activité antioxydante de ces produits pour valider les résultats expérimentaux, avec la méthode DFT en utilisant les deux fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE avec la base 6-31+G (d, p).

Les résultats de convergence pour toutes les propriétés énergétiques, à savoir la BDE, les potentiels d'ionisation (IP), l'enthalpie de dissociation des protons (PDE), l'affinité des protons (PA) et l'enthalpie de transfert des électrons (ETE), ne s'écartent pas de manière significative des résultats obtenus avec les ensembles de base les plus importants (écarts moyens inférieurs à 0,04 eV).

Dans ce cas, trois mécanismes, [5–10] à savoir le transfert d'atomes d'hydrogène (HAT), le transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET) et le transfert d'électrons simples suivi d'un transfert de protons (SET-PT), ont été étudiés en phase gazeuse, dans des solvants polaires (eau, méthanol) et non polaires (benzène) afin de calculer leurs descripteurs physicochimiques caractérisant la capacité antioxydante, à savoir BDE, IP, PDE, PA et ETE de O-H.

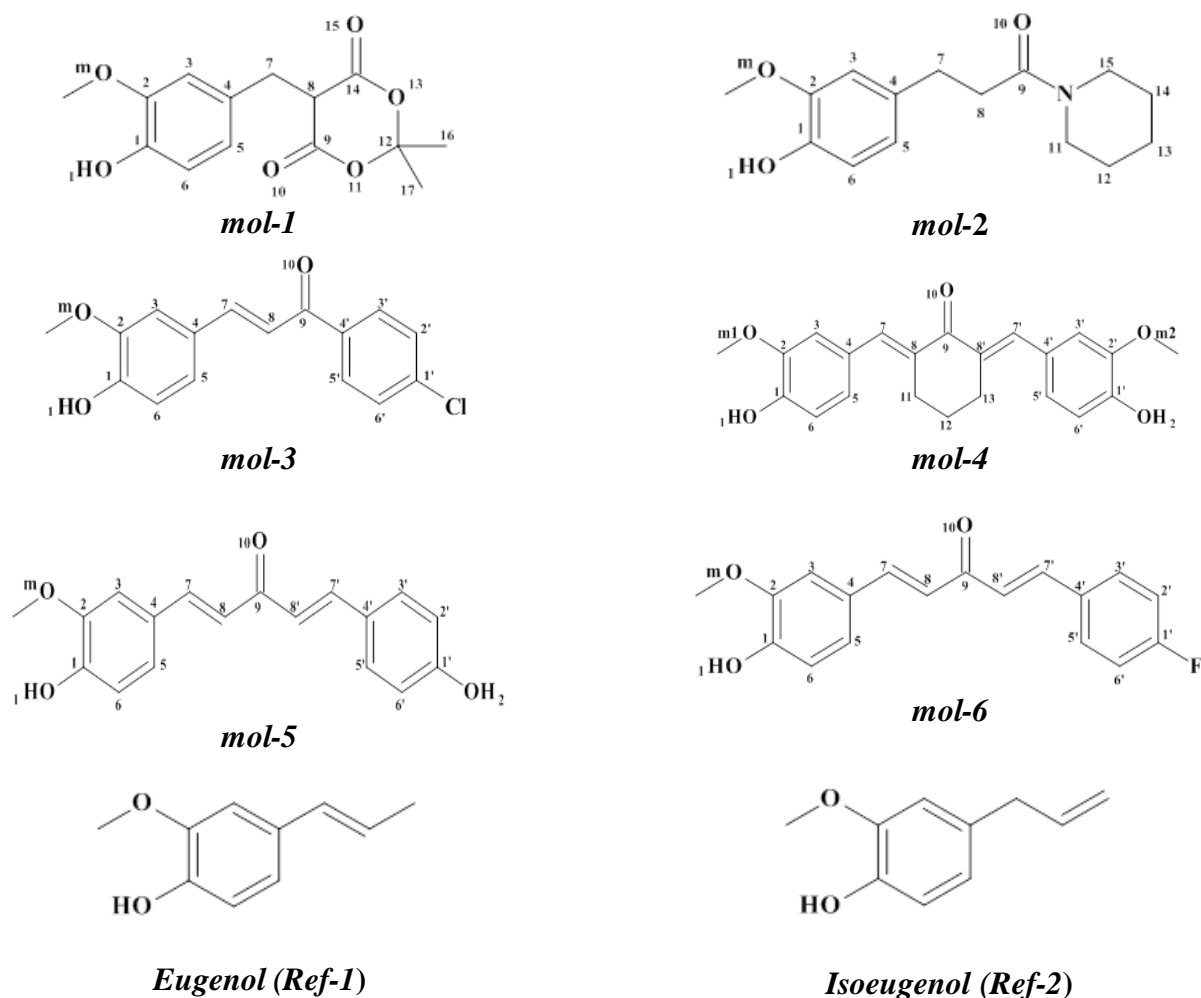


Schéma IV.1 Représentations schématiques des dérivés du 2-MPOH et des antioxydants de référence (eugénol et isoéugénol)

IV.1 Contexte théorique

On identifie trois mécanismes fondamentaux qui expliquent la capacité des antioxydants phénoliques à capturer les radicaux. Bien que le résultat final demeure constant pour chacun de ces mécanismes, le déroulement en termes d'étapes et d'intermédiaires, ainsi que la préférence pour le type de solvant utilisé, varient. En conséquence, les antioxydants neutralisent les radicaux libres grâce aux stratégies suivantes :[3].

Mécanisme 1 : HAT

Transfert d'atome d'hydrogène (HAT, éq. 1) de la molécule antioxydante (2-MPOH) aux radicaux (R^\bullet). La liaison O-H est rompue de manière homolytique. D'un point de vue thermodynamique, le HAT est dirigé par l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H phénolique, BDE.



Mécanisme 2 : SPLET

Transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET). Ce mécanisme comporte deux étapes (2a et 2b)



Mécanisme 3 : SET-PT

Transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT). Ce mécanisme comporte également deux étapes (3a et 3b).



Les paramètres énergétiques liés à ces trois mécanismes sont BDE (eq. 1), PA (eq. 2a), ETE (eq. 2b), IP (eq. 3a) et PDE (eq. 3b) et peuvent être estimés à l'aide des équations suivantes :

$$BDE = H(2 - MPO^\bullet) + H(H^\bullet) - H(2 - MPOH) \quad (4)$$

$$PA = H(2 - MPO^-) + H(H^+) - H(2 - MPOH) \quad (5)$$

$$ETE = H(2 - MPO^{\bullet}) + H(e) - H(2 - MPO^{-}) \quad (6)$$

$$IP = H(2 - MPOH^{\bullet+}) + H(e) - H(2 - MPOH) \quad (7)$$

$$PDE = H(2 - MPO^{\bullet}) + H(H^+) - H(2 - MPOH) \quad (8)$$

IV.2 Résultats et discussion

IV.2.1. Analyse de l'efficacité antioxydante des composés dérivés de 2-méthoxyphénol en phase gazeuse

- Dans le but de la compréhension de l'activité antioxydante de notre composé nous avons effectué une étude basée sur la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), aux niveaux de calcul M05-2X et LC- ω PBE en association avec la base 6-31+G (d, p).
 - Les valeurs de $\langle S^2 \rangle$ obtenues pour les radicaux (2-MPO \bullet) et les cations radicaux (2-MPO $\bullet+$) dans cette étude se situent respectivement entre 0,76 et 0,81 avec la fonctionnelle M05-2X, et entre 0,77 et 0,91 avec la fonctionnelle LC- ω PBE. [11]
 - L'enthalpie de l'atome d'hydrogène H \bullet en phase gazeuse, calculée au niveau théorique (U) M05-2X et (U) LC- ω PBE s'élèvent respectivement à (-310,9 et -314,8 kcal.mol⁻¹[12–14]
 - Les valeurs d'enthalpie H^+ et $H(e^-)$ utilisées sont reportés de la littérature en phase gazeuse et correspondent respectivement à 6,2 et 3,145 kJ. [12–14]
 - L'eugénol et l'isoeugénol ont été choisis comme molécules antioxydantes de référence.
 - Toutes les enthalpies moléculaires ont été calculées à 298,15 K.

Historiquement, l'enthalpie de dissociation des liaisons (BDE) est l'une des premières grandeurs étudiées en association avec les antioxydants, avec un mécanisme simple. Elles sont présentées dans le tableau IV.1 et les figures IV.1, IV.2

Composé	BDE	PA	ETE	IP	PDE
<i>mol-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.34	342.94	51.5	176.03	218.41
<i>M05-2X</i>	81.18	340.18	54.18	176.44	217.93
<i>mol-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	82.28	355.61	43.77	173.61	218.7
<i>M05-2X</i>	86.34	352.86	46.67	172.07	225.97
<i>mol-3</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	82.18	335.86	63.42	179.32	219.96
<i>M05-2X</i>	86.21	331.61	68.48	178.1	220.49
<i>mol-4 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.95	336.1	57.94	178.59	215.46
<i>M05-2X</i>	81.19	331.5	62.88	167.73	225.16
<i>mol-4 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	81.87	340.96	58.01	178.59	220.39
<i>M05-2X</i>	86.18	336.42	62.95	167.73	230.15
<i>mol-5 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.1	331.23	61.96	176.42	216.19
<i>M05-2X</i>	79.56	326.11	66.64	174	217.25
<i>mol-5 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	81.29	333.52	64.87	176.42	221.39
<i>M05-2X</i>	85	328.63	69.56	174	222.69
<i>mol-6</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.37	331.74	61.73	174.73	218.74
<i>M05-2X</i>	80.84	327.42	66.6	172.71	219.82
<i>Ref-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.68	351.03	43.75	173.11	221.68
<i>M05-2X</i>	81.58	348.2	46.57	171.7	221.58
<i>Ref-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.1	352.65	44.55	168.55	228.65
<i>M05-2X</i>	84.42	349.83	47.78	166.03	230.08

Tableau IV. 1 Enthalpies de réaction en phase gazeuse en kcal/mol

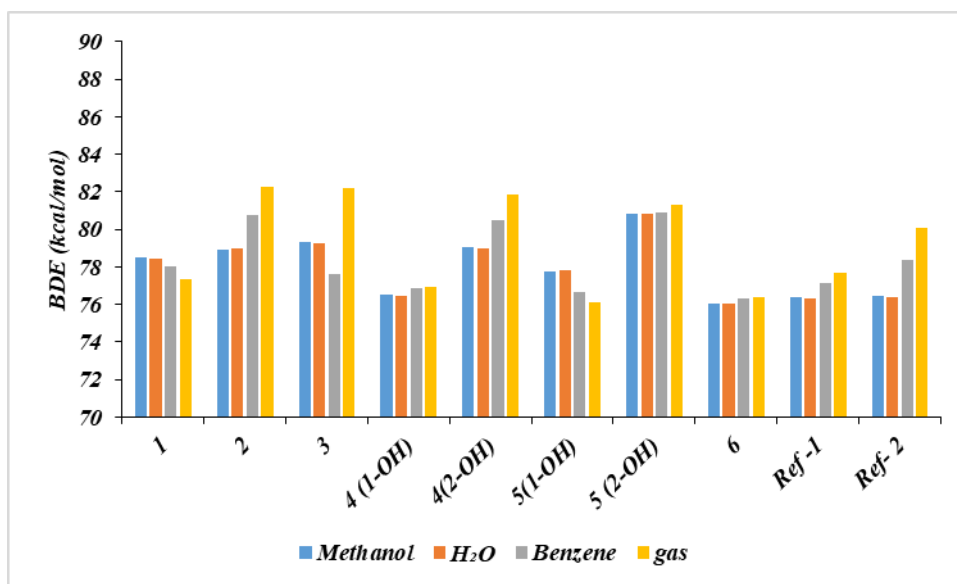


Figure IV. 1 : énergies de dissociation des liaisons (BDE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence (eugénol et isoeugénol), calculées à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phases gazeuse et solvant

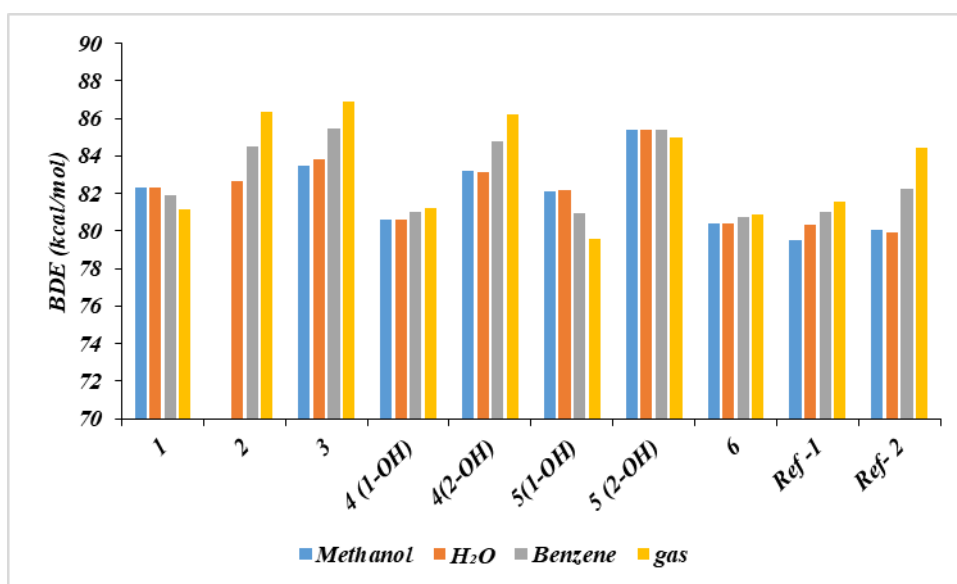


Figure IV. 2 Énergies de dissociation des liaisons (BDE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculées à l'aide de la fonction M05-2X dans les phases gazeuse et solvant

Les résultats suivants montrent que les paramètres impliqués dans les trois mécanismes mentionnés sont d'une magnitude différente. Cette évidence peut être une indication primaire de la voie de piégeage des radicaux la plus favorisée. Dans les parties suivantes, chaque paramètre et son mécanisme associé sont discutés.

IV.2.1.1. Mécanisme Transfert d'atome d'hydrogène (HAT) :

La Dissociation de la Liaison d'Énergie (BDE) est le paramètre thermodynamique le plus solide pour caractériser le mécanisme de Transfert d'Atome d'Hydrogène (HAT). Dans cette voie, un atome d'hydrogène (H) est transféré d'un groupe hydroxyle d'un composé antioxydant vers le radical libre. En conséquence, la liaison O-H la plus faible, correspondant à la BDE la plus basse, devrait être plus facilement rompue, mettant ainsi en évidence une activité antiradicalaire (antioxydante) plus élevée.

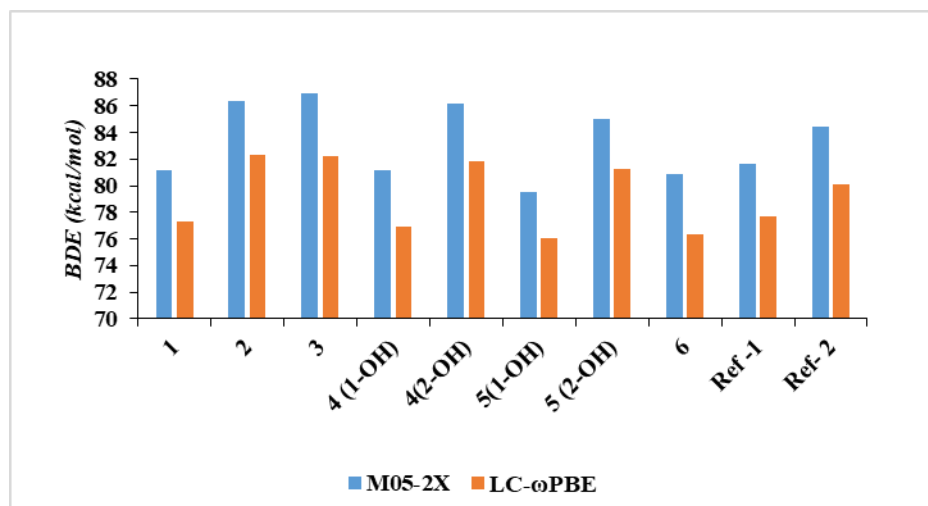


Figure IV. 3 : Comparaison des BDE calculées (kcal/mol) des dérivés du 2-MPOH en utilisant les fonctions LC- ω PBE et M05-2X en phase gazeuse

Tout d'abord, les valeurs de BDE calculées au niveau de la théorie LC- ω PBE sont les plus faibles (voir figure IV.3). Mais comme les valeurs des enthalpies de réaction ne sont pas identiques pour deux fonctionnelles, il est nécessaire de discuter les résultats les deux fonctionnelles (LC- ω PBE et M05-2X). Les différences entre les valeurs de M05-2X et de LC- ω PBE ne dépassent pas +4,7 kcal/mol et, systématiquement, la fonctionnelle M05-2X fournit des énergies BDE plus élevées (jusqu'à +5%), (voir Figure IV.3).

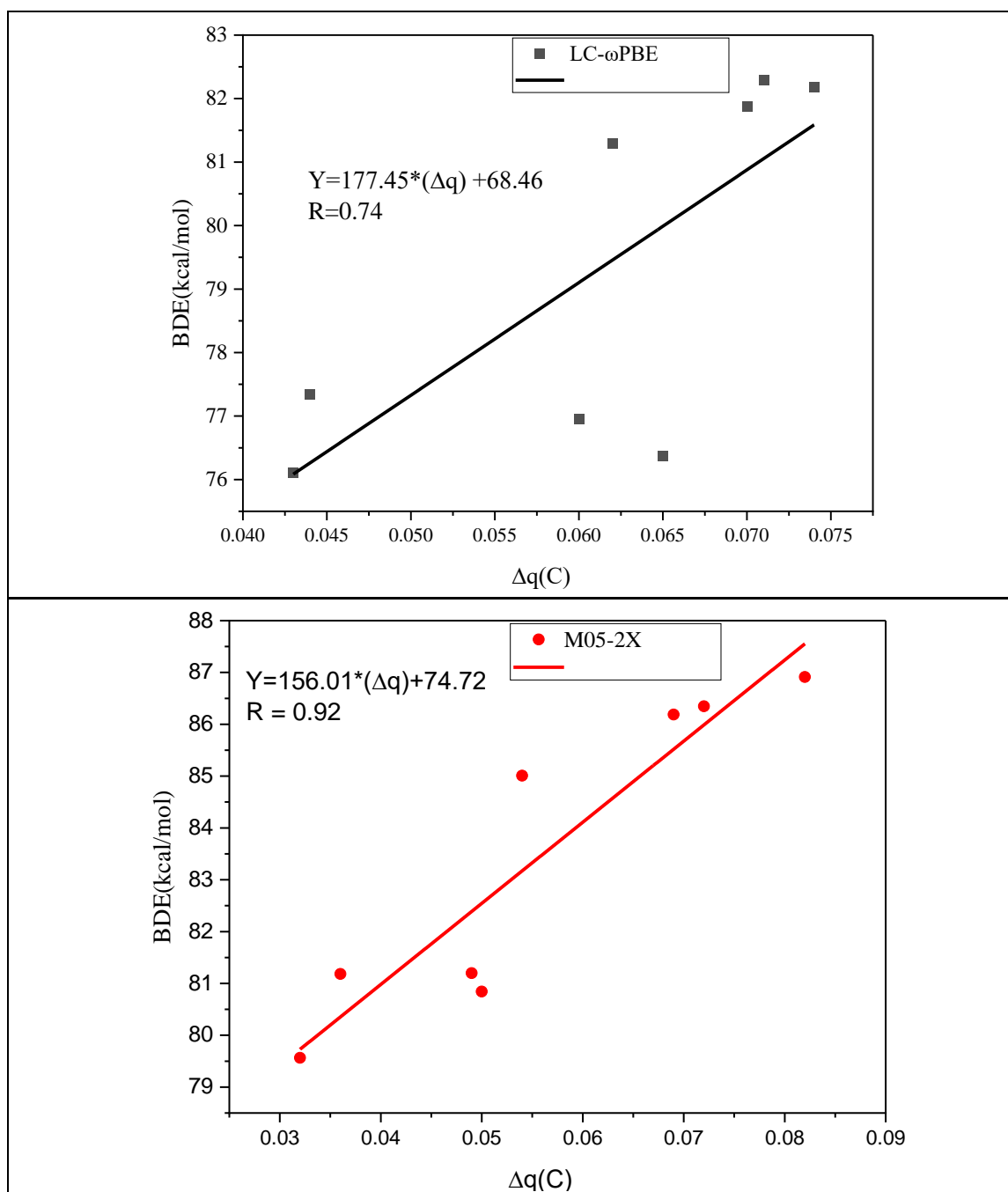


Figure IV. 4 : Corrélation linéaire entre les valeurs BDE et la variation des charges de Mulliken

Ceci est dû essentiellement dû à la différence d'énergie entre le MP-OH et le radical MP-O \cdot selon la fonction choisie. Cette différence provient de la différence de délocalisation (conjugaison) de l'HOMO avec les paires isolées de l'oxygène. Cela apparaît dans la densité de spin de l'oxygène dans les radicaux donnés dans les tableaux III.13-III.18. qui montrent environ 0,01 e- de plus sur l'oxygène avec la fonction LC- ω PBE par rapport à la fonction M05-2X. D'autre part, la charge (Mulliken) sur ces oxygènes dans les espèces moléculaires est comprise entre -0,50 et -0,53 avec les deux fonctionnelles. La variation de charge entre le MP-OH et le radical MP-O correspondant

est de 0,03 à 0,08 selon les molécules. On trouve à peu près le même classement si l'on compare cette variante dans les deux fonctionnelles (*mol-3 – mol-2 – mol-4(2-OH) -mol-5(2-OH) -mol-6 – mol-4(1-OH) -mol-5(1-OH) -mol-1*). Une corrélation linéaire approximative entre le descripteur BDE et la variation de charge est obtenue (voir figure IV.4).

L'ordre d'augmentation des enthalpies de dissociation de la liaison O-H (BDE) est le même pour les deux fonctions, comme indiqué dans les figures IV.1 et IV.2 ou le tableau IV.1.

Selon LC- ω PBE: *mol-5(1-OH) < mol-6 < mol-4(1-OH) < mol-1 < Ref-1 < Ref-2 < mol-5(2-OH) < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-2*

Selon M05-2X: *mol-5(1-OH) < mol-6 < mol-1 = mol-4(1-OH) < mol-Ref-1 < mol-Ref-2 < mol-5(2-OH) < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-2*

Ce résultat montre que le 1-OH du composé *mol-5* a la valeur BDE la plus faible et qu'il présente une réactivité de piégeage des radicaux plus élevée que les autres dérivés du *2-MPOH* en phase gazeuse. Les valeurs BDE indiquent également que les quatre composés (*mol-1, mol-4, mol-5* et *mol-6*) sont des antioxydants plus efficaces que les systèmes de référence (*Ref-1* et *Ref-2*).

D'autre part, pour les deux molécules *mol-4* et *mol-5*, il existe deux groupement O-H (O-H1 et O-H2). Dans les deux cas (*mol-4* et *mol-5*), l'abstraction de l'atome H en position 1 donne une valeur BDE plus faible que l'abstraction de l'atome H en position 1'. Cette différence est de 4,9 kcal/mol pour le composé *4* avec les deux fonctionnelles. Pour le composé *mol-5*, la différence se situe dans les limites de 5 % (5,3 kcal/mol) avec les deux produits fonctionnelles LC- ω PBE et M05-2X. De plus, la valeur BDE (O-H2) montre que la deuxième action HAT est également possible mais elle est moins favorisée car l'énergie requise est plus élevée, et le radical O-H2 est moins stable que le radical O-H1.

IV.2.1.2. Mécanisme SPLET

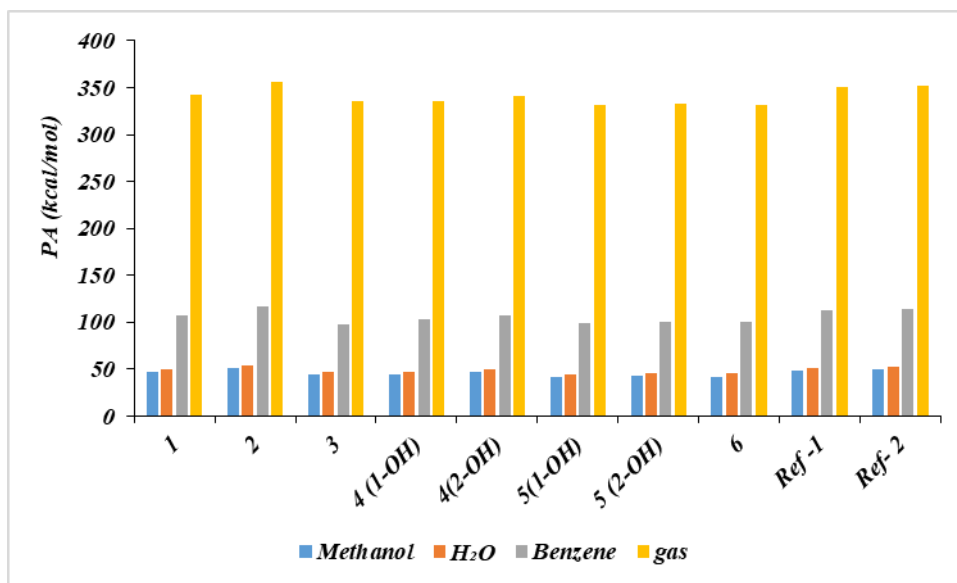


Figure IV. 5 : Affinité protonique (PA, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant (contributions non corrigées).

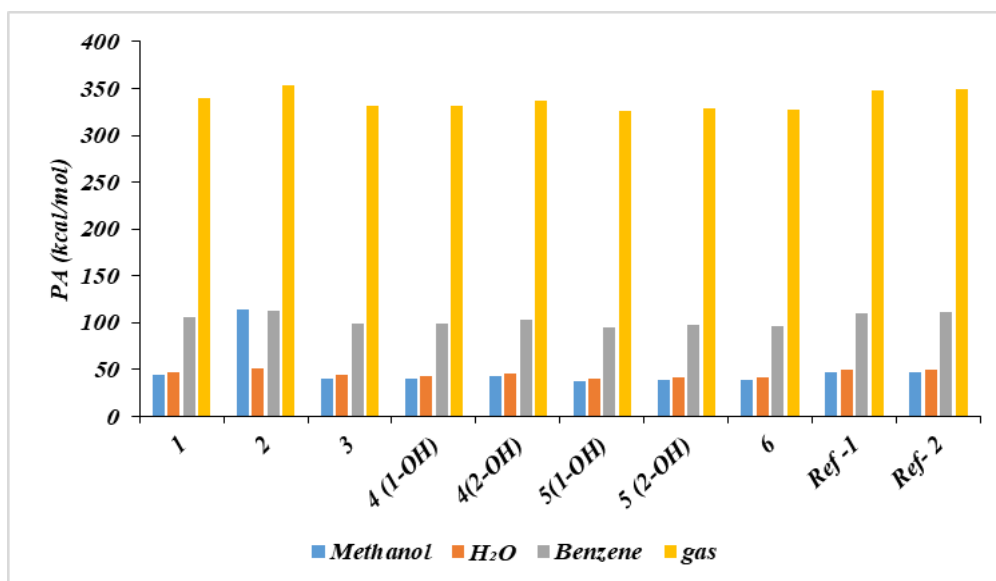


Figure IV. 6 : Affinité protonique (PA, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant

La réaction en deux étapes du transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET) est présentée dans les figures IV.5 et IV.7 (voir tableau IV.1). Cette dernière montre que la première étape (PA) nécessite beaucoup plus d'énergie que la seconde (ETE). Cela indique que la première étape (PA) est la plus lente et celle qui détermine la vitesse. Les valeurs de PA calculées au niveau théorique par la méthode LC- ω PBE sont légèrement plus élevées que celles calculées avec la fonctionnelle M05-2X, mais les différences ne dépassent pas 5,1 kcal/mol (voir les figures IV.5 et IV.6 pour la fonction M05-2X).

Dans ce travail, on a discuté également les valeurs des affinités protoniques (PAs) obtenues à partir des calculs théoriques à deux niveaux de théorie différents (LC- ω PBE et M05-2X) pour différentes molécules et dérivés, sachant qu'on a entamé la discussion de différents points importants tel que:

Les PAs suivent un ordre approximativement similaire pour les deux niveaux de théorie étudiés. Cependant, il existe des différences dans l'ordre des PAs pour certaines molécules, notamment 3 et 4 (1-OH), bien que ces différences ne soient pas significatives.

LC- ω PBE: *mol-5(1-OH)* < *mol-6* < *mol-5(2-OH)* < *mol-3* < *mol-4(1-OH)* < *mol-4(2-OH)* < *mol-1* < *Ref-1* < *Ref-2* < *mol-2*

M05-2X: *mol-5(1-OH)* < *mol-6* < *mol-5(2-OH)* < *mol-3* = *mol-4(1-OH)* < *mol-4(2-OH)* < *mol-1* < *Ref-1* < *Ref-2* < *mol-2*

Pour les molécules comportant deux groupements OH (*mol-4* et *mol-5*), il est noté que le groupe 1-OH a une PA plus faible que le groupe 2-OH, ce qui suggère que le transfert de proton à partir de 1-OH est plus probable que celui de 2-OH. La molécule 2 présente une PA élevée, mais elle a également une énergie totale électronique (ETE) considérablement plus faible par rapport aux autres dérivés de 2-MPOH étudiés. Par conséquent, de point de vue thermodynamique, la forme déprotonée de la *mol-2* devrait être la meilleure autant que donneur d'électrons.

Les énergies calculées ne sont pas directement comparables à l'expérience en raison de la sous-estimation de l'énergie de solvatation pour les espèces chargées, en particulier les ions H⁺, dans les solvants polaires. En phase gazeuse, l'énergie électronique du proton est trouvée égale à environ 1,5 kcal/mol, bien que cela ne modifie pas les tendances observées pour les comparaisons au sein d'un même solvant. L'impact de l'énergie de solvatation est examiné plus en détail dans la section 4.2.

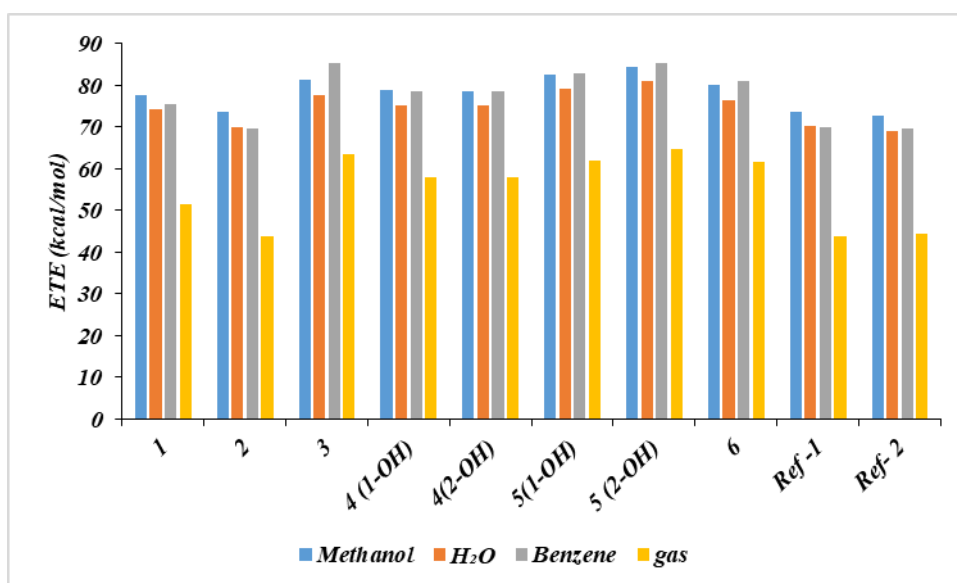


Figure IV. 7 : enthalpie de transfert d'électrons (ETE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.

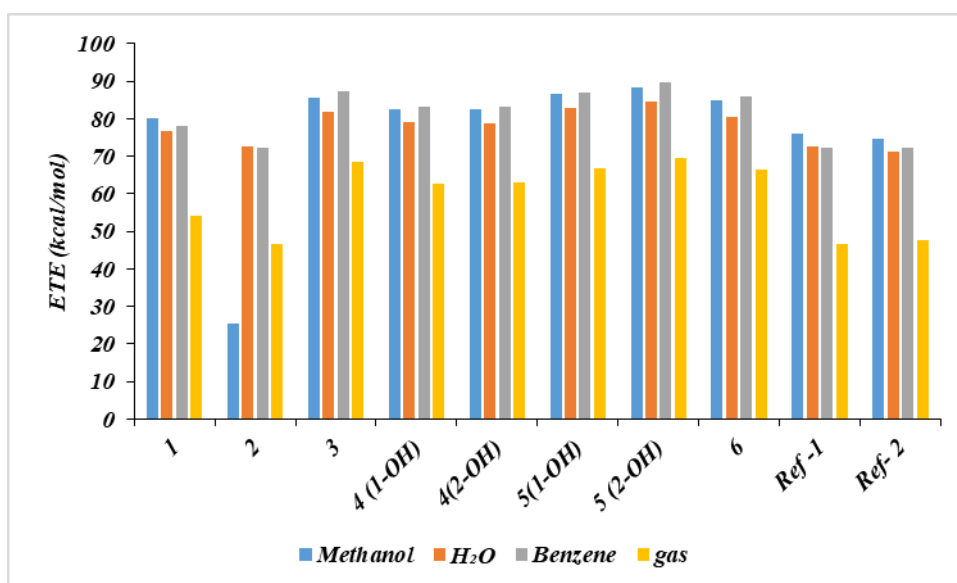


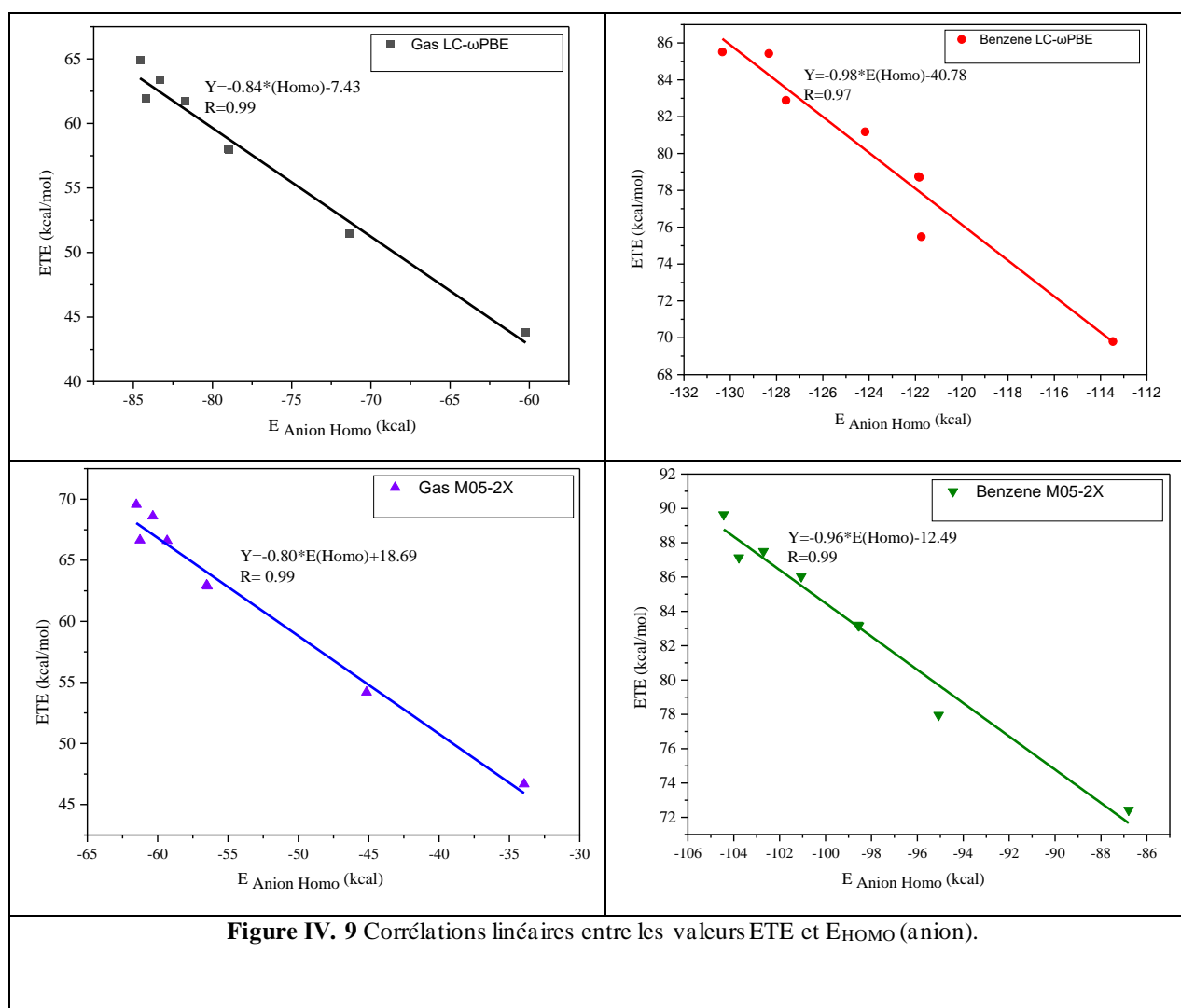
Figure IV. 8 : Enthalpie de transfert d'électrons (ETE, kcal/mol) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant

Dans la deuxième étape (ETE) de la SPLET, le transfert d'électrons a lieu. Les enthalpies de transfert d'électrons dans la Figure IV.7 et la Figure IV.8 sont ascendantes dans le même ordre avec les deux fonctionnelles selon l'ordre :

Ref-1 < mol-2 < Ref-2 < mol-1 < mol-4 (1-OH) < mol-4 (2-OH) < mol-6 < mol-5(1-OH) < mol-3 < mol-5(2-OH).

Le fonctionnelle M05-2X donne les valeurs les plus élevées. Les différences entre les valeurs LC- ω PBE et M05-2X ne dépassent pas 5,0 kcal/mol (4 %).

Une excellente corrélation linéaire entre le descripteur ETE qui exprime l'enthalpie de transfert d'électrons de l'anion ($2-MPO^-$) et l'énergie HOMO des anions. Cependant, cette corrélation n'est pas valable dans les milieux polaires, ce qui est certainement lié à la contribution de la solvation de l'anion.



IV.2.1.3. SET-PT mécanisme

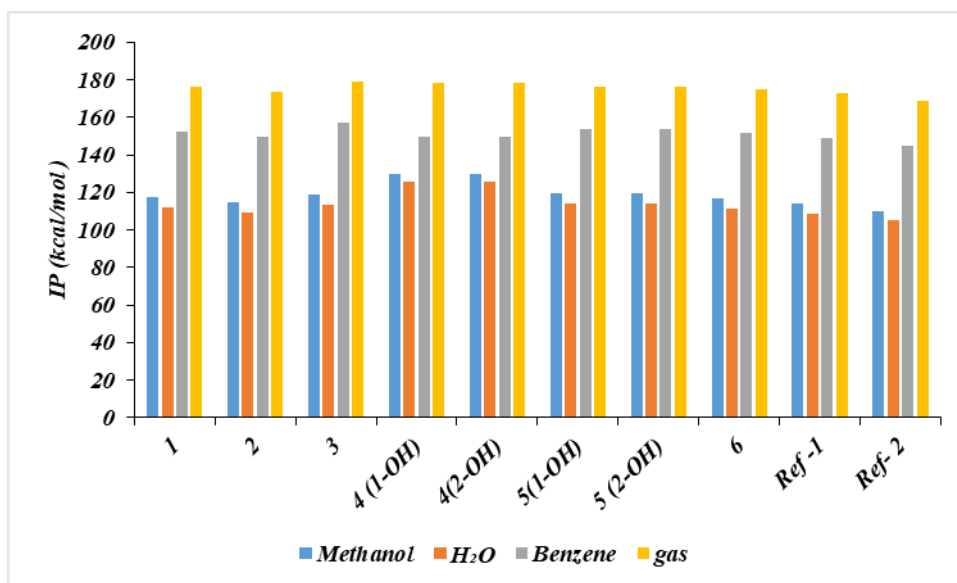


Figure IV. 10 : Potentiel d'ionisation (IP, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculé à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant

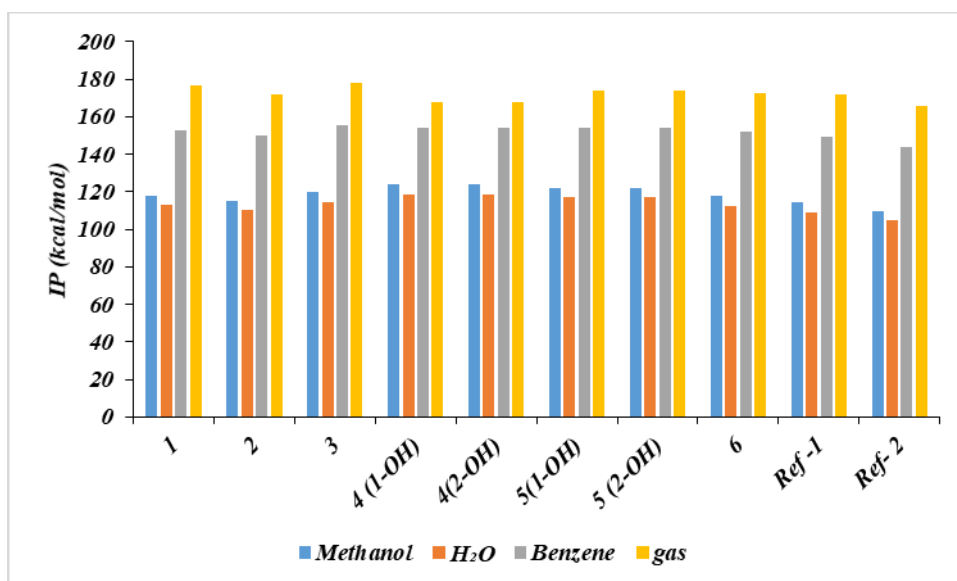


Figure IV. 11 : Potentiel d'ionisation (IP, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculé à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant

Les figures IV.10 et IV.12 affichent les potentiels d'ionisation (IP) ainsi que l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) calculés. Il est important de noter que les valeurs d'IP requises pour la première étape sont plus basses que celles nécessaires pour la deuxième étape du mécanisme SET-PT. Par conséquent, il est probable que la deuxième étape soit le facteur le plus susceptible de limiter la vitesse de réaction d'un tel mécanisme dans un solvant polaire.

En général, les molécules à faible IP sont plus ionisées et ont conduit à un meilleur taux de transfert d'électrons entre les radicaux libres et les antioxydants.

Premièrement, les valeurs IP calculées au niveau la théorie M05-2X sont les plus faibles (sauf pour la molécule *mol-1*), mais les données M05-2X et LC- ω PBE sont très proches.

Les potentiels d'ionisation en phase gazeuse (IP) augmentent dans l'ordre suivant :

LC- ω PBE: **Ref- 2 < Ref -1 < mol- 2 < mol-6 < mol-1 < mol-5(1-OH) = mol-5(2-OH) < mol-4(1-OH) = mol-4(2-OH) < mol-3**

M05-2X: **Ref-2 < mol-4(1-OH) = mol-4(2-OH) < mol-Ref-1 < mol- 2 < mol-6 < mol- 5 (1-OH) = mol-5(2-OH) < mol-1 < mol-3**

Toutes les valeurs IP obtenues avec la LC- ω PBE sont plus grandes que celles des composés de référence (eugénol et isoeugénol), ce qui suggère une activité inférieure à celle des composés de référence (eugénol et isoeugénol). Cet ordre (LC- ω PBE) indique que la molécule *mol-2* devrait être la meilleure autant que donneur d'électrons parmi les composés étudiés.

La fonctionnelle M05-2X indique que la valeur IP du composé *mol-4* est supérieure à celle du composé de référence (isoeugénol, Ref-2) et qu'il devrait être le meilleur autant que donneur d'électrons.

Les enthalpies de dissociation des protons (PDE) de la deuxième étape du mécanisme SET-PT, qui mesurent la tendance à la déprotonation des cations radicaux formés lors de la première étape, sont représentées dans les figures IV.12 et IV.13

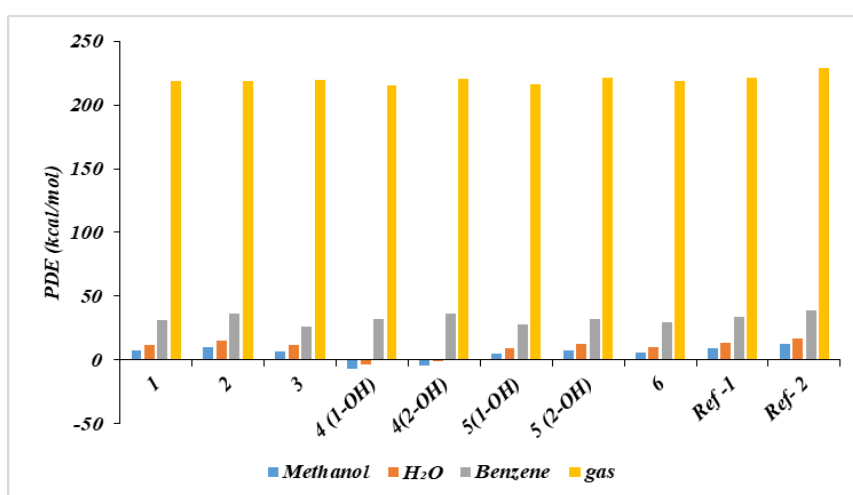


Figure IV. 12 enthalpie de dissociation des protons (PDE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.

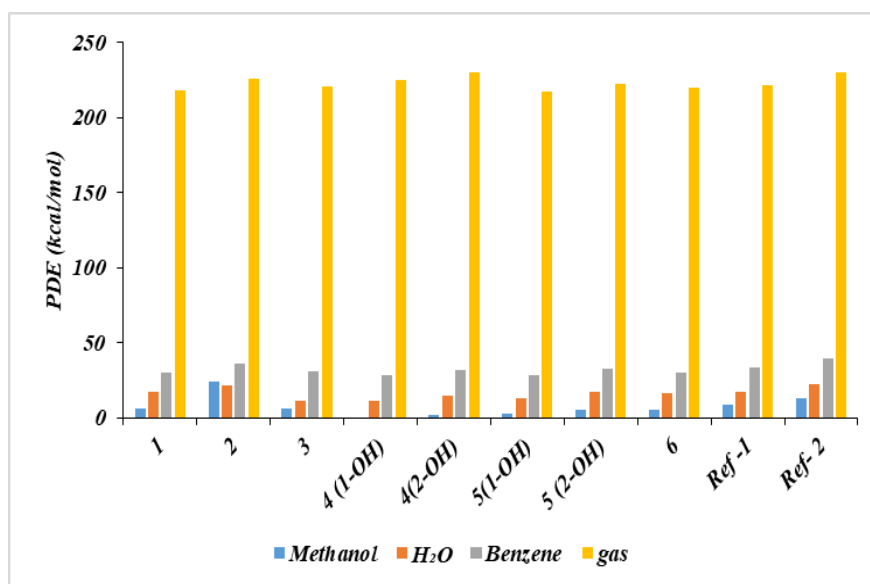


Figure IV. 13 : Enthalpie de dissociation des protons (PDE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction M05-2X en phase gazeuse et en phase de solvant.

En général, on observe que la fonctionnelle LC- ω PBE donne des valeurs d'énergie plus basses que la méthode M05-2X, bien que les différences entre les deux ne dépassent pas 5,0 kcal/mol (5%).

En ce qui concerne les valeurs des enthalpies de dissociation des protons (PDE), elles suivent un ordre différent de celui des potentiels d'ionisation (IP) pour les deux méthodes :

Pour LC- ω PBE: *mol-4 (1-OH)* < *mol-5(1-OH)* < *mol- 1* < *mol-2* < *mol- 6* < *mol-3* < *mol- 4(2-OH)* < *mol-5(2-OH)* < *Ref-1* < *Ref-2*

Pour M05-2X: *mol-5 (1-OH)* < *mol-1* < *mol- 6* < *mol-3* < *Ref-1* < *mol-5(2-OH)* < *mol-4(1-OH)* < *mol- 2* < *Ref-2* < *mol-4(2-OH)*

La fonctionnelle LC- ω PBE indique que la plus faible enthalpie de dissociation des protons (PDE) est celle de 4(1-OH), ce qui reflète une plus grande tendance à la déprotonation dans ce cas. En revanche, la méthode M05-2X montre que la PDE la plus faible est celle de 5(1-OH). De plus, les valeurs de PDE pour O-H1 sont inférieures à celles d'O-H2 dans les deux composés (4 et 5), ce qui est en accord avec les résultats de la BDE (énergie de dissociation des liaisons), indiquant que ce groupe hydroxyle perd plus facilement un proton du cation radical que les autres.

Cependant, il est important de noter que les énergies obtenues à partir de ces calculs ne sont pas directement comparables à l'expérience, car elles ne tiennent pas compte de l'énergie de solvation des espèces chargées, notamment H⁺, qui est sous-estimée dans les solvants polaires. En phase gazeuse, l'énergie électronique du proton est nulle, mais elle est de l'ordre de 1,5 kcal/mol, comme

précédemment mentionné. L'influence de l'énergie de solvation sera discutée dans la section suivante.

Enfin, en examinant les mécanismes de réaction SET-PT et SPLET, il est clair que les deux voies impliquent des énergies plus élevées que le mécanisme HAT (Transfert d'Atome d'Hydrogène Abstrait). Par conséquent, en phase gazeuse, le mécanisme HAT est plus favorable en raison de la facilité du transfert d'atome d'hydrogène et de la formation simultanée du radical 2-MPO[•] en une seule étape, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.[4]

D'autre part, les deux fonctionnels M05-2X et LC- ω PBE montrent que le composé *mol-5* est l'antioxydant le plus actif d'après les descripteurs calculés mentionnés ci-dessus selon les trois mécanismes proposés.

IV.2.2. Analyse de l'efficacité antioxydante des composés dérivés de 2-méthoxyphenol dans les solvants (Benzène, Eau, Méthanol)

- Pour étudier l'effet de l'environnement (effets de solvant), l'effet des solvants polaires (eau et méthanol) et non polaires (benzène) a été évalué à l'aide du modèle C-PCM
- Les enthalpies de l'atome d'hydrogène H dans l'eau, benzène et méthanol [•], calculées au niveau théorique (U) M05-2X et (U) LC- ω PBE s'élèvent respectivement (-310,9 et -314,8 kcal.mol). -1
- Les valeurs des enthalpies pour le proton et l'électron sont obtenues à partir de références bibliographiques et sont présentées dans le tableau IV. 2

Tableau IV. 2 Enthalpies de H (H⁺) et H(e⁻) en kcal/mol

	Benzène	Eau	Méthanol
(H^+)	-208	-245	-248
$H(e^-)$	-1.6	-25	-20.5

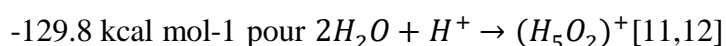
De plus, ces informations sont également illustrées dans les figures IV.1-IV.13 ci-dessus. En effet, aucune comparaison ne peut être faite avec les énergies des antioxydants pour deux raisons :

1. A notre connaissance, aucune valeur d'énergie de solvation des molécules étudiées n'est disponible dans la littérature.

2. L'énergie de solvation du proton H^+ et de l'électron e^- est approximativement évaluée par le modèle de solvation utilisé, car, en raison de la petite taille de ces espèces, le modèle électrostatique est trop grossier et il faut utiliser des molécules d'eau explicites pour traiter l'électron et le proton solvatés. Par exemple, les énergies calculées de la solvation du proton ont été trouvées, au même niveau de calcul, égales à :



Et



Cette faiblesse provient de l'erreur d'auto-interaction énergétique, qui entraîne une stabilisation excessive des systèmes en raison d'une délocalisation excessive de la densité électronique dans le cadre des calculs DFT. Cette question a déjà été abordée il y a vingt ans dans le rapport H_2^+ [17] et les systèmes à trois centres et deux électrons [18] et des valeurs similaires ont été obtenues à des niveaux de calcul plus élevés [19].

Les données sur les enthalpies de réaction dans le benzène, l'eau et le méthanol sont reportés sur les tableaux IV. 3, IV. 4 et IV.5

Tableau IV. 3 : Enthalpies de réaction en phase benzénique en kcal/mol

<i>Fonctionnelle</i>	BDE	PA	ETE	IP	PDE
<i>mol-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.03	107.75	75.48	152.27	30.97
<i>M05-2X</i>	81.88	105.23	77.95	152.90	30.28
<i>mol-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.78	116.20	69.79	149.92	36.07
<i>M05-2X</i>	84.50	113.38	72.42	150.08	35.72
<i>mol-3</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.59	97.29	85.52	157.05	25.75
<i>M05-2X</i>	85.48	99.30	87.49	155.61	31.18
<i>mol-4 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.84	103.35	78.70	149.58	32.48
<i>M05-2X</i>	81.04	99.18	83.16	154.28	28.07
<i>mol-4 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.52	106.99	78.74	149.58	36.16
<i>M05-2X</i>	84.76	102.86	83.20	154.28	31.79
<i>mol-5 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.67	98.99	82.89	153.89	27.99
<i>M05-2X</i>	80.95	95.12	87.13	154.25	28.01
<i>mol-5 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.87	100.66	85.42	153.89	32.19
<i>M05-2X</i>	85.38	97.04	89.64	154.25	32.44
<i>mol-6</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.33	100.36	81.17	151.61	29.94
<i>M05-2X</i>	80.73	96.01	86.02	151.82	30.22
<i>Ref-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.17	112.42	69.96	148.82	33.57
<i>M05-2X</i>	80.98	110.02	72.26	149.11	33.18
<i>Ref-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.38	113.93	69.66	144.92	38.67
<i>M05-2X</i>	82.26	111.31	72.25	144.07	39.50

Tableau IV. 4 : Enthalpie de réaction dans l'eau en kcal/mol

<i>Fonctionnelle</i>	BDE	PA	ETE	IP	PDE
<i>mol-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.47	49.69	74.29	112.03	11.95
<i>M05-2X</i>	82.30	47.20	76.71	113.29	16.92
<i>mol-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.95	54.55	69.92	109.54	14.93
<i>M05-2X</i>	82.63	51.77	72.46	110.11	21.35
<i>mol-3</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	79.25	47.16	77.60	113.25	11.51
<i>M05-2X</i>	83.80	43.68	81.73	114.45	10.95
<i>mol-4 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.48	46.90	75.10	125.41	-
<i>M05-2X</i>	80.57	43.17	79.00	118.71	11.07
<i>mol-4 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.97	49.39	75.10	125.41	-
<i>M05-2X</i>	83.11	45.80	78.91	118.71	14.80
<i>mol-5 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.83	44.18	79.16	114.06	9.29
<i>M05-2X</i>	82.18	40.80	82.99	116.88	13.17
<i>mol-5 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.85	45.36	81.00	114.06	12.31
<i>M05-2X</i>	85.37	42.28	84.69	116.88	17.60
<i>mol-6</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.01	45.05	76.47	111.45	10.07
<i>M05-2X</i>	80.37	41.53	80.45	112.16	16.71
<i>Ref -1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.35	51.60	70.26	108.56	13.30
<i>M05-2X</i>	80.30	49.29	72.61	109.06	17.41
<i>Ref -2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.37	52.79	69.09	105.22	16.67
<i>M05-2X</i>	79.93	50.38	71.15	104.55	22.04

Tableau IV. 5: Enthalpie de réaction dans le méthanol en kcal/mol

Fonctionnelle	BDE	PA	ETE	IP	PDE
<i>mol-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.48	46.90	77.81	117.28	7.43
<i>M05-2X</i>	82.29	44.57	80.04	118.15	6.46
<i>mol-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	78.94	51.58	73.59	114.81	10.37
<i>M05-2X</i>	97.03	113.98	25.37	115.35	24.01
<i>mol-3</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	79.32	44.21	81.35	118.57	6.99
<i>M05-2X</i>	83.47	40.30	85.50	119.46	6.45
<i>mol-4 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.50	43.98	78.75	129.77	-7.23
<i>M05-2X</i>	80.60	40.23	82.68	123.77	-1.11
<i>mol-4 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	79.05	46.53	78.74	129.77	-4.68
<i>M05-2X</i>	83.19	42.91	82.60	123.77	1.74
<i>mol-5 (1-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	77.77	41.31	82.69	119.29	4.72
<i>M05-2X</i>	82.11	37.93	86.50	122.08	2.36
<i>mol-5 (2-OH)</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	80.85	42.52	84.56	119.29	7.79
<i>M05-2X</i>	85.38	39.27	88.42	122.08	5.62
<i>mol-6</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.03	42.22	80.04	116.71	5.56
<i>M05-2X</i>	80.39	38.27	85.04	117.99	5.32
<i>Ref-1</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.39	48.86	73.76	113.80	8.82
<i>M05-2X</i>	79.52	46.55	76.12	114.28	8.39
<i>Ref-2</i>					
<i>LC-ωPBE</i>	76.47	50.07	72.63	109.65	12.28
<i>M05-2X</i>	80.05	47.65	74.71	109.76	12.61

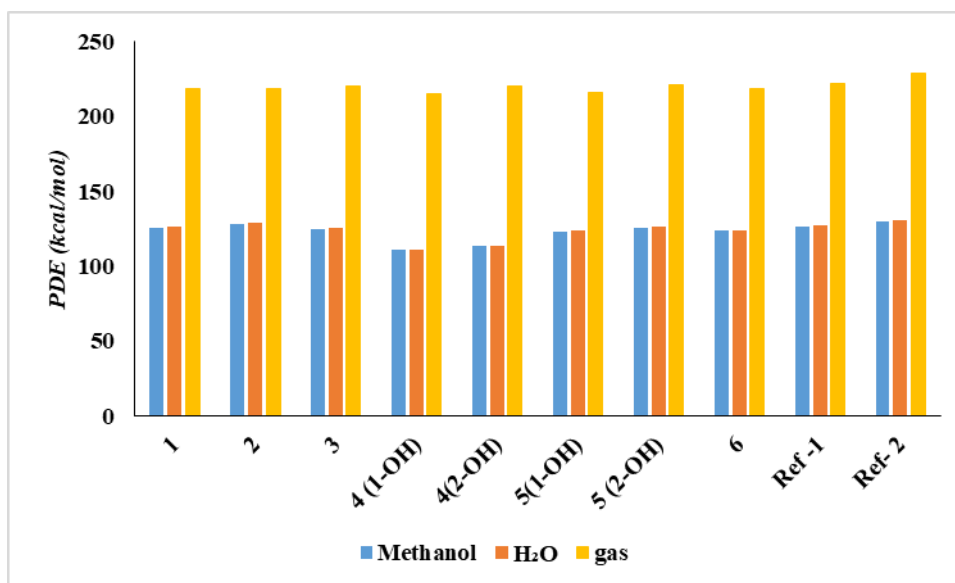


Figure IV. 14 : Enthalpie de dissociation des protons corrigée (PDE, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant.

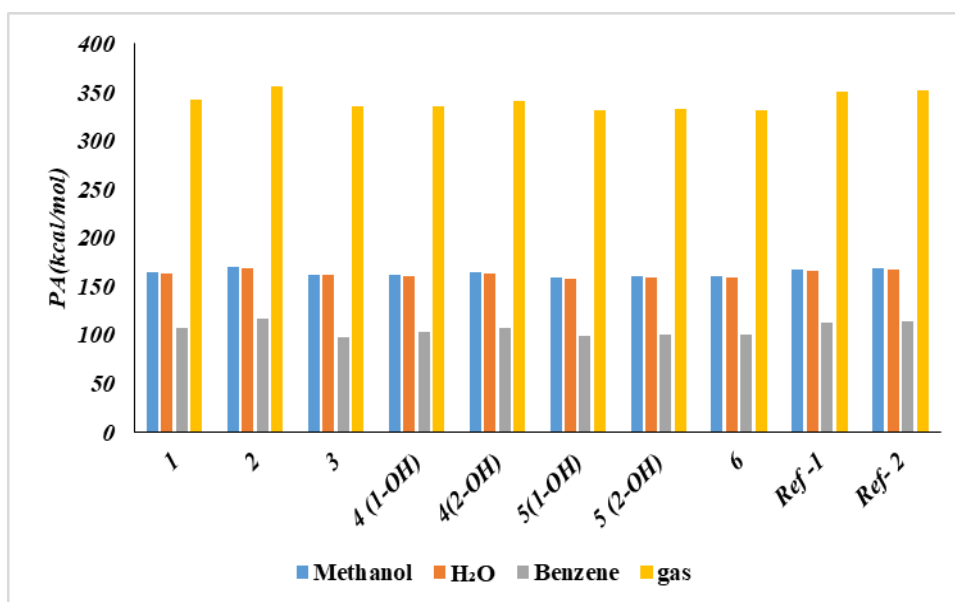


Figure IV. 15 : Affinité protonique corrigée (PA, kcal.mol⁻¹) pour les dérivés du 2-MPOH et les antioxydants de référence calculée à l'aide de la fonction LC- ω PBE en phase gazeuse et en phase de solvant

En conséquence, les valeurs reportées dans les tableaux IV. 4 et IV.5 (en fait des valeurs négatives pour 4(1-OH) et 4(2-OH)) Fig.12 (PDE) et Fig.13) devraient être considérablement décalées afin de traiter les énergies de protons solvatés plus proches de l'expérience. Les figures IV.14 et IV.15

montrent des PDE ou des PA raisonnables, respectivement, lorsqu'on utilise une valeur (semi-empirique) de 130 kcal/mol. Quoi qu'il en soit, la tendance est fiable, comme cela a déjà été démontré, par exemple, dans le calcul des valeurs de pKA des complexes[13,14]

IV.2.2.1. Mécanisme de Transfert d'atome d'hydrogène (HAT) dans les solvants polaires et non polaires :

En comparant les valeurs de BDE des O-H liées au mécanisme HAT (figures IV.1 et IV.2), on remarque que les valeurs BDE changent légèrement en fonction des solvants, car dans le processus HAT, il n'y a pas d'espèce de charge stabilisée par des solvants polaires ou déstabilisée par des solvants non polaires. En général, les enthalpies de dissociation des liaisons ne sont pas considérablement affectées par l'environnement[15–18] comme le montrent les valeurs BDE des figures IV.1 et IV.2.

Les résultats de ces figures (voir tableaux IV.2-IV.4) montrent que les BDE de O- H liées au mécanisme HAT sont proches dans tous les environnements étudiés.

De même que pour le milieu en phase gazeuse, les valeurs BDE calculées au niveau théorique en utilisant la fonctionnelle LC- ω PBE dans trois solvants sont les plus faibles par rapport aux valeurs de la fonctionnelle M05-2X.

Les différences entre les valeurs des fonctionnelles LC- ω PBE et M05-2X ne dépassent pas 4.3, 3.7 et 4 kcal/mol dans les solvants benzène, eau et méthanol respectivement.

Les solvants polaires (eau et méthanol) entraînent des changements plus importants dans les BDE que les solvants non polaires (benzène) (figures IV.1 et IV.2). Les BDE en phase de solvant sont inférieures à celles en phase gazeuse avec les deux fonctionnelles (avec l'exception de deux BDE O-H calculées pour les composés *mol-1* et *mol-5(1-OH)*). Des changements significatifs sont constatés pour les BDE du composé *mol-2* dans le méthanol, qui sont plus élevées d'environ 10,7 kcal/mol que celles en phase gazeuse, et ceci selon la fonctionnelle (M05-2X).

Nous pouvons constater que la magnitude de l'effet du solvant sur les valeurs BDE est la même que celle des deux références (*Ref-1* et *Ref-2*). Les BDE en phase de solvant ne suivent pas la même tendance que celles en phase gazeuse.

Dans la méthode de dosage DPPH où l'éthanol a été utilisé comme solvant, les résultats expérimentaux de la réf [4]démontrent que les antioxydants ont démontré une capacité de réduction maximale et l'ordre de l'activité antioxydante est le suivant : (*mol-1*, *mol-2*, *mol-3*, *mol-4*, *mol-5*).

Le mécanisme est perçu comme un mécanisme de transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET) dans un solvant protique, tandis que l'ABTS et l'ORAC, réalisés dans une solution aqueuse, sont des mécanismes HAT et l'ordre de l'activité antioxydante est différent. En comparant ce résultat avec nos résultats théoriques dans le méthanol et l'eau (valeurs BDE), les deux méthodes M05 et LC- ω PBE offrent pratiquement le même ordre, et le mécanisme SPLET est prévu pour être plus favorisé dans le méthanol et l'eau (en général, les solvants polaires).

En particulier, la disposition dans le méthanol est la suivante :

LC- ω PBE: $mol-6 < Ref-1 < Ref-2 < mol-4(1-OH) < mol-5(1-OH) < mol-1 < mol-2 < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-5(2-OH)$

M05-2X: $Ref-1 < Ref-2 < mol-6 < mol-4(1-OH) < mol-5(1-OH) < mol-1 < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-5(2-OH) < mol-2$

Et l'ordre de l'eau est :

LC- ω PBE: $mol-6 < Ref-1 < Ref-2 < mol-4(1-OH) < mol-5(1-OH) < mol-1 < mol-2 < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-5(2-OH)$

M05-2X: $Ref-2 < Ref-1 < mol-6 < mol-4(1-OH) < mol-5(1-OH) < mol-1 < mol-2 < mol-4(2-OH) < mol-3 < mol-5(2-OH)$

Il est également observé que la molécule 6 présente la plus grande activité antioxydante avec les deux solvants. Le solvant apolaire (benzène) avec les deux fonctionnelles LC- ω PBE et M05-2X présente les mêmes résultats

En particulier, l'ordre du benzène est le suivant :

LC- ω PBE: $mol-6 < mol-5(1-OH) < mol-4(1-OH) < Ref-1 < mol-3 < mol-1 < Ref-2 < mol-4(2-OH) < mol-2 < mol-5(2-OH)$

M05-2X: $mol-6 < mol-5(1-OH) = < Ref-1 < mol-4(1-OH) < mol-1 < Ref-2 < mol-2 < mol-4(2-OH) < mol-5(2-OH) < mol-3$

On peut alors affirmer que les ambiguïtés qui nous ont amenés à étudier l'activité antioxydante de ces molécules sont clarifiées.

Comme on l'a constaté en phase gazeuse, le groupement O-H1 (dans les deux composés *mol-4* et *mol-5*) est le groupe le plus favorisé pour la donation d'hydrogène H (donnant un électron) par rapport au groupe O-H2.

De manière intéressante, mais comme prévu, l'effet des solvants polaires est plus fort lorsqu'il s'agit d'une espèce chargée, comme par exemple le proton (PA, PDE figures IV.5 et IV.12). L'effet est moins sensible pour la BDE avec la fonction M05-2X alors qu'il apparaît clairement avec la fonction LC- ω PBE. Cela souligne l'importance de la manière dont la corrélation est traitée dans ces fonctions.

Le M05-2X est une fonctionnelle fortement paramétrée sur un ensemble de propriétés moléculaires *-neutres-* alors que les fonctionnelles corrigées à longue portée (LC) (telles que LC- ω PBE) utilisent un traitement plus physique de la corrélation, plus locale à courte distance électron-électron qu'à longue portée.

IV.2.2.2. Mécanisme SPLET dans les solvants polaires et non polaires :

Les valeurs des figures IV. 5 et IV.7 montrent que le solvant a un impact important sur les enthalpies de réaction dans le cas de la SPLET car ce mécanisme implique des espèces chargées [19–22]. Contrairement au cas des BDE, nos calculs fournissent des PA et des ETE particuliers dans des gammes considérablement plus larges. Les valeurs de PA calculées au niveau de la théorie M05-2X sont les plus faibles comparées aux valeurs de LC- ω PBE similaires à la phase gazeuse (voir figures IV.5, IV.7 ou tableau IV.2-IV4). Les différences entre les valeurs LC- ω PBE et M05-2X ne dépassent pas 4,4, 3,7 et 3,9 kcal.mol⁻¹ dans les solvants benzène, eau et méthanol respectivement, soit moins de 5%.

Les valeurs de PA ont diminué dans trois solvants. Cependant, cette réduction est extrêmement importante dans les solvants polaires (méthanol et eau). Elle peut être due à la stabilisation des systèmes chargés créés dans la première étape du mécanisme SETPT par les solvants polaires. En outre, la délocalisation et la conjugaison des électrons π sont plus importantes dans les milieux polaires.

Les affinités protoniques dans le benzène (solvant non polaire) sont inférieures aux affinités protoniques correspondantes en phase gazeuse correspondants de 232 à 240 kcal/mol, le décalage moyen étant de 235 kcal/mol. Dans les solvants polaires (eau et méthanol), une très forte diminution de l'AP (environ 323 kcal/mol) peut être observée dans l'eau avec la fonction LC- ω PBE. En général :

PAs (méthanol) < PAs (eau) < PAs (benzène) < PAs (gaz).

Ainsi, les solvants polaires peuvent accélérer l'étape de détermination de la vitesse de la SPLET et faciliter la déprotonation par rapport aux solvants non polaires.

En phase de solution, les enthalpies de transfert d'électrons (ETE) sont plus élevées que les valeurs correspondantes en phase gazeuse en utilisant deux approches de calcul (IV.7 et IV.8)

. Les valeurs ETE calculées au niveau de théorie M05-2X sont les plus élevées par rapport aux valeurs LC- ω PBE similaires à celles de la phase gazeuse

Dans un solvant non polaire (benzène), cette augmentation peut être considérée comme uniforme avec une valeur moyenne s'élevant à 22 et 22,6 kcal mol⁻¹ avec les fonctionnels M05-2X et LC- ω PBE, respectivement.

Pour les fonctionnels utilisés, les ETE dans l'eau sont plus élevés que les valeurs en phase gazeuse de 14 à 27 kcal/mol (LC- ω PBE) et de 13 à 26 kcal/mol (M05-2X). Dans le méthanol, l'augmentation est plus importante, des valeurs ETE plus élevées sont obtenues avec un décalage moyen de 23 et 22 kcal/mol avec LC- ω PBE et M05-2X, respectivement.

Comme en phase gazeuse, l'excellente corrélation linéaire entre le descripteur ETE (calculé avec les deux fonctions M05-2X ou LC- ω PBE) dans un solvant non polaire (benzène) et l'énergie HOMO des anions souligne que l'électron transféré est prélevé sur l'HOMO. (Voir figure IV.9).

IV.2.2.3. Mécanisme SET-PT dans les solvants polaires et non polaires :

Les IP et PDE calculés illustrent l'effet du solvant sur le mécanisme SET-PT. Les valeurs IP ont diminué dans trois solvants (benzène, eau et méthanol) (voir figures IV.10, Fig. IV.11).

La réduction est assez importante dans les solvants polaires (eau et méthanol). Elle est peut-être due à la stabilisation des systèmes chargés créés dans la première étape du mécanisme SET-PT par des solvants polaires. De plus, la délocalisation des densités de spin est plus importante dans les milieux.

Dans le benzène, la chute des valeurs IP est comprise entre 2 et 29 et entre 13 et 24 kcal/mol² avec les deux fonctionnelles LC- ω PBE et M05-2X, respectivement. Dans le méthanol, les IP sont considérablement plus faibles, une diminution moyenne de l'IP est de 55 et 56 kcal/mol avec les deux fonctionnelles M05-2X et LC- ω PBE, respectivement. Dans l'eau, la diminution est plus importante, s'élevant en moyenne à 58 et 62 avec M05-2X et LC- ω PBE, respectivement.

Les valeurs IP calculées au niveau théorique M05-2X sont plus élevées que les valeurs LC- ω PBE, contrairement à la phase gazeuse.

Les différences entre les valeurs LC- ω PBE et M05-2X ne dépassent pas 4,7, 6,7 et 6,0 kcal/mol dans le benzène, l'eau et les figures IV.10 et IV.11 montrent que les valeurs d'IP sont presque similaires à la molécule de référence eugénol, ce qui suggère que les composés étudiés ont des caractéristiques de donneur d'électrons similaires à celles de l'eugénol dans les solvants polaires et non polaires.

Le deuxième paramètre important de la voie SET-PT est PDE. Comme nous l'avons vu dans la discussion sur la phase gazeuse, cette étape est probablement celle qui limite la vitesse, et il est donc intéressant de constater un effet notable du solvant sur les PDE. Des valeurs de PDE considérablement réduites sont observées dans les solvants polaires ou non polaires

(PDE (méthanol) < PDE (eau) < PDE (benzène)). (Voir Figure IV.12 et Fig. IV.13).

Cette réduction des valeurs de PDE est due aux deux espèces chargées (H^+ et 2-MPO $\bullet+$) qui peuvent être stabilisées par les solvants polaires, comme nous l'avons vu précédemment.

Les PDE dans le benzène sont inférieures en moyenne de 187 et 191 kcal/mol avec LC- ω PBE et M05-2X, respectivement, aux valeurs correspondantes en phase gazeuse, tandis que les PDE dans l'eau et le méthanol sont encore plus faibles. Dans l'eau, la moyenne est de 207 kcal/mol avec les deux fonctionnelles. Le solvant méthanol donne des valeurs beaucoup plus basses avec des valeurs moyennes de 212 et 214 kcal/mol avec LC- ω PBE et M05-2X, respectivement.

En analysant trois mécanismes de réactions HAT, SPLET et SET-PT dans des solvants, nous pouvons constater que les tendances changent en fonction des solvants. Il est clair que les solvants polaires influencent considérablement les PDE et les PA. Cela révèle que le processus HAT peut être plus probable dans une solution de benzène (solvant non polaire en général), où les IP et les PA sont toujours plus élevés que les BDE pour les deux liaisons O-H.

Les solvants polaires (eau et méthanol) induisent des changements significatifs dans les enthalpies des espèces chargées, ce qui affecte de manière dominante l'énergie SET-PT et SPLET. Dans les solvants polaires (eau et méthanol), on observe des baisses très importantes des PA, qui sont considérablement plus faibles que pour les BDE. Par conséquent, dans les solvants polaires, la SPLET représente le mécanisme thermodynamiquement préféré, suivi de la HAT et de la SET-PT.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons effectué des calculs détaillés basés sur les principes de la DFT, On a étudié les différents mécanismes d'action principale antioxydante d'une série de 2-Methoxyphenols, le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), mécanisme de transfert d'électron-proton (SET-PT) et de transfert d'électron-proton séquentiel (SPLET)

Cette étude nous a montré que la molécule *mol-6* est la plus qualifiée pour le mécanisme de transfert de charge. Dans ces étapes, le mécanisme impliqué dans les propriétés antioxydantes des six composés phénoliques est le transfert d'atome d'hydrogène (HAT).

Par conséquent, le mécanisme impliqué dans les caractéristiques antioxydantes de ces six composés phénoliques dans des solvants polaires est le mécanisme de transfert séquentiel de protons et d'électrons (SPLET). Par la suite, le meilleur antioxydant dans un solvant polaire est la molécule *mol-5* (1-OH). Cependant, le mécanisme SET-PT, qui est souvent utilisé avec certains antioxydants, n'est pas efficace avec les composés étudiés.

En ce qui concerne les caractéristiques de calcul de la DFT, on peut souligner la bonne corrélation entre ETE et l'énergie HOMO des anions calculés dans les phases gazeuses, et on a remarqué que les deux fonctions d'échange-corrélation utilisées dans cette étude donnent presque les mêmes résultats en ce qui concerne les énergies et les propriétés, à savoir PA, ETE, IP et PDE, à l'exception des valeurs des BDE.

Références :

- [1] E. Migliavacca, P.-A. Carrupt, B. Testa, Theoretical Parameters to Characterize Antioxidants. Part 1. The case of vitamin E and analogs, *Helv. Chim. Acta.* 80 (1997) 1613–1626. <https://doi.org/10.1002/hlca.19970800519>.
- [2] A. Altemimi, N. Lakhssassi, A. Baharlouei, D.G. Watson, D.A. Lightfoot, Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts, *Plants.* 6 (2017) 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>.
- [3] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1173–1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>.
- [4] S.S. AlNeyadi, N. Amer, T.G. Thomas, R. Al Ajeil, P. Breitener, N. Munawar, Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some 2-Methoxyphenols derivatives, *Heterocycl. Commun.* 26 (2020) 112–122. <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0112>.
- [5] J.S. Wright, D.J. Carpenter, D.J. McKay, K.U. Ingold, Theoretical calculation of substituent effects on the O-H bond strength of phenolic antioxidants related to vitamin E, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 4245–4252. <https://doi.org/10.1021/ja963378z>.
- [6] L. Estévez, R.A. Mosquera, Molecular structure and antioxidant properties of delphinidin, *J. Phys. Chem. A.* 112 (2008) 10614–10623. <https://doi.org/10.1021/jp8043237>.
- [7] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, Experimental and theoretical determination of the antioxidant properties of isoespintanol (2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-methylphenol), *J. Mol. Struct.* 877 (2008) 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.07.010>.
- [8] C. Iuga, J.R. Alvarez-Idaboy, N. Russo, Antioxidant activity of trans-resveratrol toward hydroxyl and hydroperoxyl radicals: A quantum chemical and computational kinetics study, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3868–3877. <https://doi.org/10.1021/jo3002134>.
- [9] M.E. Alberto, N. Russo, A. Grand, A. Galano, A physicochemical examination of the free radical scavenging activity of Trolox: Mechanism, kinetics and influence of the

environment, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 4642–4650. <https://doi.org/10.1039/c3cp43319f>.

[10] G. Mazzone, M. Toscano, N. Russo, Density functional predictions of antioxidant activity and UV spectral features of nasutin A, isonasutin, ellagic acid, and one of its possible derivatives, *J. Agric. Food Chem.* 61 (2013) 9650–9657. <https://doi.org/10.1021/jf403262k>.

[11] A.S. Menon, L. Radom, Consequences of Spin Contamination in Unrestricted Calculations on Open-Shell Species: Effect of Hartree–Fock and Møller–Plesset Contributions in Hybrid and Double-Hybrid Density Functional Theory Approaches, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 13225–13230. <https://doi.org/10.1021/jp803064k>.

[12] J.E. Bartmess, Thermodynamics of the electron and the proton, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 6420–6424. <https://doi.org/10.1021/j100076a029>.

[13] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčin, Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N-H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 952 (2010) 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>.

[14] P.W. Atkins, J. , & De Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, 2014. [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(61\)90576-2](https://doi.org/10.1016/0016-0032(61)90576-2).

[15] F. Berthias, L. Feketeová, H. Chermette, V. Forquet, C. Morell, H. Abdoul-Carime, B. Farizon, M. Farizon, T.D. Märk, Proton Migration in Clusters Consisting of Protonated Pyridine Solvated by Water Molecules, *ChemPhysChem.* 16 (2015) 3151–3155. <https://doi.org/10.1002/cphc.201500465>.

[16] H. Abdoul-Carime, F. Berthias, L. Feketeová, M. Marciante, F. Calvo, V. Forquet, H. Chermette, B. Farizon, M. Farizon, T.D. Märk, Velocity of a Molecule Evaporated from a Water Nanodroplet: Maxwell–Boltzmann Statistics versus Non-Ergodic Events, *Angew. Chemie.* 127 (2015) 14898–14902. <https://doi.org/10.1002/ange.201505890>.

[17] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, Correct dissociation behavior of radical ions such as H₂⁺ in density functional calculations, *J. Chem. Phys.* 114 (2001) 1447–1453. <https://doi.org/10.1063/1.1332989>.

- [18] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, A posteriori corrections to systematic failures of standard density functionals: The dissociation of two-center three-electron systems, *J. Chem. Phys.* 115 (2001) 11068–11079. <https://doi.org/10.1063/1.1418439>.
- [19] V.S. Bryantsev, M.S. Diallo, A.C.T. Van Duin, W.A. Goddard, Evaluation of B3LYP, X3LYP, and M06-Class density functionals for predicting the binding energies of neutral, protonated, and deprotonated water clusters, *J. Chem. Theory Comput.* 5 (2009) 1016–1026. <https://doi.org/10.1021/ct800549f>.
- [20] F. Mechachti, S. Lakehal, A. Lakehal, C. Morell, L. Merzoud, H. Chermette, Predicted structure and selectivity of 3d transition metal complexes with glutamic: N, N - bis(carboxymethyl) acid, *New J. Chem.* 45 (2021) 18366–18378. <https://doi.org/10.1039/d1nj03298d>.
- [21] J. Lengyel, J. Rimarčík, A. Vagánek, E. Klein, On the radical scavenging activity of isoflavones: thermodynamics of O–H bond cleavage, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 10895–10903.
- [22] A. Vagánek, J. Rimarčík, K. Dropková, J. Lengyel, E. Klein, Reaction enthalpies of OH bonds splitting-off in flavonoids: The role of non-polar and polar solvent, *Comput. Theor. Chem.* 1050 (2014) 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2014.10.020>.
- [23] E. Nazarpavar, M. Zahedi, E. Klein, Density Functional Theory (B3LYP) Study of Substituent Effects on O–H Bond Dissociation Enthalpies of trans -Resveratrol Derivatives and the Role of Intramolecular Hydrogen Bonds, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 10093–10104. <https://doi.org/10.1021/jo301612a>.
- [24] E.G. Bakalbassis, A.T. Lithoxidou, A.P. Vafiadis, Theoretical Insights, in the Liquid Phase, Into the Antioxidant Mechanism-Related Parameters in the 2-Monosubstituted Phenols, *J. Phys. Chem. A.* 110 (2006) 11151–11159. <https://doi.org/10.1021/jp061718p>.
- [25] A. Vagánek, J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, On the energetics of homolytic and heterolytic OH bond cleavage in flavonoids, *Comput. Theor. Chem.* 991 (2012) 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.04.014>.
- [26] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism, *J. Phys. Chem. A.* 108 (2004) 4916–4922. <https://doi.org/10.1021/jp037247d>.

[27] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, Density functional computations of the energetic and spectroscopic parameters of quercetin and its radicals in the gas phase and in solvent, *Theor. Chem. Acc.* 111 (2004) 210–216. <https://doi.org/10.1007/s00214-003-0544-1>.

[28] M. Leopoldini, I. Prieto Pitarch, N. Russo, M. Toscano, Structure, conformation, and electronic properties of apigenin, luteolin, and taxifolin antioxidants. A first principle theoretical study, *J. Phys. Chem. A.* 108 (2004) 92–96. H

Conclusion
Conclusion

Générale
Générale

Conclusion Générale

Dans cette étude, nous avons présenté une analyse approfondie des structures, des orbitales moléculaires, du potentiel électrostatique moléculaire, des densités de spin et des indicateurs de réactivité chimique globale de six composés synthétisés de 2-méthoxyphénols (2-MPOH), en utilisant des calculs de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) de premiers principes. L'examen des indicateurs de réactivité globale dans les phases gazeuses et dans des solvants non polaires a révélé que la molécule 6 présentait la plus grande adaptation pour le processus de transfert de charge. Les effets antioxydants des six dérivés phénoliques ont été attribués à l'échange d'atomes d'hydrogène (HAT) dans ces phases. En revanche, les moments dipolaires et les polarisations moyennes de tous les produits chimiques étudiés ont indiqué une forte polarisation, davantage influencée par des environnements polaires. Les capacités antioxydantes de ces six dérivés phénoliques dans des solvants polaires ont été attribuées au mécanisme de transfert séquentiel de protons et d'électrons (SPLET). La molécule 5 (1-OH) a démontré des propriétés antioxydantes supérieures lorsqu'elle a été exposée à des solvants polaires.

Les différences de performance antioxydante observées lors des expériences expérimentales, selon la technique utilisée (DPPH, ABTS ou ORAC) et le solvant polaire choisi (éthanol ou eau), ont été particulièrement intéressantes. Cependant, nos calculs ont révélé un niveau d'efficacité antioxydante similaire, assez comparable aux méthodes expérimentales DPPH ou ORAC. Néanmoins, nos résultats n'ont pas correspondu à ceux obtenus avec ABTS. Le mécanisme SET-PT, souvent associé à certains antioxydants, n'a pas été efficace lorsqu'il a été appliqué aux produits chimiques étudiés.

En ce qui concerne les caractéristiques des calculs DFT, il a été essentiel de souligner la forte corrélation entre l'énergie de corrélation d'échange (ETE) et l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) des anions calculés dans les phases gazeuses. De plus, il convient de noter que les deux fonctionnelles d'échange-corrélation utilisées dans cette étude ont produit presque les mêmes résultats en termes d'énergie relative et de caractéristiques. En particulier, les fonctionnelles PA, ETE, IP et PDE ont donné des résultats similaires, à l'exception des valeurs BDE. Malgré les incohérences identifiées, nous avons pu conclure que les méthodes utilisées ont présenté des schémas cohérents pour les composés étudiés. Cela a souligné l'idée

que les interactions faibles et les énergies de dispersion n'ont pas contribué de manière significative à la caractérisation des mécanismes étudiés.

Il a été intéressant de constater que l'efficacité antioxydante lors des essais expérimentaux a pu varier en fonction de la méthode utilisée (DPPH, ABTS ou ORAC) dans un solvant polaire (éthanol ou eau). À l'inverse, nos calculs ont offert presque un ordre similaire de l'efficacité antioxydante, plus ou moins proche des méthodes expérimentales DPPH ou ORAC, mais pas avec ABTS. Il a été possible de conclure que les méthodes utilisées ont présenté des tendances similaires pour les composés étudiés, soulignant ainsi que les interactions faibles et les énergies de dispersion n'ont pas joué un rôle essentiel dans la description des mécanismes étudiés.

Annexes



Contents lists available at ScienceDirect

Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comptc

Predicting the activity of methoxyphenol derivatives antioxidants: I. Structure and reactivity of methoxyphenol derivatives, a DFT approach

Roumaissa Khelifi^{a,b}, Nadja Latelli^{a,c,*}, Zoulikha Charifi^{d,e}, Hakim Baaziz^{d,e}, Henry Chermette^{f,*}

^a Faculté des sciences, Département de chimie, Université de Msila, BP 166 Ichbilia, 28000 M'sila, Algeria

^b Laboratoire des Matériaux Inorganiques (LMI), Université de Msila, BP 166 Ichbilia, 28000 M'sila, Algeria

^c Laboratoire chimie des matériaux et des vivants : activité, réactivité, Université El-Hadj Lakhdar Batna, Algeria

^d Department of Physics, Faculty of Science, University of M'sila, 28000 M'sila, Algeria

^e Laboratory of Physics and Chemistry of Materials, University of M'sila, Algeria

^f Université de Lyon, Université Lyon 1 et CNRS UMR 5280, Institut des Sciences Analytiques, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

A B S T R A C T

A series of 2-Methoxyphenols has been studied by DFT calculations at the M05-2X/6-31+(d,p) and LC- ω PBE/6-31+(d,p) levels in gas and in solvents phases. Their global reactivity descriptors have been calculated in the framework of conceptual DFT. Both functionals show similar classification of the set of molecules, according to the values of the hardness and chemical potential driving the tendency to lose an electron. These properties will be used in a following study [1] of the reactivity of these molecules as antioxidant, in gas and solvent phases.

1. Introduction

Natural antioxidants have attracted much attention over the years due to the protection of vital cell components from oxidative stress, caused by free radicals [2]. Substituted phenols (ArOH), are among the most important antioxidants, because they transfer their phenolic H atom to a chain-carrying peroxy radical (ROO^{*}) at a rate much faster than that of the chain propagation [3]. The purpose of the present article is to investigate the structure and reactivity properties of several substituted methoxyphenols. The antioxidant mechanism involved by these compounds will be the subject of a subsequent paper [1].

As indicated by their name, methoxyphenols are compounds containing a methoxy group attached to the benzene ring of a phenol moiety. The first methoxyphenol known is the guaiacol, a mono-methoxybenzene that consists of phenol with a methoxy substituent at the ortho position. The eugenol (4-allyl-2-methoxyphenol) and isoeugenol (2-Methoxy-4-(prop-1-en-1-yl) phenol) are examples of natural methoxyphenols used in perfumes, detergents, air fresheners and cosmetics [4]. Recently, series of six 2-Methoxyphenols (2-MPOH) (Scheme 1) have been synthesized and successfully tested for antioxidant activity, leading to a strong reducing activity [5].

The structural properties, electronic and the global reactivity

descriptors of neutral compounds (2-MPOH) have been calculated in the framework of conceptual DFT.

2. Theoretical and computational details

2.1. 1. Global reactivity descriptors

The conceptual DFT has been quite successful in providing a theoretical basis for popular qualitative chemical descriptors such as electronegativity (χ), chemical potential (μ), chemical hardness (η), chemical softness (S), and electrophilicity index (ω), which describe the reactivity of the molecule as a whole [6–8]. All these parameters may be obtained through the derivation of the energy with respect to N (number of electrons) and the external potential $v(\mathbf{r})$ in Hamiltonian of the system. The first of them, the chemical potential (μ) identified with the negative of the electronegativity (χ) [9], is the first derivative with respect to the number of electrons

$$\chi = -\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (1)$$

The second one is the global hardness (η), this is a global property that was introduced by Parr and Pearson [10] in 1983.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: khelifiroumaissa5@gmail.com (R. Khelifi), nadja.latelli@univ-msila.dz (N. Latelli), zoulikha.charifi@univ-msila.dz (Z. Charifi), hakim.baaziz@univ-msila.dz (H. Baaziz), henry.chermette@univ-lyon1.fr (H. Chermette).

<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114287>

Received 15 April 2023; Received in revised form 27 July 2023; Accepted 16 August 2023

Available online 18 August 2023

2210-271X/© 2023 Published by Elsevier B.V.

reoptimized in presence of the solvent at the two levels of theory (M05-2X and LC- ω PBE). Eugenol and isoeugenol have been selected as anti-oxidant reference molecules.

3. Result and discussion

3.1. Optimized geometries of 2-MPOH derivatives and their radicals.

A detailed knowledge of the structural and electronic properties for the investigated antioxidants is of great importance to understand their scavenging behavior. The results of geometric parameters for the studied molecules in gas and solvents phase (benzene, water and methanol) calculated with M05-2X and LC- ω PBE functional are given in Tables S1-S6 (ESI†).

The structure and numbering convention of the six 2-methoxyphenol (2-MPOH) are displayed in Scheme 1. Tables S1-S6 indicate the changes in the bond lengths and bond angles in the radical (2-MPO) as compared to those in the corresponding neutral molecule (2-MPOH).

We mention that, in case of the two compounds possessing two OH groups (4) and (5), we present only the most stable radical (O-HI radical). However, the descriptors are reported for both cases. (Tables S4 and S5).

The energies of two compounds 4, 5 and their radicals in gas phase, polar and non-polar solvents are enlisted in the Table S7. The order of stability for 4 radicals is as follows: 1-OH radical > 2-OH radical in gas and solvents phase. The 1-OH radical is the most stable one with energy differences of 4.8, 3.6, 2.5, 2.6 kcal mol⁻¹ calculated with two functionals in gas, benzene, water and methanol phases, respectively from the least stable 2-OH radical.

The order of stability for the 5 radicals in gas and solvent phases is as follows: 1-OH radical > 2-OH radical. The more stable radical 1-OH has an energy difference about of 5.3, 4.2, 3.1, 3.2 kcal mol⁻¹ calculated with two functional in gas, benzene, water and methanol phase respectively from the least stable 2-OH radical. To the best of our knowledge, no theoretical and experimental data are available for the studied molecules. Our results are in agreement with experimental and theoretical data of this class of systems (methoxyphenols derivatives) [25–30].

3.2. Global reactivity descriptors in gas phase

A quantitative analysis of the investigated molecule reactivity has been performed through calculations of the global reactivity descriptors. Their 2-MPOH derivatives values in gas phase are calculated at M05-2X and LC- ω PBE levels of theory and the results are reported in Table 1.

The molecule stability measured by the hardness parameter (η), and molecules with smaller values of η are interpreted as being more reactive (less stable). Firstly, from Table 1, one can see that the M05-2X hybrid meta GGA exchange–correlation functional gives the smallest values.

The order the hardness parameter (η) with this functional is: 2 > 1 > 3 > 5 > 4 > 6, whereas the LC- ω PBE range-separated functional gives the order: 1 > 2 > 3 > 5 > 4 > 6.

So the two functionals differed in determining which of the two molecules have the greatest values of hardness (1 or 2), but the two functionals shows that the molecule 6 has lower hardness parameter (η) values than the other molecules and lower than the two antioxidant reference molecules (eugenol and isoeugenol) (See Table 1). Molecule 6 with the lowest stability is more favorable in the charge-transfer mechanism than other molecules.

The second parameter is the chemical potential (μ) which measures the escaping tendency of an electron. As it becomes more negative, it is difficult to donate an electron, but it is more favored to gain. For this parameter (μ) the two functionals give about the same values. The order of chemical potential parameter (μ) is: 2 > 1 > 4 > 3 > 5 > 6 using both functionals M05-2X and LC- ω PBE. Hence, the two functionals show that the Molecule 2 has the highest chemical potential and it has fewer

Table 1

μ , η , ω Global reactivity descriptors (eV), D dipole moments (Debye), and mean polarizability (a.u.) of 2-MPOH derivatives at two levels of theory in gas phase.

Compound	Functional	D	μ	η	ω	$\langle\alpha\rangle$
1						
LC- ω PBE		2.651	-3.744	10.137	0.691	171.36
M05-2X		2.651	-3.675	7.793	0.866	173.87
2						
LC- ω PBE		4.349	-3.436	9.827	0.600	181.74
M05-2X		4.366	-3.133	7.962	0.616	185.67
3						
LC- ω PBE		3.191	-4.366	8.521	1.118	213.81
M05-2X		3.579	-4.371	6.147	1.554	222.08
4						
LC- ω PBE		1.703	-4.152	8.241	1.046	293.33
M05-2X		1.636	-4.139	5.780	1.482	309.69
5						
LC- ω PBE		3.788	-4.449	8.251	1.199	252.73
M05-2X		3.966	-4.402	5.826	1.662	267.42
6						
LC- ω PBE		2.531	-4.444	7.949	1.242	245.63
M05-2X		2.733	-4.430	5.585	1.757	259.15
Ref-1						
LC- ω PBE		1.047	-3.305	9.979	0.547	121.58
M05-2X		1.029	-3.178	7.786	0.648	124.17
Ref-2						
LC- ω PBE		2.892	-3.290	9.592	0.564	125.95
M05-2X		2.885	-3.250	7.152	0.738	129.31

tendencies to lose an electron whereas molecule 6 has the lowest chemical potential and has a larger tendency to lose an electron.

The electrophilicity index (ω) is a reactivity descriptor. Hence, the higher value of the electrophilicity indicates the propensity of the compounds to attract electrons from a generic donor molecule. Several studies [31,32] have shown that this parameter allows quantitative classification of the global electrophilic character of a molecule within the reactivity scale. The (ω) values of 2-MPOH in the gas phase range from (0.600–1.242 eV with LC- ω PBE functional and from (0.616–1.757 eV) using M05-2X. The two functionals give the same order: 6 > 5 > 3 > 4 > 1 > 2. From the electrophilicity values (ω) cited in Table 1, the LC- ω PBE functional splits the six compounds into nucleophiles (1 and 2), moderate electrophile (molecule 4) and as strong electrophiles (3, 5, 6). On the other hand, the values of (ω) obtained with the M05-2X functional indicate that 3, 4, 5, 6 are also strong electrophiles, whereas 2 is considered as nucleophile, and 1 as moderate electrophile. [31].

The values of dipole moments are also reported in Table 1. The molecular dipole moment is used to measure bond polarities in a molecule. Bond polarity is one of the factors determining the physico-chemical properties of molecules. Table 1 shows that all compounds are highly polarized and confirm their solubility in the polar solvents. The dipole moments calculated with the two functionals lie between 1.6 and 4.3 debyes. The dipole moment values of 2-MPOH compounds are in order: 2 > 5 > 3 > 6 > 1 > 4 or similarly in order 2 > 5 > 3 > 1 > 6 > 4 with M05-2X and LC- ω PBE functionals, respectively.

The values of mean polarizability have been presented in the last column of Table 1. The polarizability tensors of all 2-MPOH derivatives have been reported in Table S8. This parameter indicates how the susceptibility of the electronic system is modified when approaching a charge.

On the contrary to the case of the μ and η , the M05-2X hybrid meta GGA-exchange–correlation functional gives polarizability values (173–309 a.u.) larger than that of the range-separated functional LC- ω PBE (171–293 a.u.), but their differences are not significant. The calculated value confirms that the six molecules have the capacity to polarize other atoms or molecules. For the studied compounds the order of mean polarizability 4 > 5 > 6 > 3 > 2 > 1 with both functionals suggests that 4 is more polarizable. Interestingly, one can notice that the mean polarizability is completely correlated with the size of the π conjugated domain. Similarly, the incidence of the number of electrons on

the polarizability, [33] explains that the two molecules (**6** and **3**) are more polarizable than **1** and **2** due to the presence of fluorine and chlorine atoms in the structures of **6** and **3**, respectively.

3.3. Solvent effects on global reactivity descriptors

Most of the chemical reactions occur in solution, and the existence of the solvent may lead to significant differences in the chemical reactivity, so that one should understand its effects. Hence, the study of reactivity indices in solution is the obvious next step and this is the subject of this paragraph.

The effect of non-polar solvent (benzene) and polar solvent (water, methanol) on the global reactivity descriptors at the same level of theory has lead to the results summarized in Table 2.

Starting with hardness parameter values (η), Table 2 shows that for polar solvent (water and methanol) and non-polar solvent (benzene) both functionals (LC- ω PBE, M05-2X) give the same order obtained in gas phase, but a little different order is observed for two compounds (**4** and **5**), the order is: ($\mathbf{4} \geq \mathbf{5}$) with LC- ω PBE functional. Like in gas phase, the two functionals show that the compound **6** has a lower hardness (η) values.

Secondly, concerning the chemical potential (μ), Table 2 shows that for polar and non-polar solution the same order as that obtained in gas phase is observed with both functionals LC- ω PBE and M05-2X.

Thirdly, for the (ω) values of **2-MPOH** in non-polar solvent (benzene) and polar solvent (H₂O and methanol), the two functionals give approximately the same order and the same classification of electrophilicity scale as the gas phase. The only molecule exhibiting a change in its classification is **4** which shifts from moderate electrophile in gas phase to strong electrophile in non-polar phase (benzene) with LC- ω PBE functional.

For the dipole moment values of **2-MPOH** compounds in polar solvent or non-polar solvent, the hybrid meta exchange–correlation functional M05-2X gives the same order as observed in gas phase ($\mathbf{2} > \mathbf{5} > \mathbf{3} > \mathbf{6} > \mathbf{1} > \mathbf{4}$); on the other hand, a change is observed in the ranking for molecules **2**, **3**, **5** in benzene solvent using the range-separated functional LC- ω PBE.

As a general result, we can see that the M05-2X functional keeps the same order of the descriptors when we pass from the gas phase to solvent

phase, whereas the order of these descriptors is slightly modified using the LC- ω PBE functional. Generally we can see that the effect of the solvent on the global reactivity descriptors is minor effect. There is no significant change in values of chemical potential, hardness and electrophilicity. In several papers, it was obtained that reactivity indices calculated in gas phase do not significantly differ from those calculated in PCM model [34]. This is not the case for ionized species (*vide infra*).

3.4. Frontier molecular orbitals

Graphical representations of the highest occupied molecular orbitals (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO) with LC- ω PBE/6-31 + G (d, p) in the gas phase of the **2-MPOH** are given in Fig. 1.

From the visuals of Fig. 1 for all compounds possessing a single OH group (**1**), **2**, **3**, **6**) the HOMO regions are located over the phenol. Hence, these OH groups would be the most probable reaction sites which can be attacked by free radicals, removing an electron. A larger charge delocalization is observed for the diphenols (**4**, **5**). In contrast, the distribution of LUMOs for all compounds shows no contribution of the OH groups.

According to Pearson's maximum hardness principle, [13] molecules with the smallest hardness, i.e. the lowest frontier molecular orbital gap, are the least stable [35], and the most polarized, as shown by Vela and Gazquez [36]. In these molecules, some intermolecular charge transfer between electron donors and electron acceptors can occur up to a significant degree, which may influence the biological activity of the molecule. According to the results in Table 1, the energy gap (ΔE) between HOMO and LUMO (i.e. the hardness) obtained from the M05-2X functional are the lowest. The two functionals show that the molecule **6** has the lowest HOMO – LUMO gap. Thus, molecule **6** is the preferred one for radical scavenging process.

3.5. Molecular electrostatic potential

According to the literature, MEP [37,38] is an old of quantum chemistry tool used during several decades to investigate and understand the relationships between molecule structures and activities. The three-dimensional MEP surface gives a visualization of position, shape,

Table 2
Global reactivity descriptors (eV), dipole moment (Debye) of **2-MPOH** derivatives at two level of theory in solvent phases.

Compound	Benzene				Water				Methanol			
	D	μ	η	ω	D	μ	η	ω	D	μ	η	ω
1												
LC- ω PBE	2.562	-3.751	10.249	0.686	2.217	-3.775	10.312	0.690	2.218	-3.773	10.308	0.690
M05-2X	2.546	-3.715	7.829	0.881	2.369	-3.762	7.848	0.901	2.366	-3.759	7.847	0.900
2												
LC- ω PBE	5.345	-3.439	10.042	0.588	6.545	-3.459	10.208	0.586	6.476	-3.457	10.203	0.585
M05-2X	5.405	-3.228	8.004	0.650	6.695	-3.330	8.016	0.691	6.629	-3.329	8.013	0.691
3												
LC- ω PBE	6.224	-4.508	8.679	1.170	3.981	-4.416	8.384	1.163	3.960	-4.414	8.368	1.161
M05-2X	4.030	-4.399	6.077	1.592	4.538	-4.428	5.999	1.634	4.511	-4.426	6.003	1.632
4												
LC- ω PBE	1.978	-4.270	8.166	1.116	2.366	-4.382	8.090	1.187	2.345	-4.377	8.094	1.183
M05-2X	1.880	-4.265	5.694	1.597	2.270	-4.389	5.605	1.718	2.248	-4.383	5.609	1.712
5												
LC- ω PBE	4.636	-4.539	8.150	1.264	5.561	-4.629	8.033	1.333	5.515	-4.625	8.039	1.330
M05-2X	4.895	-4.499	5.724	1.767	5.942	-4.597	5.604	1.885	5.889	-4.593	5.610	1.879
6												
LC- ω PBE	2.961	-4.517	7.895	1.292	3.471	-4.590	7.840	1.344	3.445	-4.587	7.842	1.341
M05-2X	3.223	-4.507	5.521	1.840	3.810	-4.586	5.453	1.928	3.780	-4.582	5.457	1.924
Ref-1												
LC- ω PBE	1.319	-3.336	10.143	0.548	1.625	-3.438	10.201	0.579	1.607	-3.434	10.196	0.578
M05-2X	1.310	-3.274	7.828	0.684	1.310	-3.368	7.862	0.721	1.595	-3.364	7.859	0.720
Ref-2												
LC- ω PBE	3.331	-3.384	9.591	0.597	3.781	-3.478	9.582	0.631	3.760	-3.474	9.5828	0.629
M05-2X	3.328	-3.355	7.123	0.790	3.328	-3.453	7.121	0.837	3.770	-3.448	7.120	0.835

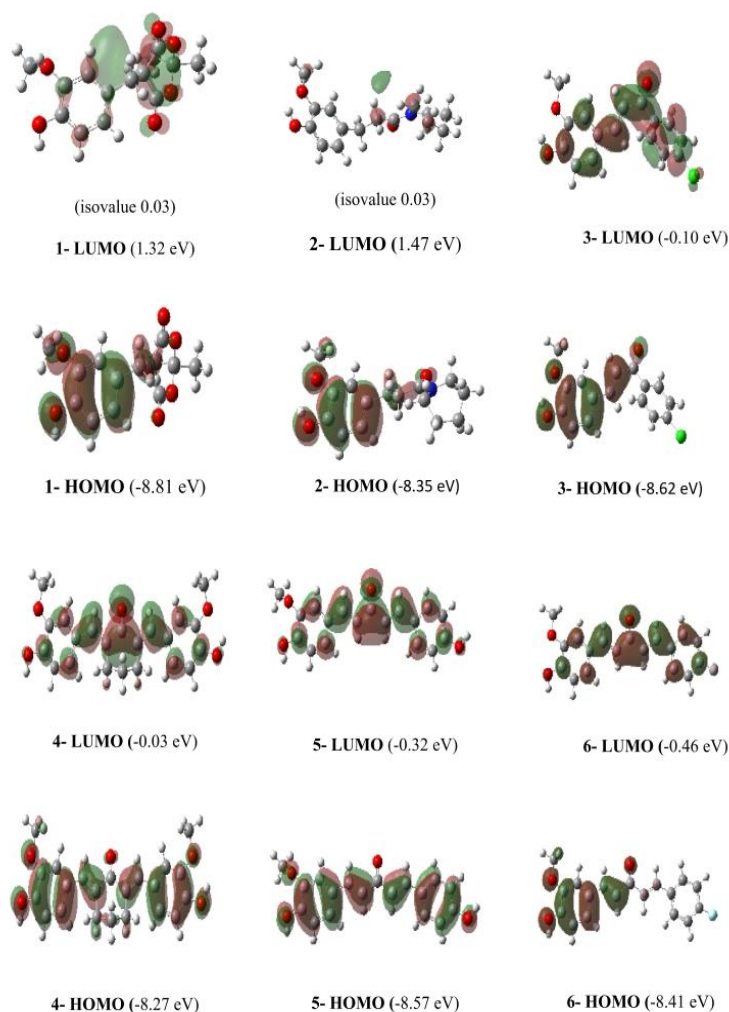


Fig. 1. Frontier molecular orbital plots of 2-MPOH in the gas phase. (isovalue $(0.02 \text{ e}/\text{bohr}^3)^{1/2}$ excepted for 1,2-LUMO ($0.03 \text{ e}/\text{bohr}^3)^{1/2}$).

and size of the positive, negative, and neutral electrostatic potentials. This information allows the identification of the reactive sites of nucleophilic or electrophilic attacks and their relationship with molecular structure. The MEP at a given point (x, y, z) in the vicinity of a molecule is defined in terms of the interaction energy between the electrical charge generated from the molecular electronic density (and nuclei) and a positive test charge (a proton) located at position r .

Fig. 2 shows the MEP maps for the six 2-MPOH compounds. In Fig. 2, the maximum positive electronic potential indicated by blue color is the preferred site to attract negatively charged molecules or radicals while the negative electrostatic potential indicated in red color is the preferred site for electrophilic attack.

From Fig. 2, it is observed that in all molecules bearing one or two hydroxyl units in C1 and C1' positions, high electrostatic potential regions are located in the vicinity of the oxygen of hydroxyl groups (1) and (1'), as expected.

Comparing the value of blue color codes, (See Fig. 2) suggesting that H1 in compound 5 is the most preferable site for nucleophilic attacks compared to others sites. The two functionals M05-2X and LC-PBE give the similar classification ordering of the values of blue color codes ($5 >$

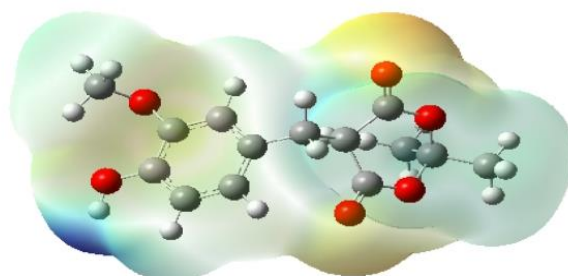
$6 > 1 > 4 > 2 > 3$).

3.6. Spin density distributions in 2-MPO• radicals

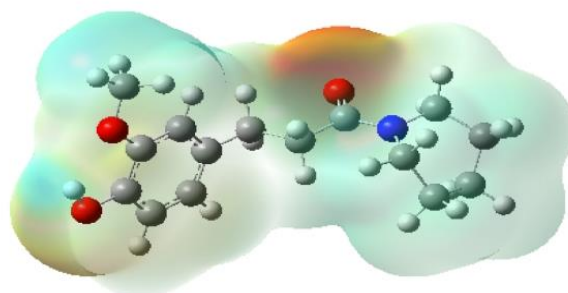
The spin density distribution is one of the reliable parameters that gives a better understanding of the stability of a radical. The spin densities of six 2-MPO• radicals obtained at two levels of theory are given in Tables S9-S14 (See Support Information). Let us remind that, the radicals are predicted to be more stable if the spin density is delocalized on the whole molecule. The analysis of the spin density on the 2-MPO• radicals is undertaken to rationalize the differences in reactivity of the OH sites in these compounds and consequently the differences in BDE (discussed later). The more delocalized the spin density in the radical, the easier the radical formed and thus lower is the BDE.

A simple analysis of the Tables S9-S14 shows a large delocalization of the spin density over the different atoms of the systems. Consequently, the formed radicals (2-MPO•) are predicted to be stable and the corresponding compounds are predicted to be potential antioxidants.

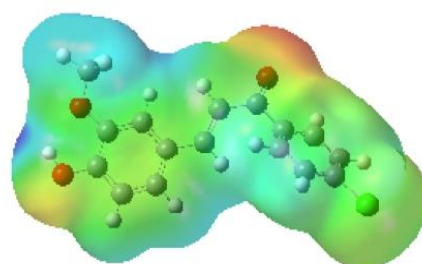
The spin densities on the oxygen atom of 2-MPO• radicals calculated in gas phase are in a 0.30–0.38 range with both functionals M05-2X and



1



2



3

Fig. 2. MEP isosurfaces of six 2-MOH.(M05-2X) (Isovalue 0.0004a.u.).

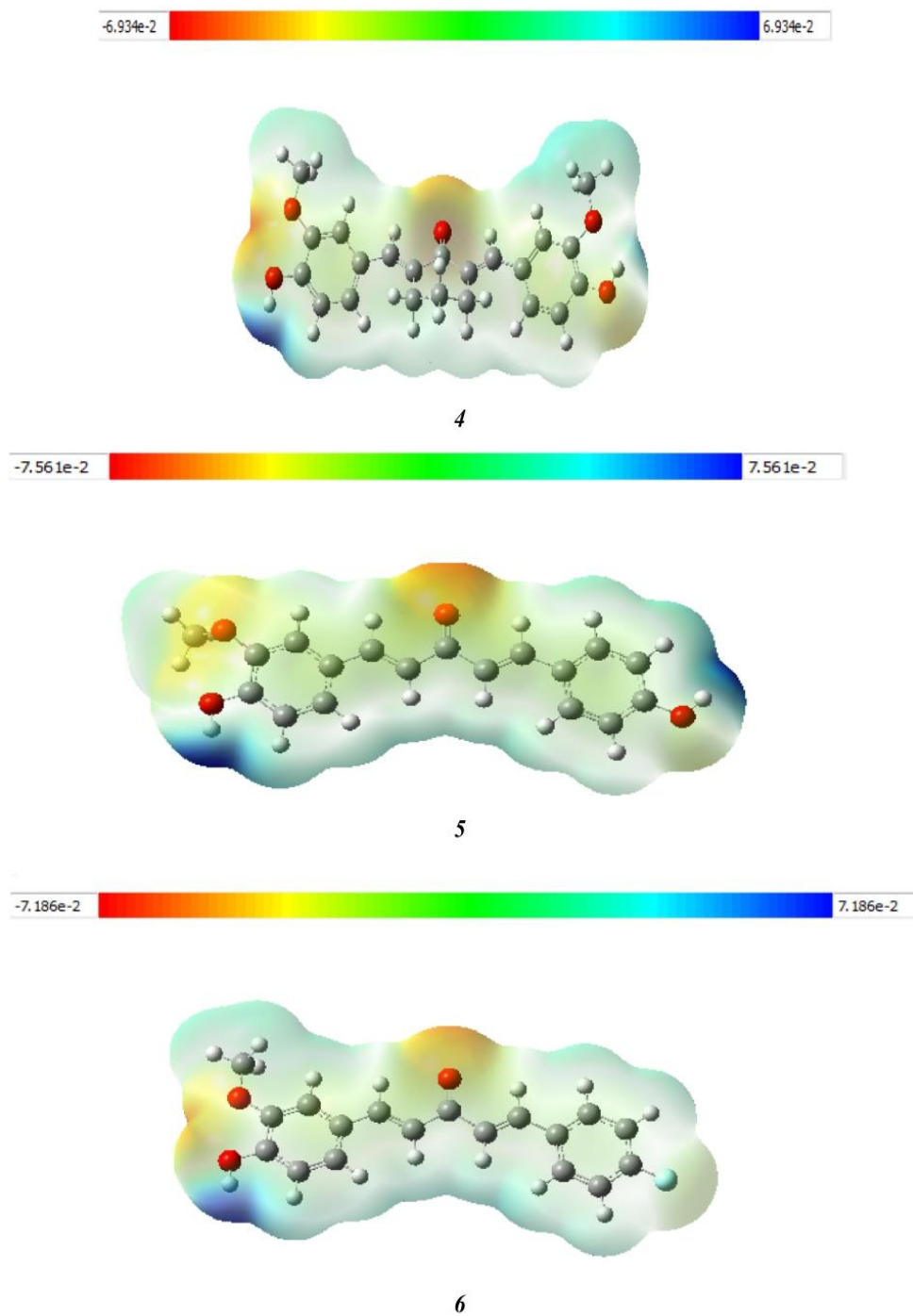


Fig. 2. (continued).

LC- ω PBE. The effect of non-polar solvent (benzene) and polar solvent (water, methanol) on spin densities distribution is also calculated in the same level. Obtained results are summarized in Tables (S9-S14). As

expected, Tables S9-S14 show that the lowest values of the spin density on the oxygen atom are obtained in polar solvent (water, methanol) (0.28–0.35) with the two functionals. In general we note that the

calculated spin densities follow the same trends in gas, polar and non-polar phase.

4. Concluding remarks

In this work, we have carried out detailed first-principles DFT calculations of the structures, frontier molecular orbitals, molecular electrostatic potential, spin densities, and various DFT-based global chemical reactivity descriptors of interest for six synthesized 2-Methoxyphenols (2-MPOH) compounds. Comparing the computed global reactivity descriptors in gas and non-polar solvents phases it is found that the molecule **6** is the most qualified for the charge-transfer mechanism. On the other hand, the molecule dipole moments and mean polarizabilities of all investigated compounds show their highly polarized nature, which are more affected by polar media. Accordingly, the mechanism involved in the antioxidant properties of these six phenol derivatives in gas phase and in polar solvents is the subject of a subsequent work [1]. Concerning the DFT calculation features, one can notice that the two exchange-correlation functionals used in the present work deliver quasi-identical results, as far as relative energies and electronic structures are concerned.

CRedit authorship contribution statement

Roumaissa Khelifi: Conceptualization, Methodology, Investigation, Data curation. **Nadjia Latelli:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – original draft, Data curation. **Zoulikha Charifi:** Writing – review & editing. **Hakim Baaziz:** Writing – review & editing. **Henry Chermette:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – review & editing, Data curation.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgements

N.L. acknowledges the financial support of the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and the DGRSDT (Research Project B00L01UN280120220002). The authors gratefully acknowledge the GENCL/ CINES for HPC resources/computer time (Project cpt2130), and the PSMN of the ENS-Lyon for computing resources.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114287>.

References

- [1] R.Khelifi, N.Latelli, Z.Charifi, C.Morell, H. Chermette, Predicting the activity of Methoxyphenol derivatives antioxidants: II. Importance of the nature of the solvent on the mechanism, a DFT study., *Comput. Theor. Chem.* (Submitted).
- [2] E. Migliavacca, P.-A. Carrupt, B. Testa, Theoretical Parameters to Characterize Antioxidants. Part 1. The case of vitamin E and analogs, *Helv. Chim. Acta* 80 (1997) 1613–1626, <https://doi.org/10.1002/hlca.19970800519>.
- [3] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1173–1183, <https://doi.org/10.1021/ja002455u>.

- [4] A. Altemimi, N. Lakhssassi, A. Bahariouei, D.G. Watson, D.A. Lightfoot, Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts, *Plants*. 6 (2017), <https://doi.org/10.3390/plants6040042>.
- [5] S.S. AlNeyadi, N. Amer, T.G. Thomas, R. Al Ajeil, P. Breitenner, N. Munawar, Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some 2-Methoxyphenols derivatives, *Heterocycl. Commun.* 26 (2020) 112–122, <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0112>.
- [6] R.G. Parr, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, in: *Horizons Quantum Chem.*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1980: pp. 5–15. Doi: 10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- [7] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langeneker, Conceptual density functional theory, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1873, <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [8] P.W. Ayers, J.S.M. Anderson, L.J. Bartolotti, Perturbative perspectives on the chemical reaction prediction problem, *Int. J. Quantum Chem* 101 (2005) 520–534, <https://doi.org/10.1002/qua.20307>.
- [9] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1977) 3801–3807, <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [10] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516, <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.
- [11] R.G. Parr, W. Yang, Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049–4050, <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [12] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley (1997), <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [13] R.G. Pearson, The principle of maximum hardness, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 250–255, <https://doi.org/10.1021/ar00029a004>.
- [14] H. Chermette, Chemical reactivity indexes in density functional theory, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 129–154, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A).
- [15] R.G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924. Doi: 10.1021/ja983494x.
- [16] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct0502763>.
- [17] O.A. Vydrov, J. Heyd, A.V. Krukau, G.E. Scuseria, Importance of short-range versus long-range Hartree-Fock exchange for the performance of hybrid density functionals, *J. Chem. Phys.* 125 (2006), <https://doi.org/10.1063/1.2244560>.
- [18] O.A. Vydrov, G.E. Scuseria, Assessment of a long-range corrected hybrid functional, *J. Chem. Phys.* 125 (2006), <https://doi.org/10.1063/1.2409292>.
- [19] M.V. La Rocca, M. Rutkowski, S. Ringeissen, J. Gomar, M.C. Frantz, S. Ngom, C. Adamo, Benchmarking the DFT methodology for assessing antioxidant-related properties: quercetin and edaravone as case studies, *J. Mol. Model.* 22 (2016), <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3118-6>.
- [20] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 16*, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2016.
- [21] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao, A long-range-corrected time-dependent density functional theory, *J. Chem. Phys.* 120 (2004) 8425–8433, <https://doi.org/10.1063/1.1688752>.
- [22] O.A. Vydrov, G.E. Scuseria, J.P. Perdew, Tests of functionals for systems with fractional electron number, *J. Chem. Phys.* 126 (2007), 154109, <https://doi.org/10.1063/1.2723119>.
- [23] A.S. Menon, L. Radom, Consequences of Spin Contamination in Unrestricted Calculations on Open-Shell Species: Effect of Hartree–Fock and Møller–Plesset Contributions in Hybrid and Double-Hybrid Density Functional Theory Approaches, *Chem. A Eur. J.* 112 (2008) 13225–13230, <https://doi.org/10.1021/jp803064k>.
- [24] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comput. Chem.* 24 (2003) 669–681, <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
- [25] Q. Wang, S.P. Li, 4-Hydroxy-meth-yl-2-methoxy-phenol, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 65 (2009), <https://doi.org/10.1107/S1600536809043025>.
- [26] N.E. Eltayeb, S.G. Teoh, C.K. Quah, H.K. Fun, R. Adnan, 2-Methoxy-6-(6-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)phenol, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 65 (2009), <https://doi.org/10.1107/S1600536809022478>.
- [27] R. Cuevas-Hernández, I. Padilla-Martínez, S. Martínez-Cerón, I. Vásquez-Moctezuma, J. Trujillo-Ferrara, Helical Arrangement of 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-Benzothiazole in Crystal Formation and Biological Evaluation on HeLa Cells, *Crystals* 7 (2017) 171, <https://doi.org/10.3390/cryst7060171>.
- [28] B. Koşar, C. Albayrak, M. Odabaşoğlu, O. Büyükgüngör, E)-2-[(2-Bromophenylimino)methyl]-5-methoxyphenol: X-ray and DFT-calculated structures, *Crystallogr. Reports.* 55 (2010) 1207–1210, <https://doi.org/10.1134/S1063774510070187>.

- [29] A.L. Dos Santos, G.O. Chierice, K. Alexander, A. Riga, Crystal structure determination for eugenyl acetate, *J. Chem. Crystallogr.* 39 (2009) 655–661, <https://doi.org/10.1007/s10870-009-9539-7>.
- [30] M. Hassan, Z. Ashraf, S.Y. Seo, D. Kim, S.K. Kang, Crystal structure of 5-hydroxymethyl-2-methoxyphenol, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* 71 (2015) o540–o541, <https://doi.org/10.1107/S205698901501230X>.
- [31] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417–4423, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
- [32] D. Hannachi, N. El Houda Amrane, L. Merzoud, H. Chermette, Exploring the antioxidant activity of thiaflavan compounds: a quantum chemical study, *New J. Chem.* 45 (2021) 13451–13462, <https://doi.org/10.1039/d1nj01996a>.
- [33] M. Farrokhnia, Density functional theory studies on the antioxidant mechanism and electronic properties of some bioactive marine meroterpenoids: Sargahydroquinonic acid and sargachromanol, *ACS Omega* 5 (2020) 20382–20390, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02354>.
- [34] P. Jaramillo, P. Pérez, P. Fuentealba, S. Canuto, K. Coutinho, Solvent effects on global reactivity properties for neutral and charged systems using the sequential monte carlo quantum mechanics model, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 4314–4322, <https://doi.org/10.1021/jp808210y>.
- [35] R.G. Parr, Z. Zhou, Absolute hardness: unifying concept for identifying shells and subshells in nuclei, atoms, molecules, and metallic clusters, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 256–258, <https://doi.org/10.1021/ar00029a005>.
- [36] A. Vela, J.L. Gazquez, A relationship between the static dipole polarizability, the global softness, and the fukui function, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1490–1492, <https://doi.org/10.1021/ja00160a029>.
- [37] R. Bonaccorsi, E. Scrocco, J. Tomasi, Molecular SCF Calculations for the Ground State of Some Three-Membered Ring Molecules: (CH₂)₃, (CH₂)₂NH, (CH₂)₂NH²⁺, (CH₂)₂O, (CH₂)₂S, (CH₂)₂CH₂, and N₂CH₂, *J. Chem. Phys.* 52 (1970) 5270–5284, <https://doi.org/10.1063/1.1672775>.
- [38] T.G. Politzer P Editors., *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, 1981. <https://www.amazon.fr/Chemical-Applications-Molecular-Electrostatic-Potentials/dp/0306406578>.

Predicting the activity of methoxyphenol derivatives antioxidants: II—Importance of the nature of the solvent on the mechanism, a DFT study

Roumaissa Khelifi^{1,2} | Nadja Latelli^{1,3} | Zoulikha Charifi^{4,5} |
Christophe Morell⁶ | Henry Chermette⁶

¹Faculté des sciences, Département de chimie, Université de Msila, M'sila, Algeria

²Laboratoire des Matériaux Inorganiques (LMI), Université de Msila, M'sila, Algeria

³Laboratoire chimie des matériaux et des vivants: activité, réactivité, Université El-Hadj Lakhdar Batna, Batna, Algeria

⁴Department of Physics, Faculty of Science, University of M'sila, M'sila, Algeria

⁵Laboratory of Physics and Chemistry of Materials, University of M'sila, M'sila, Algeria

⁶Université de Lyon, Université Lyon 1 et CNRS UMR 5280, Institut des Sciences Analytiques, Villeurbanne, France

Correspondence

Nadja Latelli, Faculté des sciences, département de chimie, université de Msila, BP 166 Ichbilia, 28000 M'sila, Algeria.
Email: nadja.latelli@univ-msila.dz

Henry Chermette, Université de Lyon; Université Lyon 1 et CNRS UMR 5280, Institut des Sciences Analytiques, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France.
Email: henry.chermette@univ-lyon1.fr

Abstract

The various mechanisms of primary antioxidant action of a series of 2-Methoxyphenols are investigated in the present work. The electronic properties have just been studied in a joint article, so that we focus here on Hydrogen Atom Transfer (HAT), Single Electron Transfer–Proton Transfer (SET–PT) and Sequential Proton-Loss Electron-Transfer (SPLET) mechanisms. The two computational approaches used in the previous study of the structure and reactivity of these compounds [Computational and Theoretical Chemistry 1229 (2023) 114287] provide identical mechanisms trends in gas phase. In gas media, hydrogen atom transfer (HAT) is more favored. On the contrary, the solvent polarity has a significant effect on the mechanism of the antioxidant activity, since the polarity of the solvent increases the contribution of the SPLET mechanism.

KEYWORDS

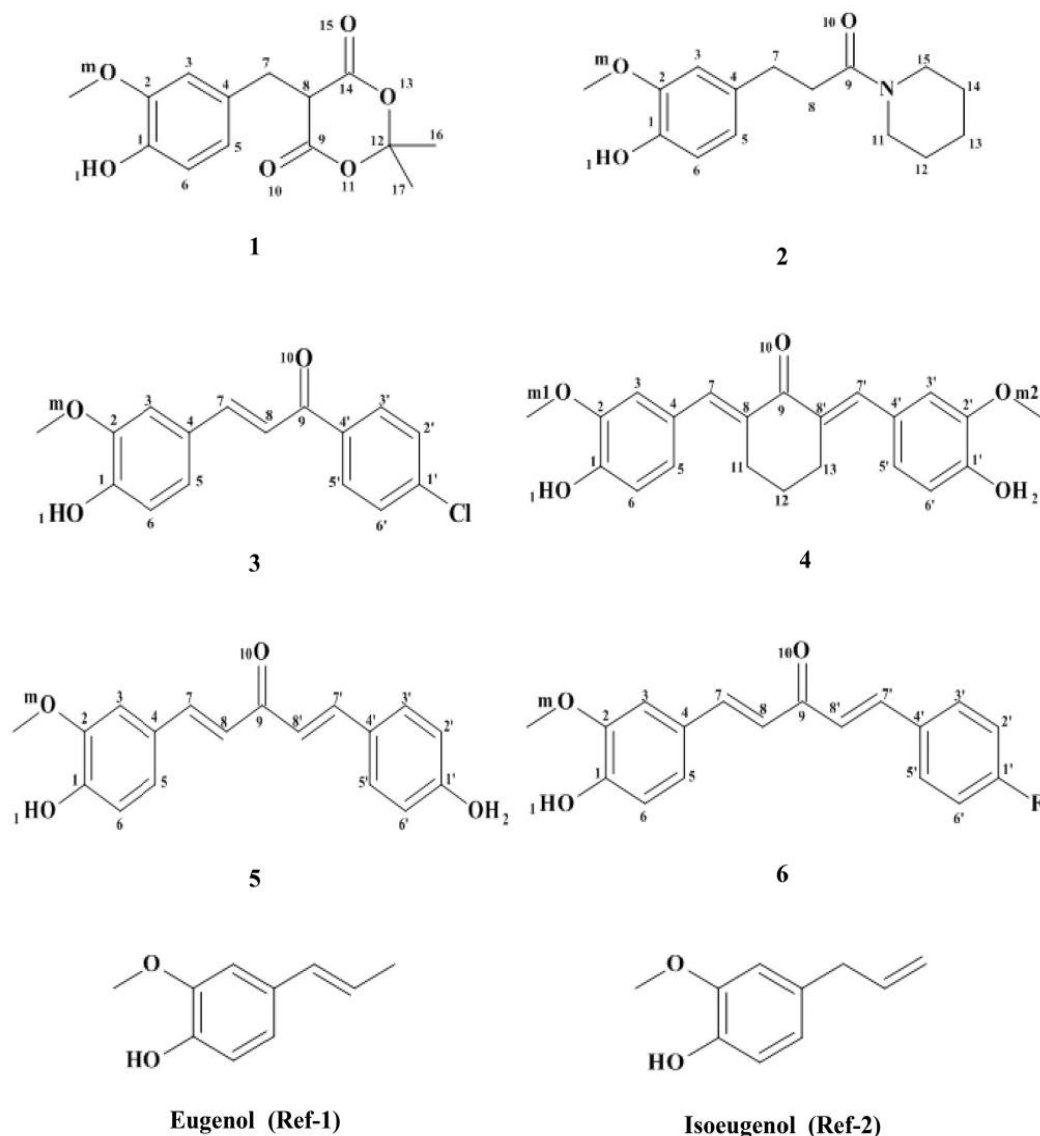
antioxidant, DFT, methoxyphenol, mechanisms

1 | INTRODUCTION

The protection of vital cell components from oxidative stress, caused by free radicals has attracted much attention over the years, particularly through the use of natural antioxidants.¹ Reducing the oxidative stress allows to protect the cells from oxidative damage.² The need of new antioxidant compounds has now become an important object of research. Efficient antioxidants do interact safely with free radicals, converting them to harmless molecules. As already said in Reference [3], substituted phenols (ArOH), are among the most important antioxidants, because they transfer their phenolic H atom to a chain-carrying peroxy

radical (ROO*) at a rate much faster than that of the chain propagation.⁴ Among them, methoxyphenols are compounds containing a methoxy group attached to the benzene ring of a phenol moiety. The first methoxyphenol known is the guaiacol, a monomethoxybenzene that consists of phenol with a methoxy substituent at the ortho position. The eugenol (4-allyl-2-methoxyphenol) and isoeugenol (2-Methoxy-4-(prop-1-en-1-yl) phenol) are examples of natural methoxyphenols used in perfumes, detergents, air fresheners and cosmetics.² Toxicity and medical applications of eugenol derivatives have been the subject of several studies.^{5–8} Recently, series of six 2-Methoxyphenols (**2-MPOH**) (Scheme 1) have been synthesized and successfully tested for antioxidant activity using DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical), ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) and ORAC (oxygen radical absorbance capacity) assay.⁹ Therefore, the antioxidant activity analysis of these six synthetic compounds indicated a strong reducing activity.⁹

Henry Chermette and Christophe Morell would like to dedicate this paper to their good friend Carlo Adamo, after more than two decades of fruitful discussions, and his colleagues involved in this special issue.



SCHEME 1 Schematic Representations of 2-MPOH derivatives and reference antioxidants (eugenol and isoegenol).

The formula of these molecules are depicted in Scheme 1. The structure and reactivity properties of these compounds have been the subject of the joint paper.³

The IC_{50} values, defined as the concentration of the substrate that causes 50% loss of the DPPH signal in the DPPH assays, were in the range of 13.3–40.6 μM .⁹ The compound 1, exhibits a high antioxidant activity compared with the other derivatives. (The order of antioxidant activity is: (1, 2, 3, 6, 4 and 5). Compound 2 showed the highest antioxidant activity with the ABTS method and the order of antioxidant activity is: (2, 6, 5, 3, 1, and 4). In ORAC method, the order of antioxidant activity is: (1, 2, 4, 3, 5, 6). The mechanism of oxidation of phenolic

compounds in a reaction with DPPH is considered as sequential proton loss electron transfer (SPLET) based mechanism in protic solvent. Both, ABTS and ORAC, are HAT mechanism-based assays involve donation of H-atom in quenching of free radicals.⁹ It can be seen that the experimental results give different results depending on the method used (DPPH, ABTS or ORAC). These ambiguities lead us to study the antioxidant activity of these products to validate the experimental results.

For this purpose, Density Functional Theory (DFT) method with hybrid meta exchange-correlation functional M05-2X¹⁰ and range-separated functional LC- ω PBE^{11,12} are used. These two functionals are recommended for general purpose applications in thermochemistry,

kinetics, and especially recommended for calculating Bond Dissociation Energies (BDE).¹³

According to Reference [13], the LC- ω PBE, M05-2X and M06-2X functionals are giving the lowest errors. These methods are, therefore, suggested for an accurate and fast evaluation of energetic parameters related to antioxidant activity. The 6-31+G(d, p) basis set is used because it has been shown in Reference [13]. That with this basis set results at convergence for all the energetic properties, namely BDE, Ionization Potentials (IP), Proton Dissociation Enthalpy (PDE), Proton Affinity (PA), and Electron Transfer Enthalpy (ETE), do not significantly deviate from results obtained with the largest basis sets (average deviations less than 0.04 eV). The same basis set has been used in Reference [3] for the study of the structure and global reactivity descriptors. Here, three mechanisms,¹⁴⁻¹⁹ namely, the hydrogen atom transfer (HAT), the sequential proton loss electron transfer (SPLET), and the single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT), have been investigated in gas phase, in polar solvents (water, methanol) and non-polar solvent (benzene) to calculate their physicochemical descriptors characterizing the antioxidant ability, namely BDE, IP, PDE, PA, and ETE of O–H.

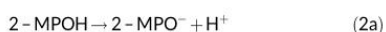
2 | THEORETICAL BACKGROUND

Three main mechanisms have been proposed to explain the radical scavenging ability of phenolic antioxidants. While the final product remains the same in all of them, the number of steps and intermediates as well as the solvent preference differs. Therefore, free radicals can be deactivated by antioxidants according to the following mechanisms.⁴

Mechanism 1: Hydrogen atom transfer (HAT, Equation 1) from antioxidant molecule (2-MPOH) to radicals (R[•]). The O–H bond is homolytically broken. From the thermodynamic point of view, HAT is governed by the phenolic O–H bond dissociation enthalpy, BDE.



Mechanism 2: Sequential proton loss electron transfer (SPLET). This mechanism involves two steps (2a and 2b)



Mechanism 3: single-electron transfer followed by proton transfer (SET-PT). This mechanism also involves two steps (3a and 3b).



The energy parameters related to these three mechanisms are BDE (Equation 1), PA (Equation 2a), ETE (Equation 2b), IP (Equation 3a) and PDE (Equation 3b) can be estimated through the following equations:

$$\text{BDE} = \text{H}(2\text{-MPO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{\bullet}) - \text{H}(2\text{-MPOH}) \quad (4)$$

$$\text{PA} = \text{H}(2\text{-MPO}^{-}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(2\text{-MPOH}) \quad (5)$$

$$\text{ETE} = \text{H}(2\text{-MPO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(2\text{-MPO}^{-}) \quad (6)$$

$$\text{IP} = \text{H}(2\text{-MPOH}^{\bullet+}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(2\text{-MPOH}) \quad (7)$$

$$\text{PDE} = \text{H}(2\text{-MPO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(2\text{-MPOH}^{\bullet+}) \quad (8)$$

3 | COMPUTATIONAL DETAILS

Like in Reference [3], all calculations were performed using Gaussian 09/16²⁰ program suites. The geometry of each compound (2-MPOH), radical (2-MPO[•]), radical cation (2-MPO^{•+}) or anion (2-MPO^{•-}) was optimized using Density Functional Theory (DFT) method with hybrid meta exchange-correlation functional M05-2X¹⁰ and range-separated functional LC- ω PBE.^{11,12,21,22} The optimized structures were confirmed as true minima by vibrational analysis at the same level of theory. Calculations were performed with the 6-31+G(d, p) basis set,¹³ as indicated in Reference [3]. Unrestricted calculations have been applied for open shell systems such as radicals and radical cations. The total spin modulus (S^2) values, calculated for all radical (2-MPO[•]), range from 0.76 to 0.82 and from 0.82 to 0.90 with the M05-2X and LC- ω PBE functionals, respectively.²³

To investigate the effect of the environment (solvent effects), polar (water and methanol) and non-polar (benzene) solvent effect were evaluated using the C-PCM model.²⁴ The gas-phase structures were re-optimized in presence of the solvent at the two levels of theory (M05-2X and LC- ω PBE).

The enthalpy values of the hydrogen atom H[•], calculated at (U) M05-2X and (U)LC- ω PBE level of theory amount (−310.9 and −314.9 kcal/mol), independently of the gas or solvent phase, and close to the exact value (313.75 kcal/mol).

The H(H+) and H(e−) enthalpies used are taken from literature: (1.5 and 0.75 kcal/mol) in gas phase, (−208 and −1.6 kcal/mol) in benzene, (−245 and −25 kcal/mol) in water and (−248 and −20.5 kcal/mol) in methanol, respectively.²⁵⁻²⁷ (These values may include some not significant variations expected due to different computational levels). Eugenol and isoeugenol have been selected as antioxidant reference molecules. All molecular enthalpies have been calculated at 298.15 K.

4 | RESULT AND DISCUSSION

The detailed knowledge of the structural and electronic properties for our antioxidants has been given in Part 1.³

4.1 | Descriptors of the antioxidant properties in gas phase

Historically, Bond Dissociation Enthalpy (BDE) is one of the earliest studied quantities in association with antioxidants with straightforward

mechanism. They are reported in Figures 1 and 2 (see also Table S1 in Supporting information).

The following results show that the parameters involved in the three mentioned mechanisms are of a different magnitude. This evidence can be a primary indication of the most favored radical scavenging route. In the following parts, each parameter and its related mechanism are discussed.

4.1.1 | HAT mechanism

The BDE is the best reliable thermodynamic parameter to describe the HAT mechanism. Because this route involves in the H atom transferring from a hydroxyl group of antioxidant compound to the free radical, the weakest O–H bond with lowest BDE is expected to be abstracted easier, revealing its higher antiradical (antioxidant) activity.

First of all, the BDEs values calculated at LC- ω PBE level of theory are the lowest (see Figure 3). But, since trends in the reaction enthalpies are not identical for two functionals, it is necessary to

discuss the results of the two functionals (LC- ω PBE and M05-2X). Differences between M05-2X and LC- ω PBE values do not exceed +4.7 kcal/mol and, systematically the M05-2X functional delivers higher BDE energies (up to +5%), (see Figure 3). This is essentially due to the energy difference between the MP-OH and the radical MP-O according to the selected functional. This difference stems from the difference in the delocalization (conjugation) of the HOMO with the lone pairs of the oxygen. This appears on the so-called spin density of the oxygen in the radicals given in Reference [3] (tabs. S9–S14), which shows roughly 0.01 e⁻ more on the oxygen with the LC- ω PBE functional with respect to the M05-2X functional. On the other hand, the (Mulliken) charge on these oxygen in the molecular species is in the range –0.50 and –0.53 with both functionals. The charge variation between the MP-OH and corresponding MP-O radical amounts 0.03 to 0.08 depending on the molecules. Roughly the same ranking is found if we compare this variant in the two functionals (3-2-4(2-OH)-5(2-OH) 6-4(1-OH)-5(1-OH)-1). A rough linear correlation between BDE descriptor and the charge variation is obtained (see Figure 4).

FIGURE 1 Bond dissociation energies (BDE, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and references antioxidant (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases.

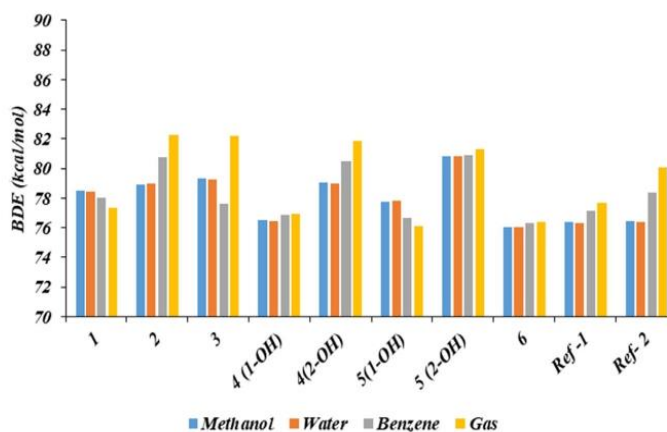
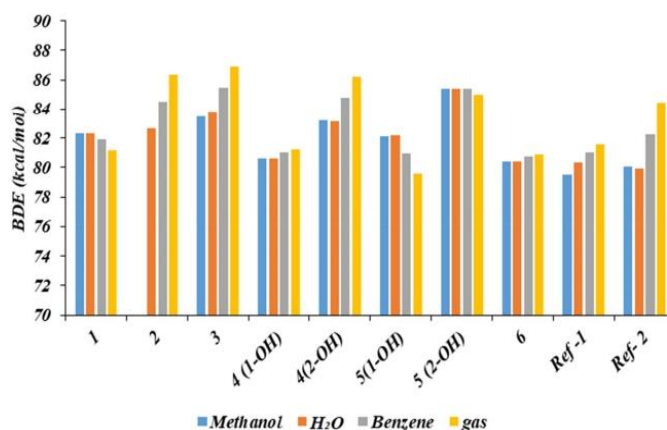


FIGURE 2 Bond dissociation energies (BDE, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and references antioxidant (eugenol and isoeugenol) computed using M05-2X functional in gas and solvent phases (2 in methanol did not converge properly).



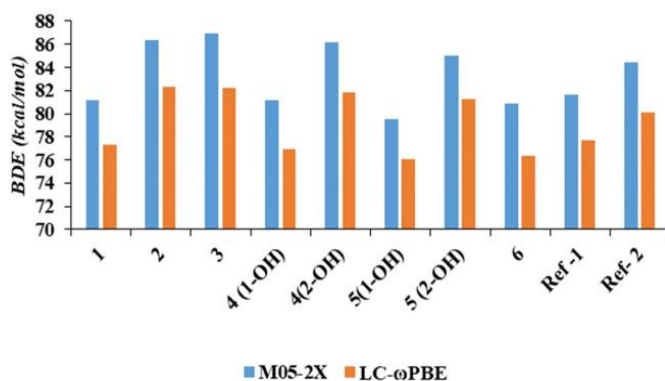


FIGURE 3 Comparison of calculated BDEs (kcal/mol) of 2-MPOH derivatives using LC- ω PBE and M05-2X functional in gas phase.

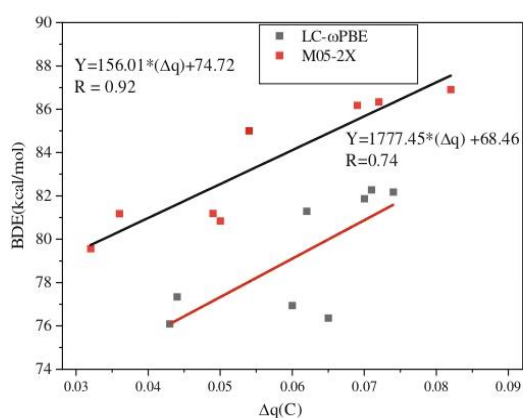
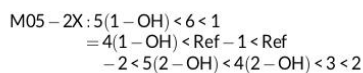
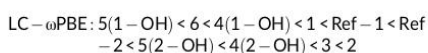


FIGURE 4 Linear correlation between BDE values and Mulliken charges variation.

The O–H bond dissociation enthalpies (BDEs) grow in the following order for the two functionals (see Figures 1 and 2 or Table S1 in Supporting information):



This result shows that 1-OH of compound 5 has the least BDE value and it shows its higher radical scavenging reactivity than other 2-MPOH derivatives in gas phase. The BDEs values indicate also that four compounds (1, 4, 5 and 6) are more efficient antioxidants than the reference systems (Ref-1 and Ref-2).

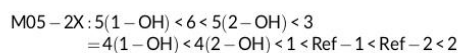
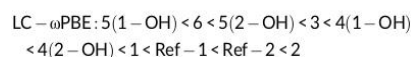
On the other hand, for both molecules 4 and 5, there are two O–H groups (O–H1 and O–H2). In two cases (4 and 5), an abstraction of the H atom in position 1 results in lower BDE value than the abstraction of the H atom in position 1' (see Scheme 1). This difference is of 4.9 kcal/mol for compound 4 with the two functionals. For

compound 5, the difference is within limits of 5% (5.3 kcal/mol) with both functionals LC- ω PBE and M05-2X. Moreover, the (O-H2) BDE value shows that the second HAT action is also possible, but it is less favored because the requested energy is higher, and the O-H2 radical is less stable than the radical O-H1.

4.1.2 | SPLET mechanism

The sequential proton loss electron transfer (SPLET) two-step reaction is reported in Figures 5 and 6 (see Table S1). As presented in the theoretical background section, this mechanism involves two steps (PA and ETE). The later shows that the first step (PA) requires much more energy to be performed than the second step (ETE). This indicates that the first step (PA) is the slowest one and the rate-determining step. The PAs values calculated at LC- ω PBE level of theory are slightly higher than those calculated with the M05-2X functional, but the differences do not exceed 5.1 kcal/mol (see Figure 5 and Figure S1 for the M05-2X functional).

The Proton affinities (PAs) value shows approximately the same order for the two levels of theory (the order of two molecules 3 and 4 (1-OH) are not significantly different) and increasing in this order:



For molecules with two OH groups (4 and 5), it is evident that 1-OH presents the smallest PAs. This means that the transfer of proton from (1-OH) seems to be more probable than from (2-OH). For compound 2, its high PA is accompanied with considerably lower ETE (see Figure 6 and Figure S2 or Tables S1–S4) in comparison to the rest of studied 2-MPOH derivatives. Therefore, deprotonated form of compound 2 should be the best electron donor from the thermodynamic point of view.

It is clear that the energies obtained with the crudely computed values are not immediately comparable to experiment since the solvation energy of charged species, mainly H^+ , are underestimated in case

FIGURE 5 Proton affinity (PA, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and references antioxidant (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and (uncorrected contributions of) solvent phases. The same property calculated with the M05-2X functional is given in Figure S1. The solvent contribution is discussed in Section 4.2.

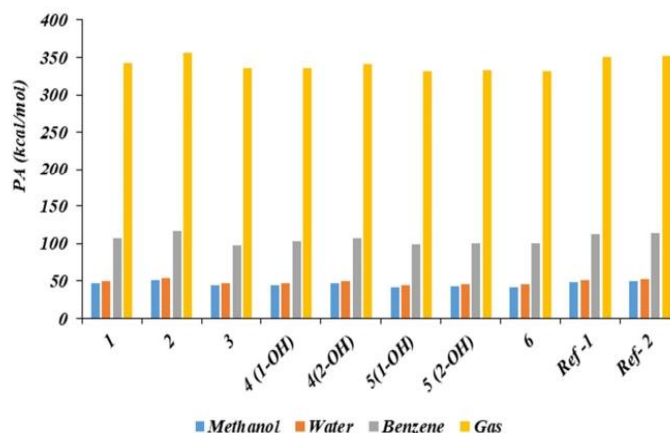
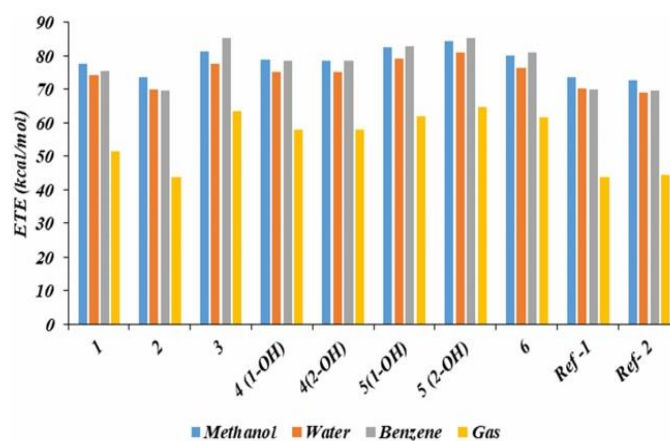


FIGURE 6 Electron transfer enthalpy (ETE, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and references antioxidant (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases. The same property calculated with the M05-2X functional is given in Figure S2.



of polar solvents, and in gas phase, the proton electronic energy – which is evidently nil – is found equal to ca. 1.5 kcal/mol. Anyway, for comparisons within the same solvent, this does not affect the trends. The incidence of the solvation energy is discussed in Section 4.2.

In the second step (ETE) of SPLET, electron transfer takes place. Electron transfer enthalpies in Figure 6 and Figure S2 are ascending in the same order with the two functionals according to the order: Ref-1 < 2 < Ref-2 < 1 < 4 (1-OH) < 4 (2-OH) < 6 < 5(1-OH) < 3 < 5(2-OH).

The M05-2X gives the highest values. Differences between LC- ω PBE and M05-2X values do not exceed 5.0 kcal/mol (4%).

An excellent linear correlation between ETE descriptor which expresses the electron transfer enthalpy of the anion ($2-MPO^-$) and the HOMO energy of the anions is obtained (see Figure 7). However, this correlation does not hold in polar media, and this is certainly related to the anion solvation contribution.

4.1.3 | SET-PT mechanism

In Figures 8 and 9, the calculated IPs and PDEs are presented. The IP values required for the first step is lower than that needed to

accomplish the second step of the SET-PT mechanism. Thus, the second step is the most probable one to limit the reaction rate of such a mechanism in a polar solvent. In general, molecules with lower IPs are more subject to ionization and lead to better electron-transfer rate between free radicals and antioxidants.

First, the IPs values calculated at M05-2X level of theory are the lowest (excepted for molecule 1) (see Figures 8 and S3 or Table S1), but M05-2X and LC- ω PBE data are very close. Gas-phase ionization potentials (IP) grow in the following order:

$$\text{LC-}\omega\text{PBE: Ref-2} < \text{Ref-1} < 2 < 6 < 1 < 5(1\text{-OH}) \\ = 5(2\text{-OH}) < 4(1\text{-OH}) = 4(2\text{-OH}) < 3$$

$$\text{M05-2X: Ref-2} < 4(1\text{-OH}) \\ = 4(2\text{-OH}) < \text{Ref-1} < 2 < 6 < 5(1\text{-OH}) \\ = 5(2\text{-OH}) < 1 < 3$$

All obtained IPs values with LC- ω PBE are larger than reference compound (eugenol and isoeugenol), suggesting their lower activity than reference compounds (eugenol and isoeugenol). This order (LC- ω PBE) indicates that molecule 2 should be the best electron donor among the studied compounds. The M05-2X functional indicates that

the IP value of compound **4** is larger than reference compound (isoeugenol, Ref-2) and should be the best electron donor.

Proton dissociation enthalpies (PDE) of the second step of SET-PT mechanism, measure the tendency of deprotonation of

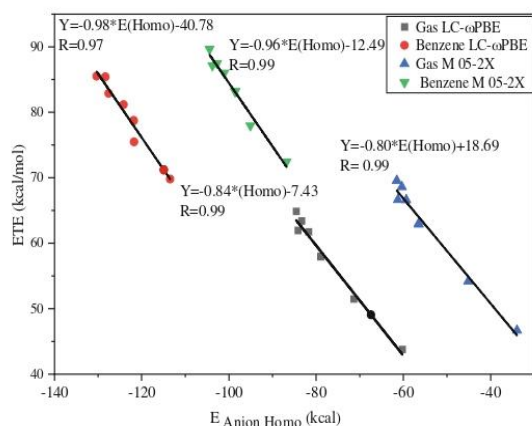


FIGURE 7 Linear correlations between ETE values and E_{HOMO} (anion).

radical cations formed in the first step are represented in Figure 9 and Figure S4.

In general, LC- ω PBE functional gives lower values compared to M05-2X, but differences between LC- ω PBE and M05-2X values do not exceed 5.0 kcal/mol (5%).

PDEs values follow different order than IPs values:

$$\text{LC-}\omega\text{PBE: } 4(1\text{-OH}) < 5(1\text{-OH}) < 1 < 2 < 6 < 3 < 4(2\text{-OH}) < 5(2\text{-OH}) < \text{Ref-1} < \text{Ref-2}$$

$$\text{M05-2X: } 5(1\text{-OH}) < 1 < 6 < 3 < \text{Ref-1} < 5(2\text{-OH}) < 4(1\text{-OH}) < 2 < \text{Ref-2} < 4(2\text{-OH})$$

LC- ω PBE functional indicates that the lowest PDE is for **4(1-OH)** reflect its higher tendency to deprotonation. But M05-2X functional shows that the lowest PDE is for **5(1-OH)**. Moreover, the PDE values of O-H1 are less than O-H2 in the two compounds (**4** and **5**) in agreement with BDE findings so that this hydroxyl group loses the proton from radical cation more easily than other ones.

Similarly to the PA discussion, the energies obtained with the crudely computed values are not immediately comparable to experiment since the solvation energy of charged species, mainly H^+ , are

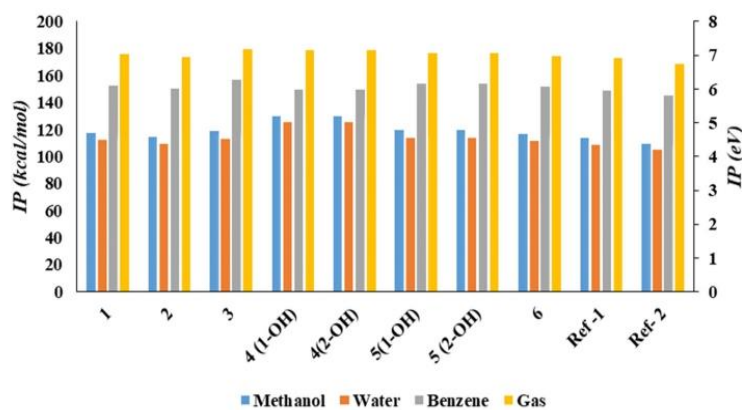


FIGURE 8 Ionization potential (IP, kcal/mol and eV) for 2-MPOH derivatives and reference antioxidants (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases. The same property calculated with the M05-2X functional is given in Figure S3.

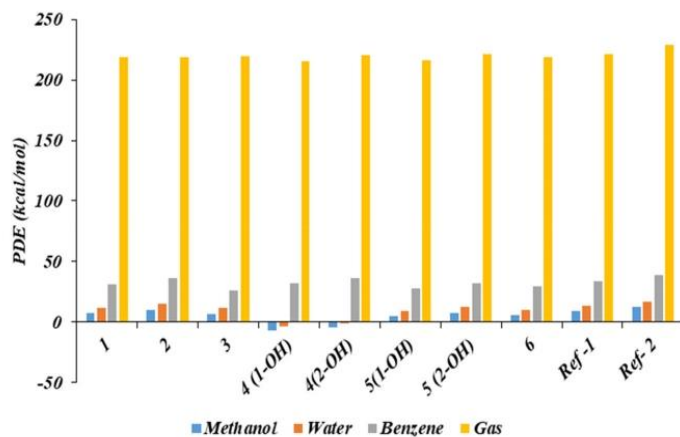


FIGURE 9 Proton dissociation enthalpy (PDE, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and reference antioxidants (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases. The same property calculated with the M05-2X functional is given in Figure S4.

underestimated in case of polar solvents, and in gas phase, the proton electronic energy—which is evidently nil—is found equal to 1.5 kcal/mol, as already said. The importance of the solvation energy will be the subject of the following subsection.

Finally, by analyzing both SET-PT and SPLET reaction mechanisms, it is clear that both pathways involve greater energies required to occur with respect to the HAT one. Consequently, the HAT mechanism is predicted to be more favored in gas phase due to the facility of the hydrogen atom transfer and the formation of the 2-MPO• radical in a single step (in agreement with experimental result).⁹

On the other hand, the two functionals M05-2X and LC- ω PBE show that the compound **5** is the most active antioxidant according to the calculated descriptors mentioned above according to the three proposed mechanisms.

4.2 | Solvent effects on antioxidant activity

The effect of polar (water and methanol) solvent and non-polar solvent (benzene) on the studied reaction enthalpies is studied using C-PCM method. Reaction enthalpies in benzene, water and methanol are summarized in Tables S2, S3 and S4, respectively, in Support Information and Figures 1, 2, 5, 6, 8, 9 above. Indeed, no comparisons can be made with antioxidant energies for two reasons:

1. To our knowledge, no solvation energies values of the studied molecules are available in the literature.
2. The solvation energy of proton H^+ and electron e^- are roughly approximated by the used solvation model, since, because of the small size of these species, the electrostatic model is too crude, and one should use explicit water molecules to handle solvated electron and proton. For instance, the calculated energies of proton solvation have been found, at the similar level of calculation, equal to: -121.6 kcal/mol for $H_2O + H^+ \rightarrow H_3O^+$, and -129.8 kcal/mol for $2 H_2O + H^+ \rightarrow (H_5O_2)^+$.^{28,29}

The reason of this weakness is the self-interaction error energy which dramatically over stabilize the systems because of an

over-delocalization of the electronic density in DFT calculations. This was discussed already 20 years ago in the H_2^{+30} system and three centers-two electron systems,³¹ and similar values were obtained at higher levels of calculation.³² Accordingly, the values reported in Table S3 and S4 (indeed negative values for **4(1-OH)** and **4(2-OH)**) (see Figure 9 (PDE) and Figure S4) should be significantly shifted in order to handle solvated proton energies closer to experiment. Figures 10 and 11 show reasonable PDEs or PAs, respectively, when using a (semi-empirical) value of 130 kcal/mol. Anyway the trend can be trusted, as already shown, for example, in the calculation of pK_A values of complexes.^{32,33}

4.2.1 | HAT reaction enthalpies in polar and non-polar solvents

Compared the O–H BDEs related to the HAT mechanism (Figures 1 and 2), BDE values slightly change in solvents because in the HAT process there is no charge species stabilized by polar solvents or destabilized by non-polar ones. In general, bond dissociation enthalpies are not considerably affected by the environment^{34–37} as it can be also seen from the BDE values in Figures 1 and 2. The results in these figures (see Tables S2–S4) show that O–H BDEs related to the HAT mechanism are close in all studied environments.

Again similarly to the gas phase medium, the BDE values calculated at LC- ω PBE level of theory in three solvents are the lowest compared to M05-2X values (see Figures 1 and 2 and Tables S2–S4).

Differences between LC- ω PBE and M05-2X values do not exceed 4.3, 3.7, and 4 kcal/mol in benzene, water and methanol solvents, respectively (see Tables S2–S4 Supporting Information). The polar solvents (water and methanol) cause larger shifts in BDEs than non-polar solvents (benzene) do (see Figures 1 and 2). Solvents-phase BDEs are found lower than the gas-phase ones with the two functionals (two O–H BDEs calculated for compounds **1** and **5(1-OH)** excepted). Significant changes are found for compound **2** BDEs in methanol, which are higher by ca. 10.7 kcal/mol than gas-phase ones (M05-2X).

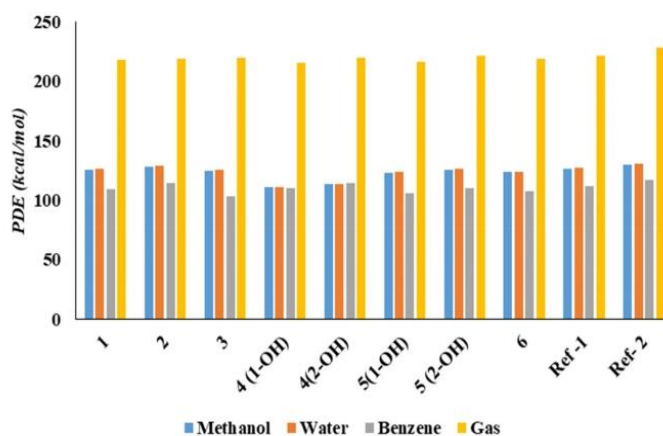


FIGURE 10 Corrected proton dissociation enthalpy (PDE, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and reference antioxidants (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases.

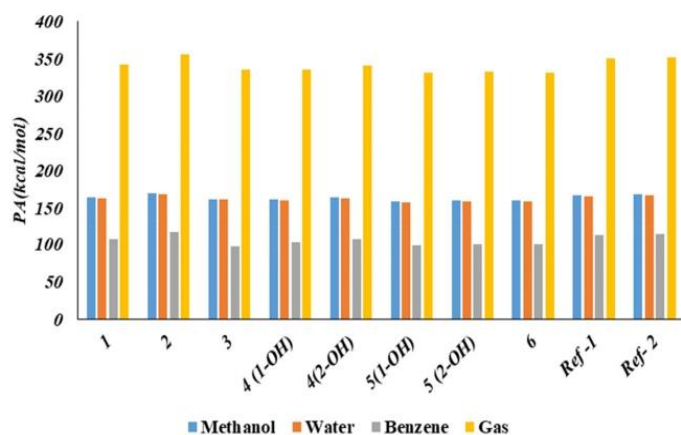


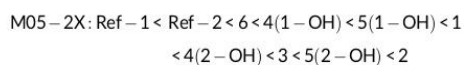
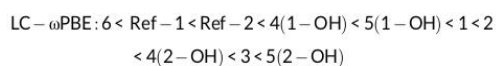
FIGURE 11 Corrected proton affinity (PA, kcal/mol) for 2-MPOH derivatives and reference antioxidants (eugenol and isoeugenol) computed using LC- ω PBE functional in gas and solvent phases.

We can see that, the magnitude of the solvent effect on the BDE values is the same as that of the two references (Ref-1 and Ref-2). Solvents-phase BDEs do not follow identical trend as the gas-phase ones.

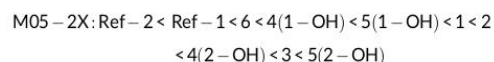
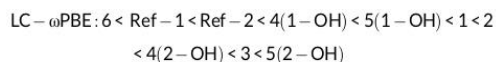
The experimental results in Reference [9] show that in DPPH assay method where the ethanol was used as a solvent, the antioxidants showed the maximum reducing ability and the order of antioxidant activity is: (1, 2, 3, 6, 4 and 5). The mechanism is considered as sequential proton loss electron transfer (SPLET) based mechanism in protic solvent, whereas both ABTS and ORAC, which were performed in aqueous solution are HAT mechanism and the order of antioxidant activity was different (as said in the introduction).

If we compared this result with our theoretical results in methanol and water (BDEs values), both methods M05 and LC- ω PBE provide almost the same order and the SPLET mechanism is predicted to be more favored in methanol and water (polar solvents in general).

Specifically, the methanol order is:

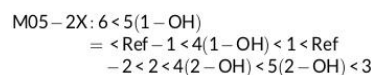
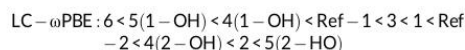


and the water order is:



We can see also that with the two solvents the molecule 6 has the strongest antioxidant activity. The same results are found in apolar solvent (benzene) with the two functionals LC- ω PBE and M05-2X.

Specifically, the benzene order is:



We can then claim that the ambiguities which lead us to study the antioxidant activity of these molecules is clarified.

As found in gas phase, the O-H1 (in the two compounds 4 and 5) is the most favored group for H-donation (giving an electron) compared to O-H2.

Interestingly, but as expected, the solvent effect from polar solvents is found stronger when a charged species is concerned, as, for instance, the proton (PA, PDE, cf. Figures 5 and 9). The effect is less sensitive for the BDE with the M05-2X functional whereas it appears clearly with the LC- ω PBE functional. This underlines the importance of the way the correlation is handled in these functionals. The M05-2X is a functional highly parametrized over a set of *-neutral-*molecular properties whereas the long-range corrected (LC) functionals (such as LC- ω PBE) uses a more physical handling of the correlation, more local at short range electron-electron distances than at long range.

4.2.2 | SPLET reaction enthalpies in polar and non-polar solvents

Values in Figures 5 and 6 show that the solvent has a large impact on the reaction enthalpies in the case of SPLET because this mechanism involves charged species.³⁸⁻⁴¹ Contrary to the BDEs case, our calculations provide particular PAs and ETes in considerably larger ranges. The PAs values calculated at M05-2X level of theory are the lowest compared to LC- ω PBE values similar to the gas phase (see Figures 5, 6 or Table S2-S4). Differences between LC- ω PBE and M05-2X values

do not exceed 4.4, 3.7, and 3.9 kcal/mol in benzene, water and methanol solvents respectively, i.e. less than 5%.

The PA values have been decreased in three solvents. However, this reduction is extremely large in polar ones (methanol and water). It can be due to the stabilization of charged systems created in the first step of the SETPT mechanism by polar solvents. Additionally, the delocalization and conjugation of the π -electrons are larger in polar media.

Proton affinities in benzene (non-polar solvent) are lower than the corresponding gas-phase PAs by 232–240 kcal/mol, the average shift is 235 kcal/mol. In polar solvents (water and methanol), a very large decrease in PA (approximately 323 kcal/mol) can be observed in water with LC- ω PBE functional. In general: PAs (methanol) < PAs (water) < PAs (benzene) < PAs (gas). Thus, polar solvents can speed up the rate determining step of SPLET and make the deprotonation easier than the non-polar solvents.

In the solution-phase, electron transfer enthalpies (ETE) are higher than corresponding gas-phase values using two approach of calculations (see Figure 6 and Figure S2). ETEs values calculated at M05-2X level of theory are the highest compared to LC- ω PBE values similar to the gas phase (see Figure 6, Figure S2 or Tables S1–S4). In non-polar solvent (benzene), this increase can be considered as uniform with an average value amounting 22 and 22.6 kcal/mol with M05-2X and LC- ω PBE functionals, respectively.

For the used functionals, ETEs in water are higher than gas-phase values by 14–27 kcal/mol (LC- ω PBE) and 13–26 kcal/mol (M05-2X). In methanol the increase is larger, higher ETE values are obtained with an average shift of 23 and 22 kcal/mol with LC- ω PBE and M05-2X, respectively.

Again similar to gas phase, the excellent linear correlation between the ETE descriptor (calculated with the two functional M05-2X or LC- ω PBE) in non-polar solvent (benzene) and the HOMO energy of the anions underlines that the electron transferred is taken from the HOMO (see Figure 7). This result is not surprising because the anion with a high HOMO energy level has a better electron donation property, which is suitable for low values of the ETE descriptor (the ETE descriptor, which expresses the enthalpy of transfer of electrons from the anion ArO⁻ (see Equation 6) However, as noticed for ETE, this correlation does not hold in solvated media, because of the anion solvation contribution.

4.2.3 | SET-PT reaction enthalpies in polar solvents

Calculated IPs and PDEs illustrate the solvent effect on the SET-PT mechanism. The IP values have been decreased in three solvents (benzene, water and methanol) (see Figure 8 and Figure S3). The reduction is quite large in polar solvents (water and methanol). It can be due to the stabilization of charged systems created in the first step of the SET-PT mechanism by polar solvents. Additionally, the delocalization of the spin densities is larger in the polar media (discussed in spin densities section in Reference [3]). In benzene, the drop in IP values is in the 2–29 and 13–24 kcal/mol range 2 with both LC- ω PBE and

M05-2X functionals, respectively. In methanol, IPs are considerably lower, an average decrease in IP is 55 and 56 kcal/mol with M05-2X and LC- ω PBE, respectively. In water, the decrease is larger, amounting in average of 58 and 62 with M05-2X and LC- ω PBE, respectively.

The IPs values calculated at M05-2X level of theory are higher than the LC- ω PBE values, contrarily to the gas phase (see Figure 8 and Figure S3 or Tables S1–S4). Differences between LC- ω PBE and M05-2X values do not exceed 4.7, 6.7, and 6.0 kcal/mol in benzene, water and Figure 8 and Figure S3 show that the values of IP are nearly similar to the reference molecule eugenol, suggesting that these studied compounds have similar electron donating features to eugenol in polar and nonpolar solvents too.

The second important parameter of the SET-PT route is the PDE. As noticed in the gas phase discussion this step is probably the rate-limiting one, so a notable solvent effect on PDEs is interesting. Dramatically reduced PDEs values are observed in polar or non-polar solvents (PDEs (Methanol) < PDEs (water) < PDEs (benzene)) (see Figure 9 and Figure S4). This reduction in PDEs values is due to the two charged species (H⁺ and 2-MPO^{•+}) which can be stabilized by polar solvents, as previously discussed.

PDEs in benzene are lower by the average of 187 and 191 kcal/mol with LC- ω PBE and M05-2X, respectively, than the corresponding gas-phase values, while PDEs in water and methanol are even more lower. In water, the average is of 207 kcal/mol with the two functionals. Methanol solvent give much lower values with average values amounting 212 and 214 kcal/mol with LC- ω PBE and M05-2X, respectively.

By analyzing three HAT, SPLET and SET-PT reactions mechanisms in solvents, we can see that the trends change in solvents. It is clear that polar solvents dramatically influence PDE and PAs. This discloses that the HAT process can be more probable in benzene solution (non-polar solvent in general), where IPs and PAs are still higher than BDEs for both O–H bonds.

Polar solvent (water and methanol) induces significant changes in enthalpies of charged species, which dominantly affects SET-PT and SPLET energetics. In polar solvents (water and methanol), very large drops in PAs are found and they are considerably lower than for BDEs. Therefore, in polar solvent, SPLET represents the thermodynamically preferred mechanism, followed by HAT and SET-PT.

5 | CONCLUDING REMARKS

In this work, we have carried out detailed first-principles DFT calculations of the structures, frontier molecular orbitals, molecular electrostatic potential, spin densities, and various DFT-based global chemical reactivity descriptors of interest for six synthesized 2-Methoxyphenols (2-MPOH) compounds. Comparing the computed global reactivity descriptors in gas and non-polar solvents phases it is found that the molecule **6** is the most qualified for the charge-transfer mechanism. In these phases, the mechanism involved in the antioxidant properties of the six phenol derivatives is hydrogen atom transfer (HAT). On the other hand, the molecule dipole moments and mean polarizabilities of all

investigated compounds in Reference [3] show their highly polarized nature, which are more affected by polar media. Accordingly, the mechanism involved in the antioxidant properties of these six phenol derivatives in polar solvents is Sequential Proton-Loss Electron-Transfer (SPLET). Then, the molecule **5 (1-OH)** is the best antioxidant in polar solvent.

It is puzzling to notice that the antioxidant efficiency of the experimental assays may differ according to the method used (DPPH, ABTS or ORAC) in polar solvent (ethanol or water). On the contrary, our calculations provide almost a similar order of the antioxidant efficiency, more or less closer to the experimental DPPH or ORAC methods, but not with ABTS. The SET-PT mechanism, often involved with some antioxidants, is not efficient with the studied compounds.

Concerning the DFT calculation features, one can underline the excellent correlation between ETE and the HOMO energy of the anions calculated in gas phases, and one can notice that the two exchange-correlation functionals used in the present work deliver quasi-identical results, as far as relative energies and properties are concerned, namely PA, ETE, IP and PDE with the exception of the BDEs values. Despite discovered discrepancies, it can be concluded that employed methods show identical trends for investigated compounds, underlining that weak interactions and dispersion energies do not play an essential role in the description of the studied mechanisms.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization and methodology: Roumaïssa Khelifi, Nadja Latelli, and Henry Chermette. *Investigation:* Roumaïssa Khelifi, Nadja Latelli, and Henry Chermette. *Writing—original draft preparation:* Nadja Latelli and Henry Chermette. *Writing—review & editing:* Zoulikha Charifi, Christophe Morell, Nadja Latelli and Henry Chermette. *Data curation:* Roumaïssa Khelifi, Nadja Latelli, Zoulikha Charifi and Henry Chermette. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

N.L. acknowledges the financial support of the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and the DGRSDT (Research Project B00L01UN280120220002). The authors gratefully acknowledge the GENCI/ IDRIS for HPC resources/computer time (Project cpt2130), and the PSMN of the ENS-Lyon for computing resources.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data are available in the supplementary files.

ORCID

Nadja Latelli  <https://orcid.org/0000-0002-6206-9228>

Zoulikha Charifi  <https://orcid.org/0000-0003-3875-4716>

Christophe Morell  <https://orcid.org/0000-0002-6321-8723>

Henry Chermette  <https://orcid.org/0000-0002-5890-7479>

REFERENCES

- [1] E. Migliavacca, P.-A. Carrupt, B. Testa, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1613.

- [2] A. Altemimi, N. Lakhssassi, A. Baharlouei, D. G. Watson, D. A. Lightfoot, *Plants* **2017**, *6*, 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
- [3] R. Khelifi, N. Latelli, Z. Charifi, H. Baaziz, H. Chermette, *Comput. Theor. Chem.* **2023**, 1229, 114287.
- [4] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173.
- [5] S. Fujisawa, T. Atsumi, Y. Kadoma, H. Sakagami, *Toxicology* **2002**, *177*, 39.
- [6] S. Fujisawa, M. Ishihara, Y. Murakami, T. Atsumi, Y. Kadoma, I. Yokoe, *In Vivo (Brooklyn)* **2007**, *21*, 181.
- [7] M. C. Foti, *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *59*, 1673.
- [8] S. Fujisawa, Y. Murakami, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2016**, *929*, 45.
- [9] S. S. AlNeyadi, N. Amer, T. G. Thomas, R. Al Ajeil, P. Breitenr, N. Munawar, *Heterocycl. Commun.* **2020**, *26*, 112.
- [10] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 364.
- [11] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 234109. <https://doi.org/10.1063/1.2409292>
- [12] O. A. Vydrov, J. Heyd, A. V. Kruckau, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 074106. <https://doi.org/10.1063/1.2244560>
- [13] M. V. La Rocca, M. Rutkowski, S. Ringeissen, J. Gomar, M. C. Frantz, S. Ngom, C. Adamo, *J. Mol. Model.* **2016**, *22*, 250.
- [14] J. S. Wright, D. J. Carpenter, D. J. McKay, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4245.
- [15] L. Estévez, R. A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 10614.
- [16] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, *J. Mol. Struct.* **2008**, *877*, 1.
- [17] C. Iuga, J. R. Alvarez-Idaboy, N. Russo, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3868.
- [18] M. E. Alberto, N. Russo, A. Grand, A. Galano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 4642.
- [19] G. Mazzone, M. Toscano, N. Russo, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 9650.
- [20] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, *Gaussian 16*. **2016**.
- [21] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 8425.
- [22] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 154109. <https://doi.org/10.1063/1.2723119>
- [23] A. S. Menon, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 13225.
- [24] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669.
- [25] J. E. Bartmess, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6420.
- [26] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčín, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2010**, *952*, 25.
- [27] P. W. Atkins, J. De Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, New York, Oxford University Press, **2014**. [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(61\)90576-2](https://doi.org/10.1016/0016-0032(61)90576-2)
- [28] F. Berthias, L. Feketeová, H. Chermette, V. Forquet, C. Morell, H. Abdoul-Carime, B. Farizon, M. Farizon, T. D. Märk, *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 3151.
- [29] H. Abdoul-Carime, F. Berthias, L. Feketeová, M. Marciantie, F. Calvo, V. Forquet, H. Chermette, B. Farizon, M. Farizon, T. D. Märk, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14898.
- [30] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 1447.
- [31] H. Chermette, I. Ciofini, F. Mariotti, C. Daul, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 11068.
- [32] V. S. Bryantsev, M. S. Diallo, A. C. T. Van Duin, W. A. Goddard, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1016.
- [33] F. Mechachti, S. Lakehal, A. Lakehal, C. Morell, L. Merzoud, H. Chermette, *N. J. Chem.* **2021**, *45*, 18366.
- [34] J. Lengyel, J. Rimarčík, A. Vagánek, E. Klein, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10895.
- [35] A. Vagánek, J. Rimarčík, K. Dřopková, J. Lengyel, E. Klein, *Comput. Theor. Chem.* **2014**, *1050*, 31.

- [36] E. Nazarpour, M. Zahedi, E. Klein, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10093.
- [37] E. G. Bakalbassis, A. T. Lithoxidou, A. P. Vafiadis, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11151.
- [38] A. Vagánek, J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *991*, 192.
- [39] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *Theor. Chem. Acc.* **2004**, *111*, 210.
- [40] M. Leopoldini, I. Prieto Pítarch, N. Russo, M. Toscano, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 92.
- [41] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4916.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: R. Khelifi, N. Latelli, Z. Charifi, C. Morell, H. Chermette, *J. Comput. Chem.* **2024**, *45*(12), 886.
<https://doi.org/10.1002/jcc.27284>

Résumé

Ce travail est consacré essentiellement à l'étude théorique de l'activité antioxydante de série des 2-méthoxyphénols, Dans cette étude, nous avons utilisé des outils de modélisation avancés basés sur la DFT pour explorer les propriétés structurales et électroniques des dérivés du méthoxyphénol dans les phases gaz et solvants polaire et non-polaire.

On a réalisé les calculs en utilisant le programme Gaussian 09 /16 et les fonctionnelles LC- ω PBE et M05-2X. Les descripteurs de réactivité globale ont été déterminés dans le cadre de la DFT conceptuelle. Les deux fonctionnelles présentent une classification similaire des molécules en fonction des valeurs de la dureté et du potentiel chimique, ce qui indique leur tendance à perdre un électron.

Dans la deuxième partie de ce travail on a étudié les différents mécanismes d'action principale antioxydante, donc nous concentrons ici sur le transfert d'hydrogène atomique (HAT), le transfert d'électron unique à protons (SET-PT) et les mécanismes de transfert de protons à perte de protons (SPLET). Dans le milieu gazeux, le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) est plus favorisé. En revanche, la polarité du solvant a un effet significatif sur le mécanisme de l'activité antioxydante, car l'augmentation de la polarité du solvant accroît la contribution du mécanisme SPLET.

Mot clés : antioxydant, DFT, méthoxyphénol, mécanismes

Abstract

This work is primarily dedicated to the theoretical study of the antioxidant activity of a series of 2-methoxyphenols. In this study, we used advanced modeling tools based on Density Functional Theory (DFT) to explore the structural and electronic properties of methoxyphenol derivatives in gas phase and polar and non-polar solvents. Calculations were performed using the Gaussian 09/16 program and the LC- ω PBE and M05-2X functionals. Global reactivity descriptors were determined within the framework of conceptual DFT. Both functionals exhibit a similar classification of molecules based on hardness and chemical potential values, indicating their tendency to lose an electron.

In the second part of this work, we studied the different primary antioxidant action mechanisms, focusing on Hydrogen Atom Transfer (HAT), Single-Electron Transfer followed by Proton Transfer (SET-PT), and Sequential Proton Loss Electron Transfer (SPLET) mechanisms. In the gas phase, Hydrogen Atom Transfer (HAT) is more favored. Conversely, the polarity of the solvent significantly affects the antioxidant activity mechanism, as increasing solvent polarity enhances the contribution of the SPLET mechanism.

Keywords: antioxidant, DFT, methoxyphenol, mechanisms

الملخص

هذا العمل مكرس أساسًا لدراسة النشاط المضاد للأكسدة لسلسلة من مركبات 2-ميثوكسي فينول من خلال دراسة نظرية. في هذه الدراسة، استخدمنا أدوات النمذجة المتقدمة المعتمدة على نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لاستكشاف الخصائص الهيكلية والإلكترونية لمشتقات الميثوكسي فينول في الطور الغازي وفي المذيبات القطبية وغير القطبية. أجرينا الحسابات باستخدام برنامج Gaussian 09/16 والوظيفيتين LC- ω PBE و M05-2X. تم تحديد مؤشرات التفاعل الشاملة في إطار نظرية الكثافة الوظيفية المفاهيمية. تظهر الوظيفتان تصنيفًا مشابهًا للجزيئات بناءً على قيم الصلابة والإمكانات الكيميائية، مما يشير إلى ميلها لفقدان الإلكترون.

في الجزء الثاني من هذا العمل، قمنا بدراسة الآليات المختلفة للنشاط المضاد للأكسدة، حيث ركزنا هنا على نقل ذرة الهيدروجين (HAT)، ونقل الإلكترون الوحيد للبروتونات (SET-PT) وآليات نقل البروتونات مع فقد البروتونات (SPLET). في الطور الغازي، يكون نقل ذرة الهيدروجين (HAT) أكثر تفضيلًا. على العكس من ذلك، فإن قطبية المذيب لها تأثير كبير على آلية النشاط المضاد للأكسدة، حيث أن زيادة قطبية المذيب تزيد من مساهمة آلية.

كلمات مفتاحية: مضادات الأكسدة، DFT، الميثوكسيفينول، الآليات