

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

UNIVERSITE DE M'SILA
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



N°...../2025

MEMOIRE

Présenter pour l'obtenir du diplôme de :

MASTER

Spécialité : Chimie Organique

Par

MENALLAH MOHAMED *elhadi*

Thème

**Propriétés antioxydants et
Mécanismes de certaines bases de Schiff**

Soutenu publiquement le : 0/06/2025 devant le jury composé de :

- Berarma. K	MCA	Université de M'sila	Président
- Latelli. N	Pr	Université de M's	Rapporteur
- Bouchlouche. K	MCB	Université de M'sila	Examinatrice

Année : 2024/ 2025

Liste des abréviations

BDE	Enthalpie de dissociation de liaison
BS	Base de Schiff
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène
HOMO	Orbitale moléculaire occupée la plus élevée
LUMO	Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
RL	radical libre
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
IR	Infrarouge
EOA	espèces oxygénées activées
ERO	espèces réactives de l'oxygène
ERN	espèces réactives de l'azote
ADN	Acides désoxyribonucléiques
SOD	Superoxide dismutase
SPLET	Transfert d'électrons par perte séquentielle de protons
SET-PT	Transfert d'électron unique suivi d'un transfert de proton
SMD	Solvatation basé sur la Densité
μ	Le potentiel chimique
η	La dureté
ε HOMO	L'énergie de l'orbitale HOMO
ε LUMO	L'énergie de l'orbitale LUMO
ω	Le pouvoir électrophile

Liste des tableaux

Chapitre III :

Tableau III.1 : Longueurs de liaisons(\AA) pour la molécule(mol-1) avec les fonctionnelles M05-2X

Tableau III.2 : Longueurs de liaisons(\AA) pour la molécule(mol-2) avec les fonctionnelles M05-2X

Tableau III.3 : Longueurs de liaisons(\AA) pour la molécule(mol-3) avec les fonctionnellesM05-2X

Tableau III.4 : μ , η , ω Descripteur de réactivité globale, moment dipolaires (Debye)et polarisation moyenne en phase gazeuse

Tableau III.5 : μ , η , ω Descripteur de réactivité globale, moment dipolaires (Debye)et polarisation moyenne dans benzène

Tableau III.6 : μ , η , ω Descripteur de réactivité globale, moment dipolaires (Debye)et polarisation moyenne dans eau

Tableau III.7 : L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) en phase gazeuse et en solvants (polaire et non polaire) en kcal/mol

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 : Classement des antioxydants.

Figure I.2 : Formation de radical libre

Figure I.3 : Structure générale d'une base de Schiff.

Figure I.4 : Réaction générale de formation de base de Schiff .

Figure I.5 : Réaction de formation d'une base de Schiff.

Figure I.6 : Exemple d'une base de Schiff monodentate .

Figure I.7 : Exemple de base de Schiff bidentés

Figure I.8 : Exemple de base de Schiff bidenté NO donneurs.

Figure I.9 : Exemple de Base de Schiff tridenté (ONO donneurs).

Figure I.10 : Base de Schiff polydentates

Figure I.11 : Structure des complexes de Palladium(II).

Figure I.12 : Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoïque acide thiazole

Figure I.13 : Structure de ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide

Chapitre II

Figure II.1 : Schéma illustrant les mécanismes (I) HAT, (II) SET-PT et (III) SPLET.

Figure II.2 : représentation explicite du solvant : chaque molécule d'eau triatomique est représentée autour du soluté

Figure II.3: Représentation implicite du solvant

Chapitre III

Figure III.1 : structure optimisée de la molécule *BS1* et leur radicale *BS1O•* en phase gazeuse

Figure III.2 : structure optimisée de la molécule *BS2* et leur radicale *BS2O•* en phase gazeuse

Figure III.3 : structure optimisée de la molécule *BS3* et leur radicale *BS3O•* en phase gazeuse

Figure III.4 : Les orbitales moléculaires frontières en phase gazeuse

Figure III.5 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux *BSO•* en phase gazeuse

Figure III.6 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux *BSO•* en Benzène

Figure III.7 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux *BSO•* dans l'eau

Figure III.8 : L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) en phase gazeuse et en solvants (polaire et non-polaire) en kcal.mol⁻¹

Liste des schémas

Schéma.1: Les bases de Schiff étudier

Schéma III.1 : Représentations schématiques des bases de Schiff

Sommaire

Introduction générale

CHAPITRE I Etude bibliographique

PARTIE I Radicaux libres, Stress Oxydatif et activité Antioxydante

Introduction :	1
I -C'est quoi un antioxydant	1
II-Les sources des antioxydants :	2
II-1-Les antioxydants synthétisés :	2
II-2 - Les antioxydants naturels :	2
III-les radicaux libres :	3
IV- Stress oxydatif :	4
IV-1-Définition du stress oxydatif :	4
IV-2- Origine du stress oxydatif :	4
V-Anti oxydants :	1
VI-Stress oxydatif :	2
PARTIE II Généralités sur les bases de Schiff	
I-Base de SCHIFF :	7
II-GENERALITE ET HISTORIQUE :	7
III-SYNTHESE DE LIGAND DE BASE DE SCHIFF :	8
IV-Classification :	9
IV-1-Bases de Schiff monodentates :	9
Caractéristiques.....	9
IV-2-Bases de Schiff bidentates :	10
IV-3-Base de Schiff tridentate :	11
IV-4-Bases de Schiff polydentates :	12
Propriétés caractéristiques.....	12
V-APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF :	13
V-1-APPLICATIONS THERAPEUTIQUES :	13

CHAPITRE II METHODES QUANTIQUE ET APPROCHES THEORIQUES

Introduction.....	22
I- Les descripteurs de la DFT Conceptuelle.....	22
I.1- Le potentiel chimique électronique (μ) et la dureté globale (η).....	23
I.2- Indice d'électrophile globale.....	23
II- Descripteur des mécanismes de la propriété antioxydante.....	24
II.1- Mécanisme 1 : HAT.....	24
II.2- Mécanisme 2 : SET-PT.....	25

II.3- Mécanisme 3 : SPLET	25
III-Propriétés électroniques et orbitales frontières.....	26
IV-Les modèles de la solvataion	26
IV.1-Le modèle explicite.....	27
IV.2-Le modèle implicite (ou le modele de continuum)	27
IV.3-Modèle SMD (Modèle de Solvataion basé sur la Densité).....	28

CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction :.....	32
I-Détails des calculs :	33
II-Résultats et discussions :	33
II.1-Géométries optimisées des bases de Schiff et de leurs radicaux :	33
II.2-Descripteurs de réactivité chimique :	37
III-Descripteurs de réactivité globale en phase gazeuse :.....	37
III.1-Le moment dipolaire :	38
III.2-Energie des Orbitales frontières HOMO et LUMO :.....	38
IV-Effets de solvant sur les descripteurs de réactivité globale :.....	40
IV.1-Le moment dipolaire	40
IV.2-Le potentiel chimique (μ) :.....	40
IV.3-la dureté chimique (η).....	41
IV.4-l'indice d'électrophilie (ω)	41
V-Orbitales moléculaires frontières :	41
VI-Distribution de densité de spin en phase gazeuze :	43
VI.1-Effet de solvant sur la densité de spin :	44
VII-Analyse de l'efficacité antioxydante des bases de Schiff :	46
VIII-Mécanisme Transfert d'atome d'hydrogène (HAT).....	46
VIII.1-En phase gazeus.....	47
VIII.2-En solvants (polaire et non polaire)	48

INTRODUCTION GENERALE

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.[1]

Pour cela au cours des dernières décennies, l'intérêt scientifique pour les radicaux libres dans les systèmes biologiques a considérablement augmenté. Ces espèces, qu'elles soient endogènes, produites naturellement par les organismes vivants en conditions aérobies lors de processus vitaux tels que l'homéostasie redox [2], ou qu'elles proviennent de sources exogènes comme le tabagisme, l'alcoolisme, la pollution, les radiations UV et la consommation de certains médicaments [3], sont au cœur des recherches.

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.[4]

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.[5]

La recherche de moyens pour minimiser l'impact du stress oxydatif et prévenir les maladies associées a captivé les chercheurs, notamment à travers l'administration d'antioxydants exogènes sous forme de suppléments nutritionnels [6]. Les études récentes ont validé les bienfaits des antioxydants sur la santé.[7]

Les composés de structure azométhine ($-C=N-$), appelés bases de Schiff (BS), constituent une classe importante de composés dans les domaines pharmaceutique et biologique [8]. Ils sont généralement synthétisés par condensation d'amines primaires et de composés possédant des groupes carbonyle actifs. Récemment, plusieurs études se sont concentrées sur leurs activités biologiques antibactériennes [9], anticancéreuses [10] et antifongiques [11,12]. Les bases de Schiff ont également montré une activité antioxydante potentielle pour piéger les radicaux libres.

Le troisième chapitre constitue le cœur de l'étude, dans ce chapitre nous présentons une analyse structurale des 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 bases de Schiff.

Les conclusions principales de ce travail sont données à la fin du manuscrit.

Références

- [1] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, Détermination expérimentale et théorique des propriétés antioxydantes de l'isoespintanol (2- isopropyl-3,6 dimethoxy-5-methylphenol), *J. Mol. Struct.* 877 (2008) p. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.07.010>.
- [2] M. Valko, et al., Radicaux libres et antioxydants dans les fonctions physiologiques normales et les maladies humaines. *Revue internationale de biochimie et de biologie cellulaire*, 2007. **39**(1): p. 44-84 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- [3] A. Phaniendra, D.B. Jestadi, et L.J.I.j.o.c.b. Periyasamy, Radicaux libres : propriétés, sources, cibles et leur implication dans diverses maladies. *Revue indienne de biochimie clinique*, 2015 **30**: p. 11-26 DOI : <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
- [4] B. Baudin, Stress oxydant et protections antioxydantes, *Rev. Francoph. Des Lab.* 2020 (2020) p. 22–30. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30159-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30159-3).
- [5] H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones L'Aloe Vera dans la gestion du stress oxydatif, *Annu. Rev. Biochem.* 86 (2017) p. 715–748.
- [6] Winterbourn, C.C.J.N.c.b., Réconcilier la chimie et la biologie des espèces réactives de l'oxygène. *Nature, chimie, biologie*, 2008. **4**(5): p. 278-286 DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.85>.
- [7] J.K. Willcox, et al., Antioxydants et prévention des maladies chroniques. *Revue critique en sciences alimentaires et nutrition*, 2004. **44**(4): p. 275-295 DOI: <https://doi.org/10.1080/10408690490468489>.
- [8] D. Sinha, A.K. Tiwari, S. Singh, G. Shukla, P. Mishra, H. Chandra, A.K. Mishra, Synthesis, caractérisation et activité biologique des analogues de la base de Schiff de l'indole-3-carboxaldéhyde, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) p. 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.022>.
- [9] M.I. Khan, Khalid M.; Ahmad, Aqeel; Ambreen, Nida; Ameen, Afroze; Perveen, Shahnaz; Khan, Shakeel Ahmed; Choudhary, Schiff Bases of 3-Formylchromones as Antibacterial, Antifungal, and Phytotoxic Agents (Supplementary Table), *Lett. Drug Des. Discov.* 6 (2009) p. 814-821(8).
- [10] M.T.H. Tarafder, A. Kasbollah, N. Saravanan, K.A. Crouse, A.M. Ali, K. Tin Oo, S -méthyldithiocarbamate et ses bases de Schiff : évaluation des liaisons et des propriétés biologiques, *J. Biochem. Mol. Biol. Biophys.* 6 (2002) p. 85–91. <https://doi.org/10.1080/10258140290027207> .

- [11] Z.H. Chohan, M. Arif, Z. Shafiq, M. Yaqub, C.T. Supuran, Activité antibactérienne, antifongique et cytotoxique in vitro de certaines bases de Schiff d'isonicotinoylhydrazide et de leurs complexes de cobalt (II), de cuivre (II), de nickel (II) et de zinc (II), *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 21 (2006) p. 95–103. <https://doi.org/10.1080/14756360500456806> .
- [12] Z. Guo, R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji, L. Wang, P. Li, Propriétés antifongiques des bases de Schiff du chitosane, du chitosane N-substitué et du chitosane quaternisé, *Carbohydr. Res.* 342 (2007) p. 1329–1332. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2007.04.006> .
- [13] T.K. Bakır, J.B. Lawag, Préparation, caractérisation et propriétés antioxydantes de nouvelles bases de Schiff, dont la 5-chloroisatine-thiocarbohydrazone, *Res. Chem. Intermed.* 46 (2020) p. 2541–2557. <https://doi.org/10.1007/s11164-020-04105-y> .

CHAPITRE I

Etude bibliographique

PARTIE I

Radicaux libres, Stress

Oxydatif et activité

Antioxydant

Introduction

Radicaux libres, espèces oxygénées activées (EOA), stress oxydant et antioxydants sont devenus des termes familiers tant dans le monde médical que dans le grand public. Au début des années 2000, ces notions n'étaient généralement évoquées que dans les congrès scientifiques. Mais ces dernières années, l'industrie pharmaceutique, les laboratoires d'analyses médicales et la presse grand public ont massivement diffusé des informations relatives aux antioxydants, sans parfois l'esprit critique nécessaire.

Ce chapitre se concentre à développer une compréhension approfondie de ces concepts essentiels et de leurs nombreuses répercussions sur notre santé et notre qualité de vie. En examinant attentivement ces sujets cruciaux, nous pourrions mieux comprendre les mécanismes subtils qui régulent l'équilibre délicat entre les différentes espèces réactives et les niveaux appropriés d'antioxydants nécessaires dans notre organisme.

I -C'est quoi un antioxydant

Un antioxydant est une substance ajoutée en petite quantité à un produit sujet à l'oxydation, capable de retarder ou de prévenir ce processus.[1] Cette définition inclut toutes les substances qui préservent les systèmes biologiques des dommages causés par une oxydation excessive, en maintenant les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à un seuil non toxique. [2]

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

un système de réparation des molécules. Face à l'oxydation potentielle des biomolécules, les organismes ont établi des stratégies antioxydantes diverses :

- Réduire les concentrations d'ERO par des mécanismes enzymatiques ou par capture chimique.
- Prévenir la génération de ces espèces, notamment par chélation des ions métalliques Fe^{2+} et Cu^{+} , et par inhibition des enzymes productrices d'ERO.
- Réparer les molécules partiellement altérées.
- Eliminer les molécules fortement dégradées. Les antioxydants cellulaires sont enzymatiques (endogènes) et non-enzymatiques (exogènes). [3,4]

II-Les sources des antioxydants :

II-1-Les antioxydants synthétisés :

Les esters d'acides galliques, le butylhydroxytoluène et le butylhydroxyanisole, appartiennent à cette catégorie. Les vitamines C et E ont également des propriétés antioxydantes et ont l'avantage d'augmenter la valeur nutritive des aliments.

Ils sont généralement préparés en laboratoire, et principalement à partir de composants chimiques. Dans l'industrie alimentaire, l'ajout d'antioxydants naturels dans les aliments est une technique complètement nouvelle. Depuis à peu près 1980. Toutefois, le fait de trouver communément une substance dans un aliment ne constitue pas une garantie de son absence totale de toxicité. Les antioxydants synthétiques ont été testés quant à leurs effets carcinogènes ou mutagènes, mais de nombreux constituants naturels des aliments n'ont pas encore été testés

II-2 - Les antioxydants naturels :

Les antioxydants naturels sont présents dans toutes les parties' des plantes supérieures. Elles incluent le bêta carotène, l'albumine, les vitamines (E, C, P...), les composés phénoliques. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres. [5]

III-les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des atomes, ou un groupe d'atomes, avec un nombre impair d'électrons sur la loge extérieure, et ils peuvent se former quand l'oxygène interagit avec certaines molécules. Les radicaux libres sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir de la stabilité. Une « réaction en chaîne » débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui « volant » son électron, et « la molécule attaquée » devient alors elle-même un radical libre. Leur principal danger vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN ou la membrane cellulaire. Suite à une exposition aux radicaux libres, il peut se produire une prolifération (multiplication anormale) des cellules, entraînant un cancer, un dysfonctionnement cellulaire ou la mort des cellules. [6]

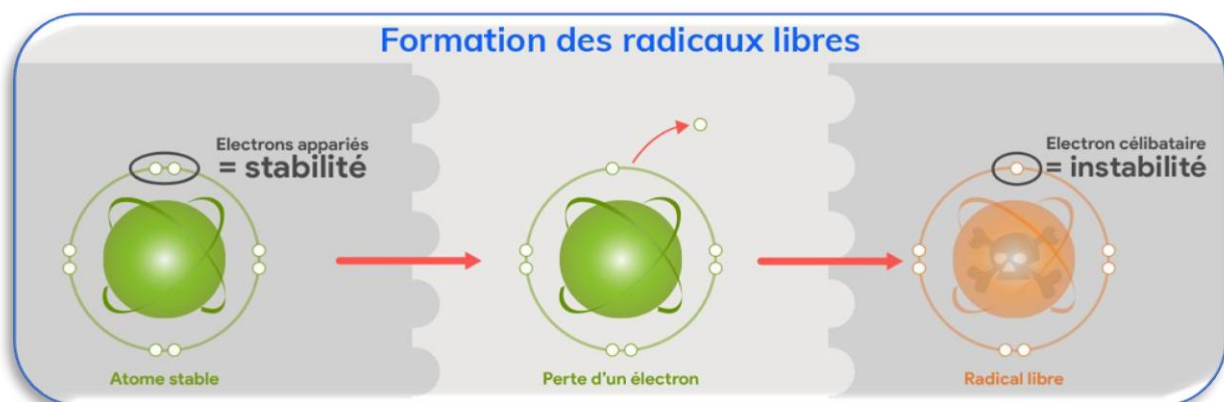


Figure I.2 : Formation de radical libre

IV- Stress oxydatif :

IV-1-Définition du stress oxydatif :

Le stress oxydatif est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, les cellules des êtres aérobies produisent en permanence et en faible quantités des ERO et des ERN à l'issue de nombreux processus cellulaires. Le contrôle rigoureux des systèmes de défense préserve les cellules de leurs effets néfastes, dans ces circonstances on dit que le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes (en faveur des premiers) d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire [7], et par conséquent le métabolisme cellulaire perd sa réglementation causant des dommages aux constituants cellulaires [8]

IV-2- Origine du stress oxydatif :

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques. [9]

V-Anti oxydants :

Les antioxydants sont des composés qui inhibent l'oxydation, une réaction chimique qui peut produire des radicaux libres. L'auto-oxydation entraîne la dégradation des composés organiques, notamment de la matière vivante. Les antioxydants sont fréquemment ajoutés aux produits industriels, tels que les polymères, les carburants et les lubrifiants, pour prolonger leur durée de vie utile. Les aliments sont également traités avec des antioxydants pour éviter

leur détérioration, en particulier le rancissement des huiles et des graisses. Dans les cellules, les antioxydants tels que le glutathion, le mycothiol ou le bacillithiol, et les systèmes enzymatiques comme la superoxyde dismutase, peuvent prévenir les dommages causés par le stress oxydatif. [10]

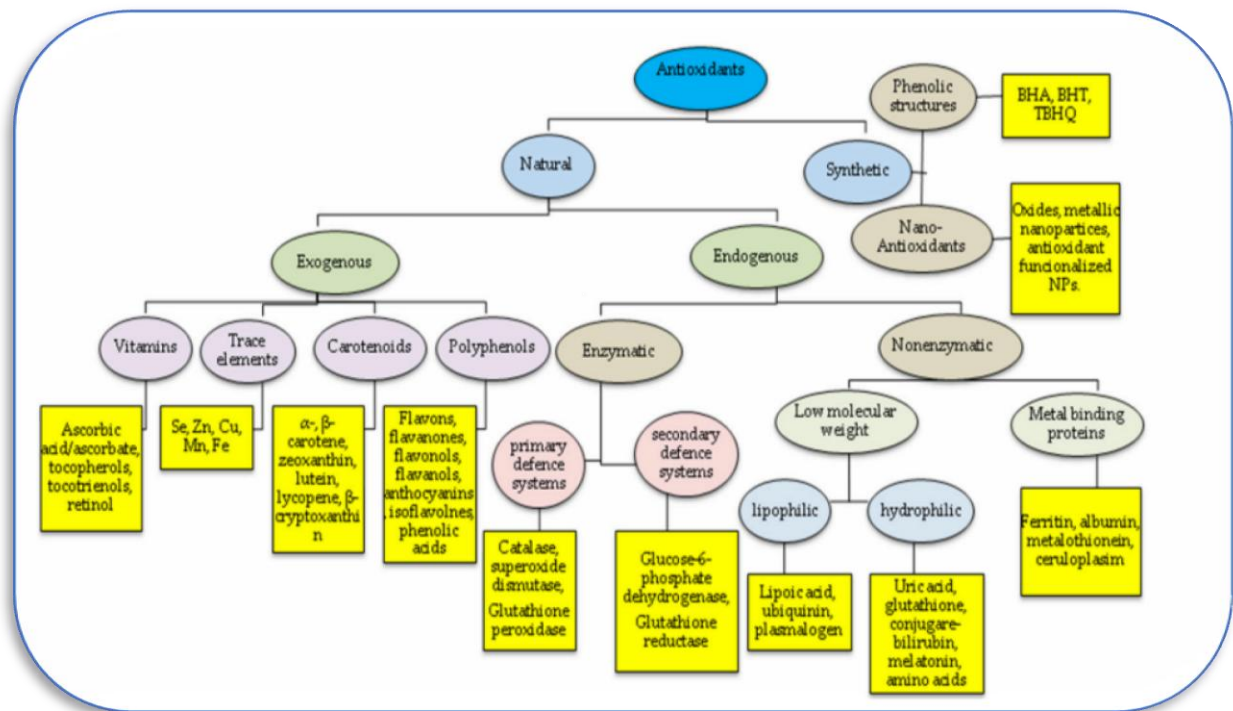


Figure I.1 : Classement des antioxydants.

VI-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 et clinique.[11]

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.[12]

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 dont l'incidence augmente avec l'âge.[13]

PARTIE II

Généralités sur les bases de Schiff

I-Base de SCHIFF :

Une base de Schiff est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle.[14]

Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R^1R^2C=NR^3$, où R est une chaîne organique. La base de Schiff est le synonyme d'azométhine. Certains limitent la définition aux aldimines secondaires (azométhines ou le carbone n'est lié qu'à un seul hydrogène), et ont donc pour formule générale $RCH=NR'$. La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des bases de Schiff (une imine) stable. Les bases de Schiff dérivées de l'aniline, où R^3 est donc un phényle ou un phényle substitué sont appelées aniles.[15]

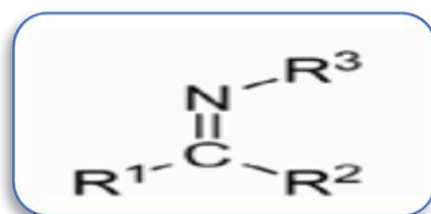


Figure I.3 : Structure générale d'une base de Schiff.

II-GENERALITE ET HISTORIQUE :

Les premières synthèses de ce type de composés ont été réalisées en 1864 par Hugo Schiff, est une molécule comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote, ce sont généralement préparés par la condensation d'une amine primaire avec un composé carbonyle actif.[16]

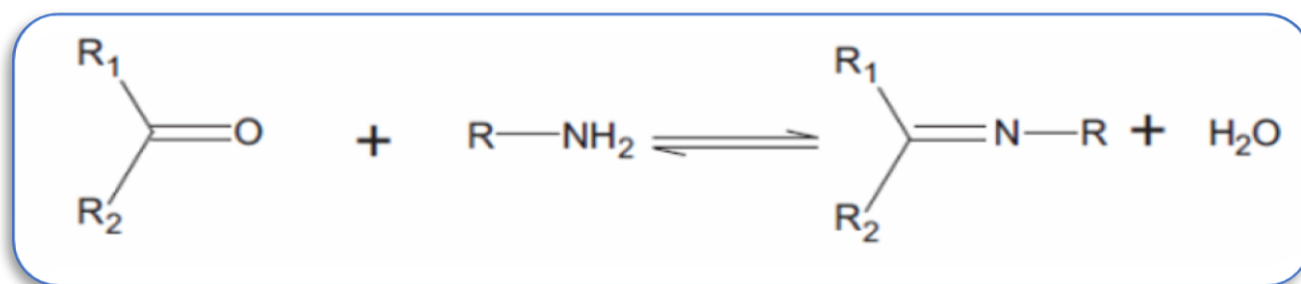


Figure I.4 : Réaction générale de formation de base de Schiff .

Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R_1R_2C=NR_3$, où R est une chaîne organique aliphatique ou aromatique.[17]

III-SYNTHESE DE BASE DE SCHIFF :

Le mécanisme réactionnel de base de Schiff est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination.

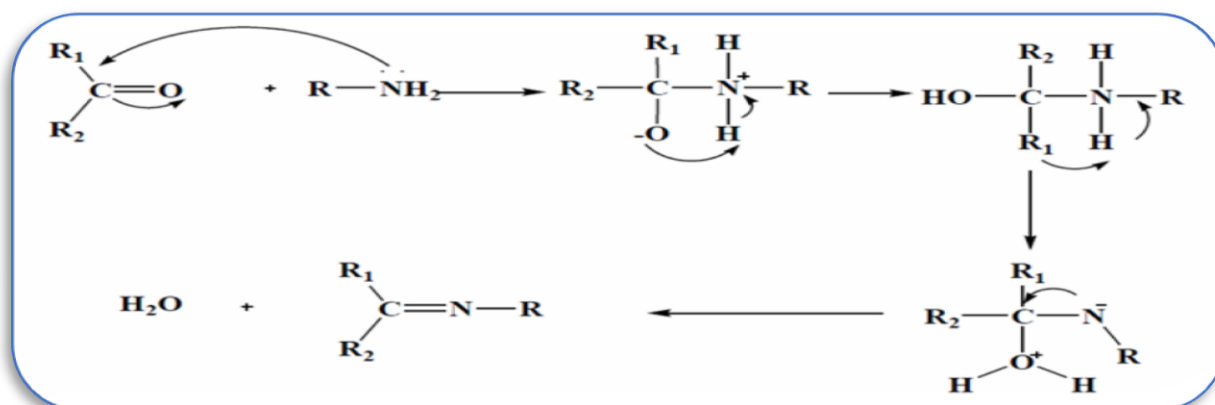


Figure I.5 : Réaction de formation d'une base de Schiff.

En général, la réversibilité de cette réaction impose souvent l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation de la base de Schiff. Ceci est réalisable par l'emploi d'un montage couramment appelé « Dean-Stark ». La première étape dans cette réaction c'est

l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbone de carbonyle, qui conduit à un intermédiaire instable dont un atome de carbone est porteur de deux fonctions électroattractrices ; la fonction hydroxyle et la fonction amine NHR. Enfin, lorsque le groupe hydroxyle se trouve éliminé, la fonction imine C=N est aussitôt formée,[18] et la base de Schiff est alors obtenue. Il est à noter que beaucoup de facteurs peuvent affecter au cours de cette réaction de condensation tel que le pH de solution,[19] l'effet stérique ainsi que les effets électroniques. Comme l'amine est basique, elle est rapidement protonnée dans le milieu acide faisant en sorte qu'elle ne peut plus fonctionner comme agent nucléophile et par conséquent la réaction ne peut pas avoir lieu. En outre, dans un milieu fortement basique, la réaction est empêchée à cause de l'absence de protons dans le milieu réactionnel qui provoquent l'attaque de l'hydroxyle du carbinolamine conduisant à la formation de la base de Schiff et de l'eau.[17]

IV-Classification :

Les ligands base de Schiff sont classifiés suivant les nombres des dents qu'ils contiennent. On cite :

IV-1-Bases de Schiff monodentates :

Une **base de Schiff monodentate** est une molécule formée par la condensation d'une **amine primaire** avec un **aldéhyde ou une cétone**, possédant une **liaison imine (C=N)**, où l'**atome d'azote** agit comme **seul site de coordination** pour se lier à un métal.

Des ligands à une seule dent qui possèdent un seul site de fixation à l'atome métallique.[20]

Caractéristiques

- Monodentate : un seul site donneur (l'atome d'azote de l'imine).
- Coordination simple avec les ions métalliques : forme souvent des complexes 1:1 (ligand : métal).
- Facile à synthétiser par condensation directe en milieu acide ou neutre.
- Moins stable que les bases de Schiff polydentates (comme les ligands de type salen).

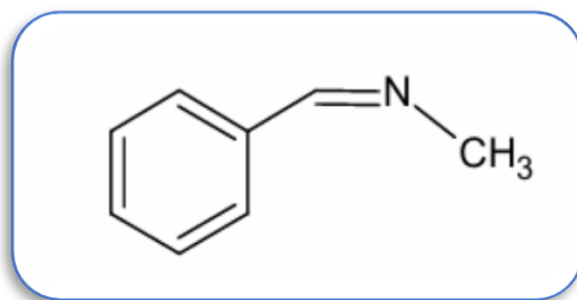


Figure I.6 : Exemple d'une base de Schiff monodentate .

Signalons toutefois que dans ce type de ligands, la présence d'un seul atome d'azote (N) comme donneur d'électron ne peut stabiliser le complexe.[21]

IV-2-Bases de Schiff bidentates :

Les **bases de Schiff bidentates** sont une classe importante de ligands dans la chimie de coordination. Elles sont capables de **se lier à un ion métallique par deux sites donneurs** — généralement un atome d'azote de la fonction **imine (C=N)** et un autre site, souvent un **atome d'oxygène (phénol ou alcool)** ou un second atome d'azote.

Un exemple courant de base de Schiff bidentate :

R-CH=N-R' avec un autre site donneur sur R ou R'

Caractéristiques

- Stabilité accrue des complexes par effet chélate (formation d'un cycle avec le métal).
- Coordination forte avec les métaux de transition (Fe, Cu, Ni, Zn, etc.).
- Utilisées dans des domaines variés : catalyse, électrochimie, biologie, médecine.

Ce genre de base de Schiff peut exister sous forme de plusieurs types. Les bidentés peuvent être O,O ou bien N,N tels que le composé suivant :

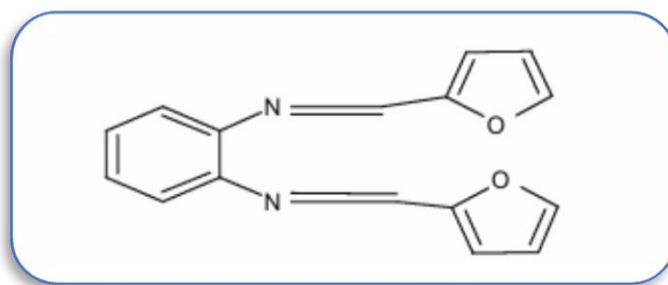


Figure I.7 : Exemple de base de Schiff bidentés

De plus, on peut trouver des ligands base de Schiff contenant des sites N, O donneurs.[22]

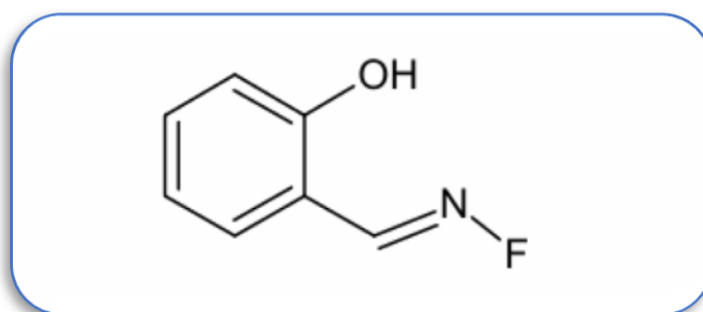


Figure I.8 : Exemple de base de Schiff bidenté NO donneurs.

IV-3-Base de Schiff tridentate :

L'utilisation des ligands tridentés dans la chimie de coordination fournit un moyen facile pour stabiliser les métaux de transition et les éléments donneurs qui profitent de l'effet chélate. Les ligands tridentés qui ont un site (ONO) donneur réagissent avec les métaux de transition pour donner des hétérocycles stables.[23]

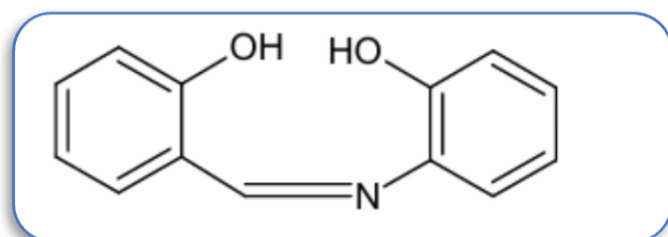


Figure I.9 : Exemple de Base de Schiff tridenté (ONO donneurs).

IV-4-Bases de Schiff polydentates :

Des ligands à plusieurs dents, qui possèdent plusieurs sites de fixation. [21]

Une **base de Schiff polydentate** est un composé comportant **plusieurs groupes fonctionnels capables de se lier simultanément à un centre métallique**, généralement :

- Des **groupes imine (C=N)**,
- Des **groupes hydroxyle (-OH)**, ou **phénolate (-O⁻)**,
- D'autres hétéroatomes donneurs (N, O, S).

Propriétés caractéristiques

- **Stabilité des complexes** grâce à l'effet chélate (formation d'anneaux métalliques).
- Grande **sélectivité** pour certains ions métalliques.
- Importantes en **chimie bioinorganique** (modèles de sites actifs enzymatiques).
- Usages en **catalyse asymétrique, détection de métaux, propriétés optiques/magnétiques**.

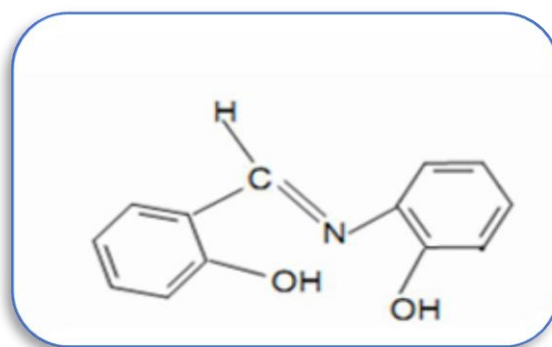


Figure I.10 : Base de Schiff polydentates.

V-APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF :

La chimie de coordination a connu un essor formidable durant ces dernières décennies. Les complexes impliquant des métaux de transition de la première ligne du tableau périodique ont été les premiers à être décrits et sont aujourd'hui certainement les plus connus et les mieux compris, au vu de la multitude de complexes utilisant des métaux et des ligands différents on trouve beaucoup de chercheurs s'intéressent à la synthèse et la caractérisation des bases de Schiff, plus de 500 articles scientifiques concernant l'étude de ces derniers et leurs complexes ont été publiés chaque an. [16] Ces complexes de base de Schiff métal sont exploités dans divers domaines de la vie, parmi les quels on cite leurs utilisations.

V-1-APPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

les bases de Schiff jouent un rôle très important dans plusieurs domaines, la présence d'une paire isolée d'électron dans un orbite hybride Sp^2 d'un groupe azote de groupe azométhine présente un intérêt primordiale dans le système biologique, [16] les bases de Schiff en servant des ligands chélatons dans les groupes principaux et de chimie de coordination des métaux de transition, en raison de leur stabilité dans différentes conditions oxydatives et réductrices, l'interaction de ligands de base de Schiff donneurs et des ions métalliques donne des complexes de différentes géométries où des études bibliographiques révèlent que ces complexes sont des composés biologiquement plus actifs tels que anticancéreux, antifongique, antibactérien, antipaludéen, anti-inflammatoire, antiviral et antipyrétique, [16] il convient de noter que la chélation des métaux peut améliorer d'une façon intensive le comportement antimicrobien/bioactif des ligands organiques.

V-2-ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :

De nombreux agents antibactériens à base des complexes de base de Schiff ont été développés par les chercheurs.[24] ont synthétisé des complexes de Palladium(II) avec des bases de Schiff dérivées ortho-vanilline et acide L-glutamic ou L-tyrosine. Ces complexes ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques RMN et IR et par l'analyse élémentaire et l'activité antibactérienne vis à vis des bactéries Gram positives (*Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* et *Bacillus subtilis*) et Gram négatives (*Bordetella bronchiseptica*). Les composés ont montré un effet bactéricide très intéressant avec une CMI = 125-500 $\mu\text{g/mL}$ par rapport aux bases de Schiff libres par contre l'étude de cytotoxicité de ces derniers avec les cellules L929 a démontrée l'absence de la cytotoxicité de complexes palladium jusqu'à une concentration égale 200 μM . [24]

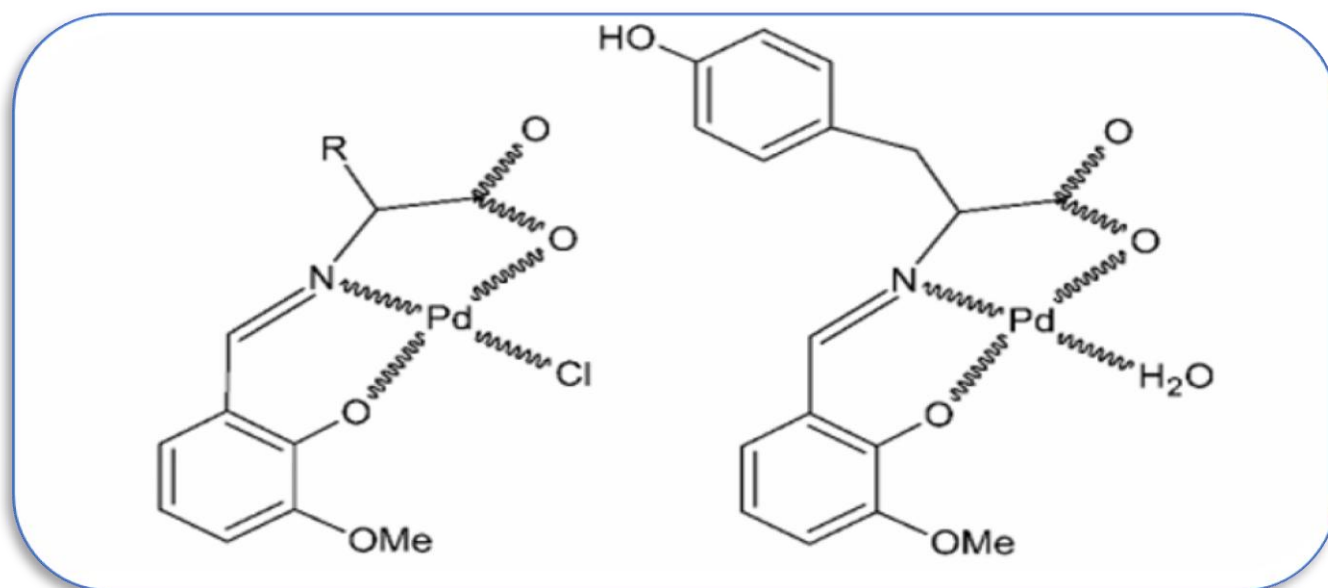


Figure I.11 : Structure des complexes de Palladium(II).

V-3-ACTIVITE ANTIOXYDANTE :

La recherche dans le domaine des complexes et leur activité antioxydante est devenu très intéressante ces dernières années afin d'identifier un grand nombre de molécules ayant une capacité élevée de piéger les radicaux libres produits par les maladies ou les troubles associés à des dommages oxydatifs provoqués par les espèces réactives d'oxygène (ERO). Les antioxydants synthétiques sont largement utilisés à cause de leur efficacité et leur prix minimum par rapport aux antioxydants naturels. Actuellement plusieurs complexes métalliques base de Schiff ayant une résistance élevée aux espèces réactives d'oxygène, et agissent comme des antioxydants.[25] Les ligands de base de Schiff et leurs complexes métalliques ont montré une excellente activité antioxydante. Par ailleurs, la combinaison de groupes fonctionnels antioxydants est toujours améliorée le potentiel antioxydant, donc on cherche toujours d'améliorer les propriétés antioxydantes de celui déjà synthétisés et synthétisé d'autres nouveaux complexes portent des groupes fonctionnels antioxydants et avec des propriétés améliorées.[26]

V-4-ACTIVITE ANTIFONGIQUE :

Concernant l'activité antifongique, les bases de Schiff 2-amino-benzoïque acide thiazole et leurs complexes ont été testés contre la croissance des champignons pathogènes dont (*Aspergillus. flavus*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Rhizopus stolonifer*) utilisant la méthode de diffusion en milieu agar, les résultats récoltés ont montré une activité antifongique significative contre la plus part de ces champignons, Par ailleurs, il a été observée que les complexes sont plus actifs que leur ligand correspondant.[17]

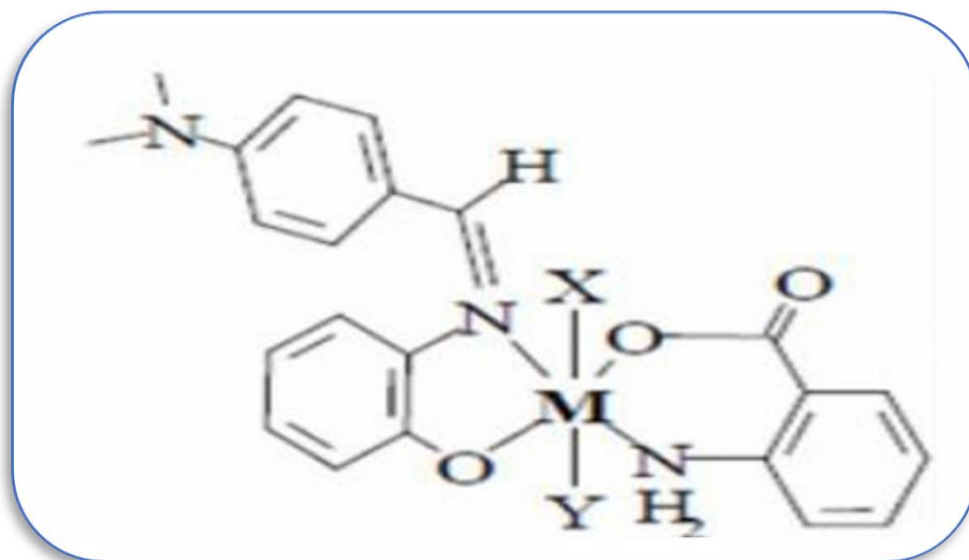


Figure I.12 : Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoïque acide thiazole

Autre série des complexes base de Schiff de type malonyldihydrazide ont été analysés contre la croissance de deux champignons à savoir (*Aspergillus. flavus* et *Aspergillus niger*)

les données obtenues ont manifesté une augmentation de l'activité antifongique chez les complexes par comparaison à celle de base de Schiff.[18]

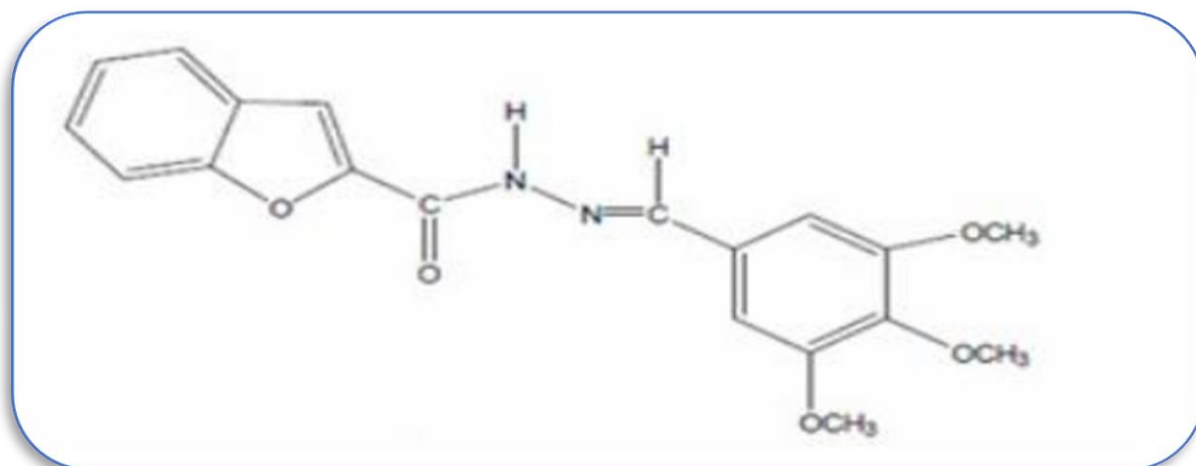


Figure I.13 : Structure de ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide

VI-Applications des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques :

Les **bases de Schiff** et leurs **complexes métalliques** ont une large gamme d'applications en raison de leur structure modulable, leur stabilité, et leurs propriétés électroniques intéressantes [27,28]. Voici un résumé des principales **applications**

VI.1. Catalyse homogène :

Les complexes métalliques des bases de Schiff sont couramment utilisés comme catalyseurs dans divers types de réactions organiques :

- Oxydation (par ex. oxydation d'alcools)
- Hydrogénation asymétrique
- Réactions de transfert de groupe
- Époxydation d'alcènes (avec des ligands de type Salen-Mn)

VI.2. Pharmacologie et médecine :

De nombreuses bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont des propriétés biologiques :

- Antibactériennes

- Antifongiques
- Antivirales
- Antitumorales
- Antioxydantes

Les complexes Cu(II), Co(II), Zn(II) avec des bases de Schiff montrent souvent une activité biologique supérieure à celle des ligands seuls.

VI.3. Modèles bioinorganiques :

Ils sont utilisés comme modèles biomimétiques pour étudier le comportement de centres métalliques dans :

- Les enzymes métalloprotéiques (ex. : métalloenzymes à cuivre ou à fer)
- La réduction de l'oxygène ou de protons (H^+)

VI.4. Capteurs chimiques :

Les complexes de Schiff sont utilisés dans le développement de capteurs pour

- Détection d'ions métalliques (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , etc.)
- Détection de solvants ou gaz (NH_3 , NO_2)

Grâce à leurs propriétés fluorescentes ou électrochimiques, ils permettent une détection sensible.

VI.5. Matériaux fonctionnels

Les complexes de Schiff jouent un rôle dans la conception de matériaux avancés :

- Matériaux magnétiques (complexes de lanthanides)
- Matériaux optoélectroniques
- Liquid crystals (cristaux liquides) à base de Schiff

VI.6. Applications industrielles :

- Agents de teinture et pigments (par interaction avec les métaux de transition)
- Stabilisants dans les polymères
- Agents antioxydants dans les lubrifiants et huiles

Références:

- [1] A.M, Pisoschi. et A.J.E.j.o.m.c. Pop, Le rôle des antioxydants dans la chimie du stress oxydatif : une revue. *Revue européenne de chimie médicinale.*, 2015. 97: p. 55-74 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
- [2] M, Ahn. -R., et al., Activité antioxydante et constituants de la propolis collectés dans diverses régions de Chine. *Chimie alimentaire*, 2007. 101(4): p. 1383-1392 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.03.045>
- [3] J.M, Matés. C. Pérez-Gómez, et I.N.J.C.b. De Castro, Enzymes antioxydantes et maladies humaines. *Biochimie clinique*, 1999. 32(8): p. 595-603 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00075-2)
- [4] W.J.P.r, Droge, Radicaux libres dans le contrôle physiologique de la fonction cellulaire. *Revue physiologiques*, 2002. 82(1): p. 47-95 DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>.
- [5] JL, Zweier. Talukder MAH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2006 May 1;70(2): p. 181–90.
- [6] K. Pelli and M. Lyly, (2003), Les antioxydants dans l'alimentation, Institut national de la recherche agronomique.
- [7] P, Christophe, S, Christophe. (2011). *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Ed. Springer, p. 84.
- [8] M, Breitenbach., & Eckl, P. (2015). Introduction au stress oxydatif en recherche biomédicale et biologique. *Biomolécules*, 5(2), p. 1169–1177. <https://doi.org/10.3390/biom5021169>
- [9] S, Magder. (2006). Espèces réactives de l'oxygène : molécules toxiques ou étincelle de vie ? *Crit Care*. 10: p. 208-216
- [10] <https://en.wikipedia.org/wiki/Antioxydant>
- [11] G.J. Burton, E. Jauniaux, F. Médecine, meilleures pratiques et recherche Obstétrique et gynécologie cliniques Stress oxydatif, meilleures pratiques *Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25 (2011) p. 287-299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016> .

- [12] D. Harman, Le processus de vieillissement : facteur de risque majeur de maladie et de décès, 88 (1991) p. 5360–5363. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.12.5360> .
- [13] L.M. Sayre, G. Perry, M.A. Smith, Le processus de vieillissement : facteur de risque majeur de maladie et de décès, (2008) p. 172-188.
- [14] M.I. Khan, Khalid M.; Ahmad, Aqeel; Ambreen, Nida; Aryn, Afroze; Perveen, Shahnaz; Khan, Shakeel Ahmed; Choudhary, Bases de Schiff des 3-formylchromones comme agents antibactériens, antifongiques et phytotoxiques (tableau supplémentaire), *Lett. Drug Des. Discov.* 6 (2009) p. 814-821(8).
- [15] Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997, version corrigée en ligne : (2019-), 2^e éd. ([ISBN 0-9678550-9-8](https://doi.org/10.1002/9781119100000))
- [16] R, Vadivel, et Jayakumar R (2018). Activité antibactérienne prometteuse des bases de Schiff simples ; chimie organique et médicinale 5(3), p. 1-6.
- [17] M, El-ajaily, Maihub A, Mahanta U, et Badheik (2018). Complexes de ligands mixtes contenant des bases de Schiff et leurs activités biologiques. *Revue de chimie Rasayan*, 11(1), p. 166-174.
- [18] M, Rudrapal, et Biplab D (2013). Importance chimique et biologique des bases de Schiff hétérocycliques. *Revue internationale de recherche en chimie pure et appliquée.*, 3(3), p. 232-249.
- [19] M, Pervaiz, Yousaf M, Ahmad I, et Munawar A (2018). Synthèse, études spectrales et antimicrobiennes de complexes dérivés d'acides aminés et de métaux de base de Schiff (Co, Mn, Cu et Cd). *Spectrochimica acta, partie A : Spectroscopie moléculaire et biomoléculaire* (sous presse, épreuves corrigées)., [http://dx. doi:10.1016/j.saa.2018.05.057](http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2018.05.057).
- [20] M. Köse, Ceyhan, G., Tümer, M., Demirtaş, İ., Gönül, İ., & McKee, V. (2015). Ligands de bases de Schiff monodentates : caractérisation structurale, photoluminescence, propriétés anticancéreuses, électrochimiques et de détection. *Spectrochimica Acta, partie A : Spectroscopie moléculaire et biomoléculaire*, p. 137, 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.088>
- [21] S. K. Singh, D. K. Singh, and S. B. Yadava (2013). Bases de Schiff polydentées et leurs complexes métalliques : une revue. *Journal of Coordination Chemistry*, 66(21), 3795–3815. DOI: 10.1080/00958972.2013.832089
- [22] Ligands de base de Schiff bidentés : synthèse, caractérisation et complexes métalliques. *Chimie des métaux de transition.*, p. 34, 57–65. DOI : 10.1007/s11243-008-9142-z

- [23] M. Cindric, V. Vrdoljak, D. Matkovic-Calogovic, V. Tomisic, & B. Kamenar (2002). Synthèse et structure des complexes de bases de Schiff tridentées de Cu(II) et Ni(II). *Polyhedron*, p.21(23), 2649–2655. DOI: 10.1016/S0277-5387(02)01234-7
- [24] S, Muche, Harms K, Biernasiuk A, et Malm A (2018). Nouveaux complexes de bases de Schiff Pd(II) dérivés de l'ortho-vanilline et de la L-tyrosine ou de l'acide L-glutamique : synthèse, caractérisation, structures cristallines et propriétés biologiques. *Polyhedron*, p. 151, 465-477.
- [25] M A, Abu-Dief, et Mohamed I A (2015). Revue des applications polyvalentes des complexes de métaux de transition incorporant des bases de Schiff. *Revue des sciences fondamentales et appliquées.*, p. 4, 1-15.
- [26] Tadele (2017), Activité antioxydante des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques : une revue récente. *Journal of pharmaceutical and medicinal research.*, p. 3 (1), 73-77.
- [27] D. N. Kumar, & Reddy, K. H. (2013). Synthèse, caractérisation et activité biologique de certains complexes de métaux de transition à base de Schiff. *Spectrochimica Acta, partie A : Spectroscopie moléculaire et biomoléculaire*, p. 102, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.09.066>
- [28] S. Padhye, & Kauffman, G. B. (1985). Complexes de métaux de transition de semi-carbazones et de thiosemicarbazones. *Revue de chimie de coordination.*, p. 63, 127–160 (Khouba, 2004)

CHAPITRE II

METHODES QUANTIQUE ET APPROCHES THEORIQUES

Introduction

Les méthodes quantiques, qui utilisent les principes de la mécanique quantique pour analyser et prédire le comportement des molécules, ont progressivement transformé la recherche chimique. Leur capacité à fournir des détails précis sur les interactions et les propriétés physico-chimiques au niveau moléculaire en fait des outils indispensables pour comprendre en profondeur les processus chimiques. L'intégration de ces méthodes quantiques dans la recherche chimique par exemple l'activité antioxydante, où comprendre les processus moléculaires sous-jacents est crucial pour développer de nouveaux antioxydants plus efficaces et plus sûrs. [1]

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) constitue une innovation majeure en chimie quantique. Elle utilise la densité électronique pour évaluer et prédire les propriétés moléculaires, à la place des fonctions d'onde employées par les méthodes plus anciennes.

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

Dans ce chapitre, nous explorons seulement les méthodes utilisées dans ce travail qui s'appuient sur la DFT pour évaluer et prédire les propriétés importantes des antioxydants.

I- Les descripteurs de la DFT Conceptuelle

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

I.1- Le potentiel chimique électronique (μ) et la dureté globale (η)

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

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

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

μ caractérise la tendance des électrons à s'échapper d'un système en équilibre.

η exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électron (η peut être vu comme une résistance au transfert de charge).

I.2- Indice d'électrophile globale

L'indice d'électrophile ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante [9] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (3)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire. On peut définir comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge. [10,11]

II- Descripteur des mécanismes de la propriété antioxydante

Comme indiqué dans la littérature [12-15], les antioxydants base de Schiff (BSOH) jouent un rôle protecteur dans le processus d'oxydation selon trois mécanismes possibles très bien connus (voir Figure II.1)

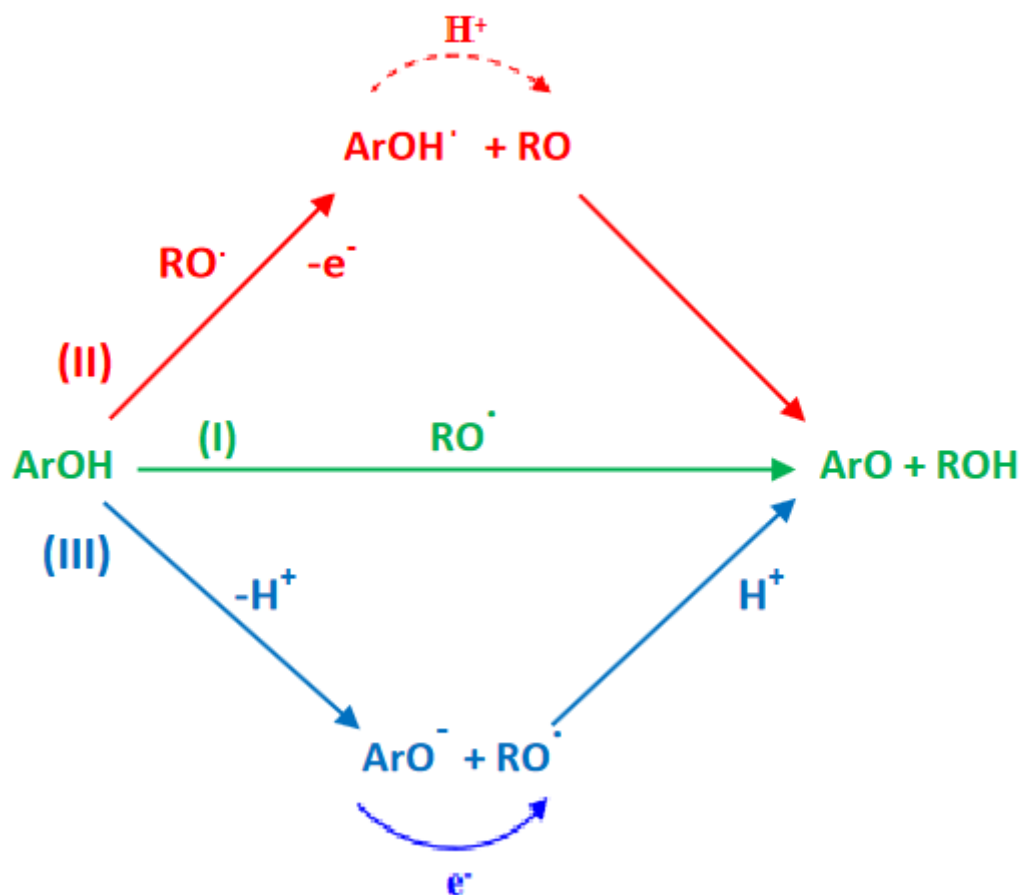


Figure II.1 : Schéma illustrant les mécanismes (I) HAT, (II) SET-PT et (III) SPLET.

II.1- Mécanisme 1 : HAT

Le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) s'effectue en une seule étape, où l'antioxydant cède directement un atome d'hydrogène au radical. 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. [16]

Ce mécanisme est caractérisé par le descripteur BDE (Energie dissociation des liaisons)

$$BDE = (\text{BSO}\bullet) + H(\text{H}\bullet) - H(\text{BSOH}) \quad (4)$$

Une faible valeur de la BDE est généralement attribuée à une plus grande capacité de donner un atome d'hydrogène du groupe hydroxyle en entraînant plus facilement une réaction de piégeage de radicaux libres.

Le radical généré est un radical libre relativement stable.

II.2- Mécanisme 2 : SET-PT

Le transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT) se réalise en deux phases : d'abord, un électron est transféré de l'antioxydant au radical libre, formant un radical cationique, puis un proton est transféré du cation radical à l'anion.

Ce mécanisme est caractérisé par les deux descripteurs ; le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) données par les relations suivantes :

$$IP = H(\text{BSOH}^{\bullet+}) + H(e^-) - H(\text{BSOH}) \quad (5)$$

$$PDE = H(\text{BSO}^{\bullet}) + H(H^+) - H(\text{BSOH}^{\bullet+}) \quad (6)$$

II.3- Mécanisme 3 : SPLET

La perte séquentielle de proton suivie du transfert d'électron (SPLET) se compose de deux étapes : la déprotonation de l'antioxydant, menant à la formation d'un anion, suivie du transfert d'un électron au radical libre

Ce mécanisme est caractérisé par les deux descripteurs ; l'affinité protoniques (PA) et l'enthalpie de transfert d'électron (ETE) données par les relations suivantes :

$$PA = H(\text{BSO}^-) + H(H^+) - H(\text{BSOH}) \quad (7)$$

$$ETE = H(\text{BSO}^{\bullet}) + H(e^-) - H(\text{BSO}^-) \quad (8)$$

III-Propriétés électroniques et orbitales frontières

On peut obtenir des informations supplémentaires sur l'activité antioxydante en analysant les énergies des orbitales frontières. Les molécules avec une énergie HOMO faible ont une capacité réduite à donner des électrons. À l'inverse, une molécule peut être un donneur potentiel d'électrons si son énergie HOMO est élevée. L'écart d'énergie entre le HOMO et le LUMO, appelé E(gap), représente la différence d'énergie

absolue entre ces orbitales moléculaires, ce qui reflète la réactivité des composés. Cette réactivité augmente à mesure que l'écart d'énergie diminue. En comparant les composés étudiés, il est plus facile de déplacer les électrons de HOMO au LUMO, si l'écart d'énergie est plus petit. Les valeurs les plus basses de $E(\text{gap})$ montrent ainsi une réactivité maximale des composés. [2]

IV-Les modèles de la solvation

Les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en oeuvre, ni évidentes à interpréter. La modélisation moléculaire permet de préciser les propriétés de la matière à l'échelle atomique et de mieux rationaliser la relation entre la structure chimique et l'activité biologiques. Le solvant joue un rôle très important dans la structure, la stabilité et la réactivité des édifices moléculaires. Vu l'importance des effets dû la solvation sur les propriétés physiques et chimiques du soluté Il apparait essentiel de bien représenter le solvant autour de ce dernier dans les études de modélisation moléculaire .

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

IV.1-Le modèle explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le cout calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise. [17]

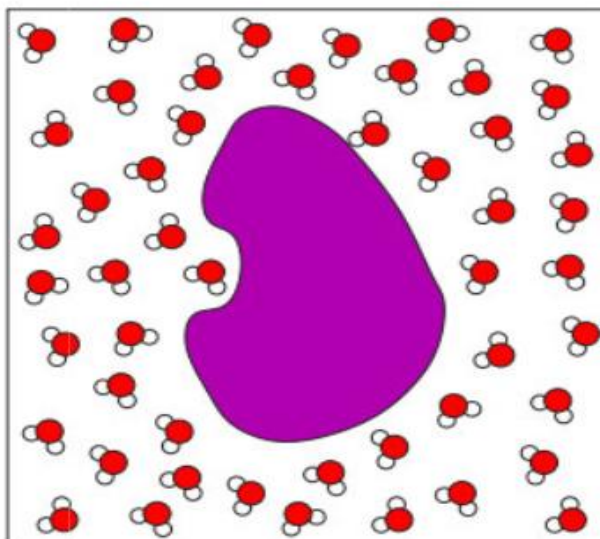


Figure II.2 : représentation explicite du solvant : chaque molécule d'eau triatomique est représentée autour du soluté

IV.2-Le modèle implicite (ou le modèle de continuum)

Le modèle implicite ignore la nature moléculaire du solvant et ne fait intervenir aucune nouvelle entité moléculaire autre que le système chimique considéré (soluté). Ce modèle prévoit la description du solvant comme un milieu continu polarisé par la présence du soluté. Ce dernier étant placé dans une cavité [18]

L'idée à la base de ce modèle est celle de champ de réaction comme réponse électrostatique du milieu polarisé. C'est la présence de ce champ de réaction qui peut induire des variations dans les propriétés, les structures et les énergies des molécules de soluté, avec des charges partielles fixées (Figure II.3). L'intérêt de cette méthode est qu'elles calculent des grandeurs moyennes et permettent donc de traiter directement les interactions soluté/solvant en termes d'énergie libre. Cependant il est important de bien choisir la cavité qui représente le mieux la distribution de charge de molécule de soluté. Il est aussi important de bien évaluer l'interaction soluté/solvant qui est principalement une interaction électrostatique.

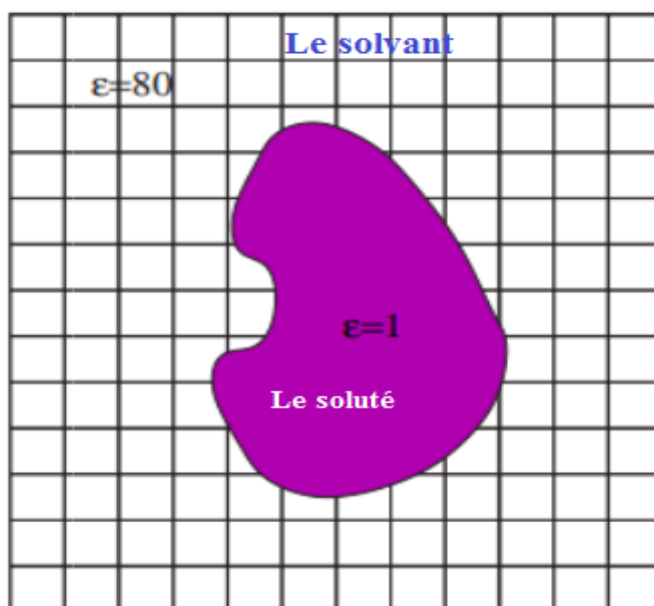


Figure II.3: Représentation implicite du solvant

IV.3-Modèle SMD (Modèle de Solvation basé sur la Densité)

Le modèle SMD est un modèle de continuum de solvation universel désigné applicable à tous les solvants, et "continuum" signifie que le solvant ne soit pas explicitement représenté mais plutôt en tant qu'un milieu diélectrique avec des tensions surfaciques à l'interface de soluté-solvant ("continuum" solvation modèles sont parfois appelés modèles «implicites» de solvation). Le modèle SMD est basé sur la densité électronique du soluté dans un espace réel. SMD est applicable à tout soluté chargé ou neutre dans tout solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs principaux sont connus, en particulier: Le modèle SMD calcule directement l'énergie libre de solvation à 298 K et 1 atm de pression. [19]

Références

- [1] A. Galano, et al., *Food antioxidants: chemical insights at the molecular level*. Annual review of food science technology, 2016. **7**: p. 335-352 DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033206>.
- [2] H. Chermette, *Chemical reactivity indexes in density functional theory*. Journal of Computational Chemistry, 1999. **20**(1): p. 129-154 DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1%3C129::AID-JCC13%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1%3C129::AID-JCC13%3E3.0.CO;2-A).
- [3] J. Padmanabhan, et al., *Effect of solvation on the condensed Fukui function and the generalized philicity index*. Chemical physics letters, 2004. **383**(1-2): p. 122-128 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.11.013>.
- [4] P. Mondal, K.K. Hazarika, and R.C.J.P. Deka, *Reactivity of α , β -unsaturated carbonyl compounds towards nucleophilic addition reaction: a local hard-soft acid-base approach*. PhysChemComm, 2003. **6**(6): p. 24-27 DOI: <https://doi.org/10.1039/B301675G>.
- [5] P. Geerlings, F. De Proft, and W.J.C.r. Langenaeker, *Conceptual density functional theory*. Chemical Reviews, 2003. **103**(5): p. 1793-1874 DOI: <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [6] P.K. Chattaraj, and R.G.J.C.h. Parr, *Density functional theory of chemical hardness*. Chemical hardness, 2005: p. 11-25 DOI: <https://doi.org/10.1007/BFb0036797>
- [7] R.G. Parr, and Y. Weitao, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. 1989: Oxford University Press.
- [8] R.G. Parr. and R.G.J.J.o.t.A.c.s. Pearson, *Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity*. Journal of the American Chemical Society, 1983. **105**(26): p. 7512-7516 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.
- [9] R.G. Parr, L.v. Szentpály, and S.J.J.o.t.A.C.S. Liu, *Electrophilicity index*. Journal of the American Chemical Society, 1999. **121**(9): p. 1922-1924 DOI: <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [10] P. Pérez, et al., *Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions*. Tetrahedron, 2003. **59**(17): p. 3117-3125 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0).

- [11] L.R. Domingo, et al., Density functional theory study for the cycloaddition of 1, 3-butadienes with dimethyl acetylenedicarboxylate. Polar stepwise vs concerted mechanisms. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2002. **106**(6): p. 952-961 DOI: <https://doi.org/10.1021/jp012603i>.
- [12] H.Y. Zhang, Y.M. Sun, and X.L.J.C.A.E.J. Wang, Dissociation Enthalpies and Ionization Potentials of Catechols: A DFT Study and Its Implications in the Rational Design of Phenolic Antioxidants and Elucidation of Structure– Activity Relationships for Flavonoid Antioxidants. *Chemistry–A European Journal*, 2003. **9**(2): p. 502-508 DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200390052>.
- [13] I., Nakanishi, et al., Electron-transfer mechanism in radical-scavenging reactions by a vitamin E model in a protic medium. *Organic biomolecular chemistry*, 2005. **3**(4): p. 626-629 DOI: <https://doi.org/10.1039/B416572A>.
- [14] M. Musialik, and G.J.O.L. Litwinienko, *Scavenging of dpph• radicals by vitamin E is accelerated by its partial ionization: the role of sequential proton loss electron transfer*. *Organic letters*, 2005. **7**(22): p. 4951-4954 DOI: <https://doi.org/10.1021/ol051962j>.
- [15] H.-Y. Zhang, and H.-F.J.N.j.o.c. Ji, How vitamin E scavenges DPPH radicals in polar protic media. *New journal of chemistry*, 2006. **30**(4): p. 503-504 DOI: <https://doi.org/10.1039/B600025H>.
- [16] J.M. Mayer, and I.J.J.B.e.B.A.-B. Rhile, Thermodynamics and kinetics of proton-coupled electron transfer: stepwise vs. concerted pathways. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 2004. **1655**: p. 51-58 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2003.07.002>
- [17] B. Nathalie. Thèse de doctorat. Université d'Evry-Val d'Essonne, 2003.
- [18] I. LAFIFI, (2014). La Réaction de Tautomérisation : Aspect Théorique (Doctoral Dissertation
- [19] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.*, 2009, **113**, 63

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction :

Les composés possédant une structure de groupe azométhine ($-C=N-$), connus sous le nom de bases de Schiff (BS), constituent une classe importante de composés dans les domaines pharmaceutique et biologique [1–4]. Ils sont généralement synthétisés par la condensation d'amines primaires avec des composés possédant des groupes carbonyles actifs.

Récemment, plusieurs études se sont concentrées sur leurs activités biologiques, notamment antibactériennes [5–8], anticancéreuses [9], et antifongiques [10,11]. Les bases de Schiff ont également montré une activité antioxydante potentielle en neutralisant les radicaux libres.

Grâce à leurs propriétés pharmaceutiques, les bases de Schiff ont récemment trouvé de nombreuses applications. Elles constituent une classe importante d'hétérocomposés en chimie organique et sont reconnues pour leurs nombreuses propriétés pharmacologiques, incluant une activité anticonvulsivante [12,13], antibactérienne, antivirale [3,14–18], antioxydante [19–21], anti-VIH et antifongique [3,14,15,17,22].

Récemment, de nouveaux dérivés de bases de Schiff (BS) (Schéma 1) ont été synthétisés à partir de la thiocarbohydrazide et de divers aldéhydes substitués, sous reflux dans l'éthanol [24]. L'activité antioxydante de ces nouveaux dérivés a été évaluée à l'aide de la méthode bien établie de piégeage du radical libre DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle), qui a montré une forte activité réductrice [24].

Les valeurs de CI_{50} , représentant la concentration de composé nécessaire pour réduire le signal DPPH de 50 %, variaient de 10,7 à 13,3 μM . [24] En termes d'activité antioxydante, les composés ont suivi l'ordre suivant : **BS3 < BS2 < BS1**.

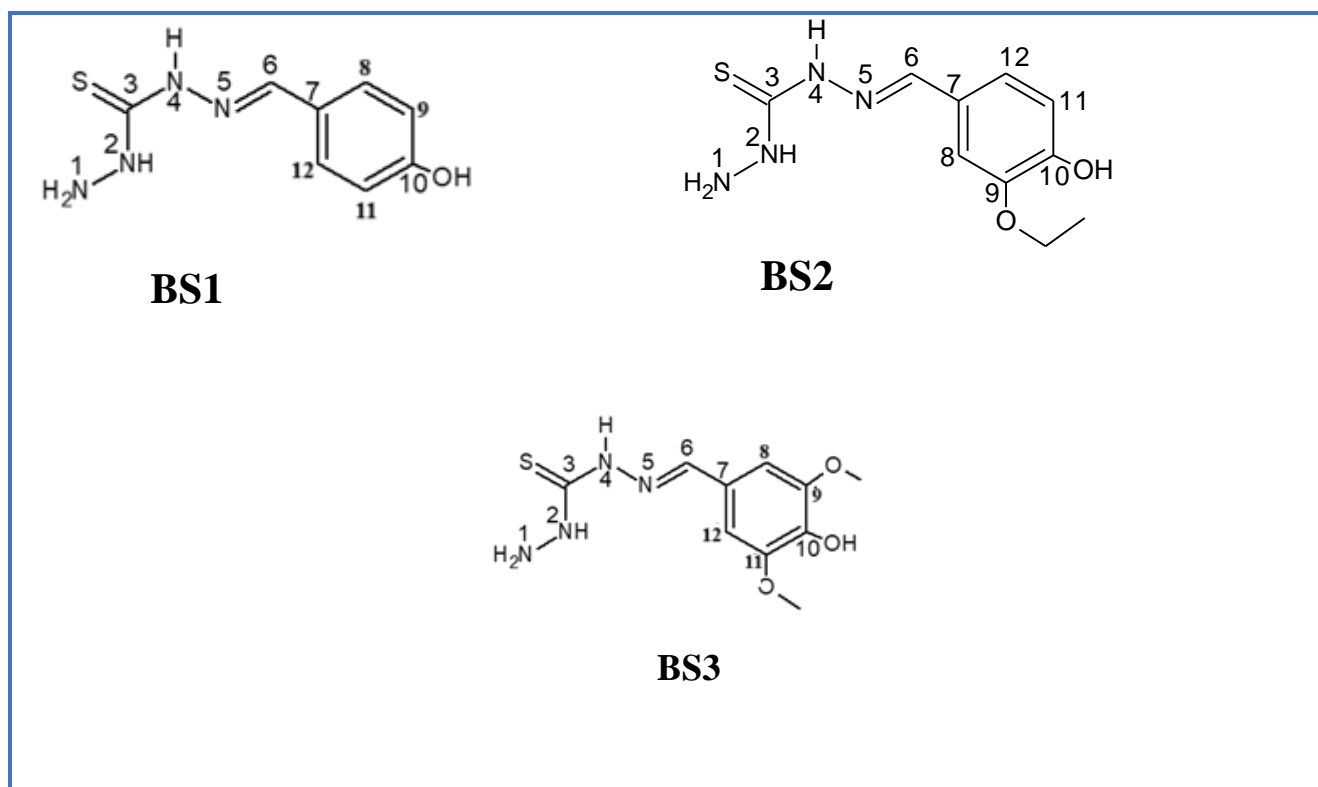


Schéma III.1 : Représentations schématiques des bases de Schiff

I-Détails des calculs :

Les géométries d'équilibre de toutes les bases de Schiff (**BSOH**) et de leurs radicaux (**BSO•**) ont été entièrement optimisées à l'aide des méthodes hybrides méta-GGA de la fonctionnelle de la densité (M05-2X) [25]. Les structures optimisées ont été confirmées comme étant de véritables minima par analyse vibrationnelle au même niveau théorique. Les calculs ont été effectués avec l'ensemble de base 6-31+G(d, p) [26]. Pour étudier l'effet de l'environnement (effets des solvants), les effets des solvants polaires (eau, $\epsilon = 78,35$) et non polaires (benzène, $\epsilon = 2,27$) ont été évalués à l'aide du modèle SMD [27].

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09. [28]

II-Résultats et discussions :

II.1-Géométries optimisées des bases de Schiff 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 Bases de Schiff **BS1**, **BS2** et **BS3** soit de forme neutre (**BSOH**) ou radical (**BSO•**) en phase gazeuse et en présence du solvant (benzène, eau et méthanol) calculés à l'aide des fonctions M05-2X sont présentés dans les tableaux III.1 à III.3.

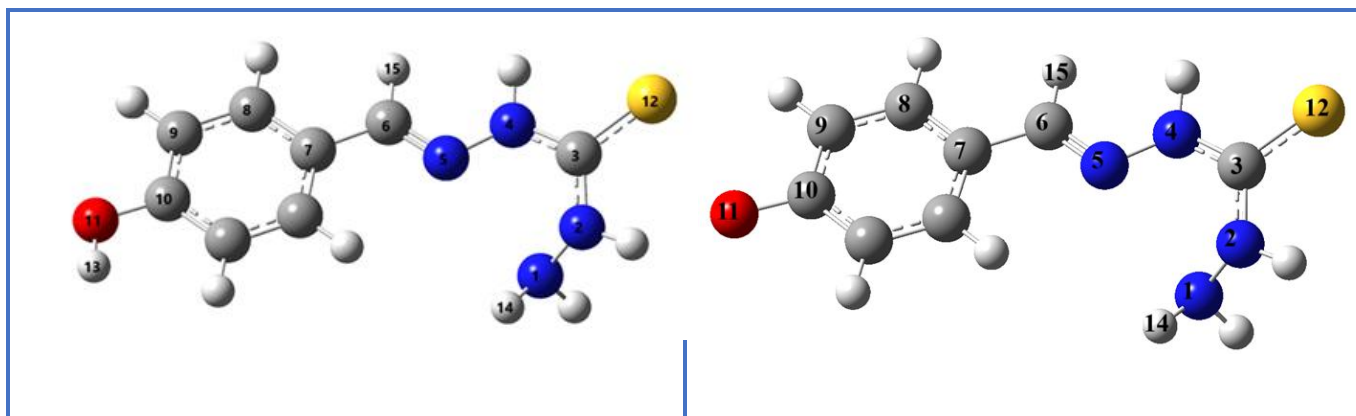


Figure III.1 : structure optimisée de la molécule **BS1** et leur radical **BS1O•** en phase gazeuse

Tableau III.1 : Longueurs de liaisons (Å) pour la molécule **BS1** et leur radical **BS1O•** en phase gazeuse et en présence de solvants

Liaison	Gaz		Benzène		Eau	
	BS1	BS1O•	BS1	BS1O•	BS1	BS1O•
O₁₁-H₁₃	0.962	-	0.964	-	0.966	-
C₃-S₁₂	1.671	1.664	1.686	1.677	1.698	1.689
N₁-N₂	1.671	1.40	1.401	1.399	1.408	1.406
N₂-C₃	1.361	1.355	1.351	1.345	1.339	1.334
N₄-N₅	1.361	1.341	1.364	1.342	1.370	1.341
C₆-C₇	1.464	1.437	1.464	1.437	1.463	1.433
N₁-H₁₄	1.010	1.011	1.012	1.013	1.014	1.014
C₁₀-O₁₁	1.362	1.241	1.360	1.244	1.370	1.256
C₇-C₈	1.399	1.421	1.400	1.421	1.402	1.423
N₅-C₆	1.277	1.293	1.278	1.293	1.280	1.298
C₆-H₁₅	1.095	1.093	1.094	1.092	1.092	1.090

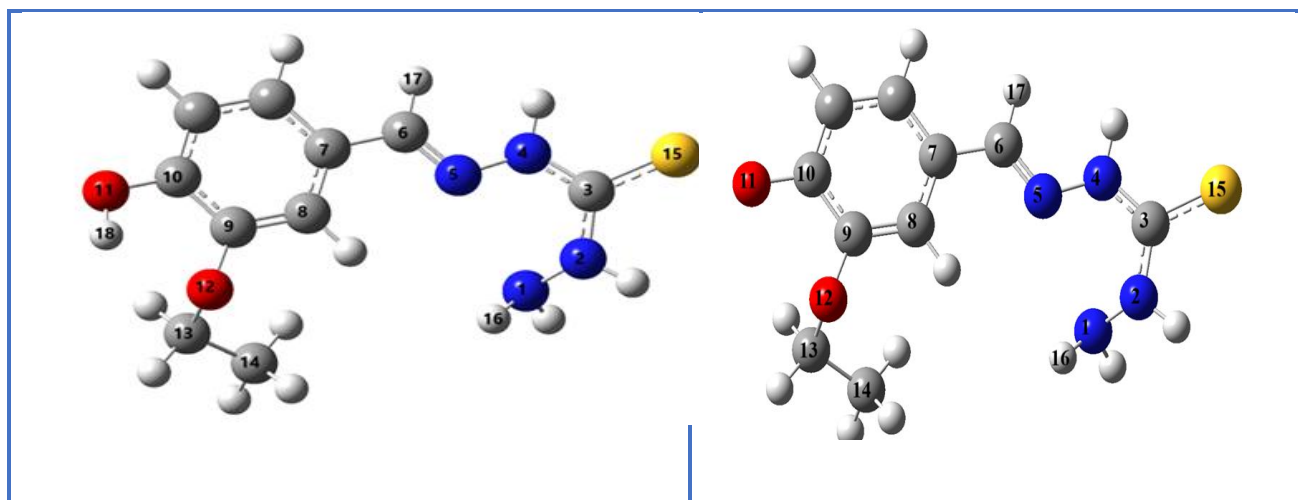


Figure III.2 : structure optimisée de la molécule **BS2** et leur radicale **BS2O•** en phase gazeuse

Tableau III.2 : Longueurs de liaisons (Å) pour la molécule **BS2** et leur radicale **BS2O•** en phase gazeuse et en présence de solvants

Liaison	Gaz		Benzène		Eau	
	BS2	BS2O•	BS2	BS2O•	BS2	BS2O•
O₁₁-H₁₈	0.967	-	0.968	-	0.970	-
C₃-S₁₅	1.672	1.666	1.686	1.681	1.698	1.691
N₁-N₂	1.399	1.397	1.400	1.399	1.407	1.406
N₁-H₁₆	1.011	1.011	1.012	1.012	1.014	1.014
C₆-C₇	1.463	1.448	1.464	1.447	1.464	1.437
N₂-C₃	1.358	1.355	1.350	1.345	1.339	1.333
N₄-N₅	1.359	1.346	1.363	1.348	1.370	1.343
N₅-C₆	1.277	1.287	1.278	1.288	1.280	1.295
C₁₀-O₁₁	1.356	1.245	1.354	1.245	1.365	1.252
C₁₃-O₁₂	1.446	1.449	1.450	1.452	1.457	1.460
C₉-O₁₂	1.380	1.337	1.377	1.339	1.382	1.363
C₆-H₁₇	1.095	1.093	1.093	1.092	1.092	1.090

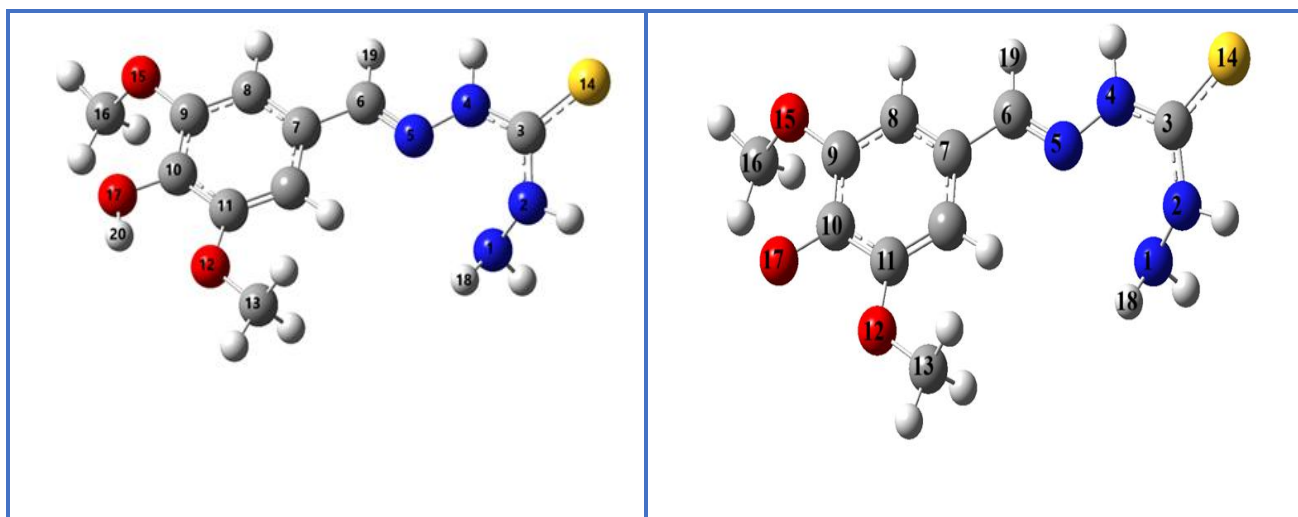


Figure III.3 : structure optimisée de la molécule **BS3** et leur radicale **BS3O•** en phase gazeuse

Tableau III.3 : Longueurs de liaisons (Å) pour la molécule **BS3** et leur radicale **BS3O•** en phase gazeuse et en présence de solvants

Liaison	Gaz		Benzène		Eau	
	BS3	BS3O•	BS3	BS3O•	BS3	BS3O•
O₁₇-H₂₀	0.966	-	0.967	-	0.969	-
C₃-S₁₄	1.670	1.668	1.684	1.680	1.698	1.693
N₁-N₂	1.399	1.398	1.401	1.399	1.409	1.408
C₁₀-O₁₇	1.357	1.240	1.355	1.241	1.363	1.248
N₁-H₁₈	1.011	1.010	1.012	1.012	1.014	1.014
C₆-C₇	1.464	1.450	1.464	1.451	1.464	1.444
N₂-C₃	1.361	1.358	1.352	1.348	1.342	1.334
N₄-N₅	1.362	1.349	1.365	1.353	1.368	1.347
N₅-C₆	1.277	1.285	1.278	1.285	1.280	1.291
C₉-O₁₅	1.367	1.338	1.367	1.338	1.381	1.366
C₁₃-O₁₂	1.421	1.419	1.426	1.424	1.433	1.436
C₆-H₁₉	1.094	1.093	1.093	1.092	1.091	1.090
C₁₆-O₁₅	1.433	1.438	1.434	1.424	1.442	1.447

À notre connaissance, aucune donnée théorique et expérimentale n'est disponible pour les bases de Schiff étudiées. Nos résultats concordent avec les données expérimentales et théoriques de cette classe de systèmes (Base de Schiff en générale).

D'après les résultats obtenus dans les Tableaux III.1, III.2, III.3 les longueurs de liaisons C-C, C-O, C-N, C-H et C-S dans la phase gazeuse ainsi qu'en présence des solvants polaire (H₂O) ou non polaire (Benzène) sont en accord avec la littérature.

Les valeurs des longueurs de liaisons sont un peu plus élevées dans les solvants comparant à la phase gazeuse, ceci dû probablement aux nombres d'interactions plus élevés dans les solvants plus que dans la phase gazeuse

II.2-Descripteurs de réactivité chimique :

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 le moment dipolaire, le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice d'électrophilie (ω). [29–31]. 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. Les formules de ces descripteurs sont données dans le chapitre II.

III-Descripteurs de réactivité globale en phase gazeuse :

Une analyse quantitative de la réactivité des molécules étudiées a été réalisée à travers le calcul des descripteurs de réactivité globale. Les valeurs de ces descripteurs pour les Trois bases de Schiff en phase gazeuse ont été calculées, les résultats sont présentés dans le Tableau III.4

Tableau III.4 : Moment dipolaires (Debye), Descripteurs de réactivité globaux (eV) en phase gazeuse

	Dipole Moment	$E_{\text{HOMO}}(\text{u.a.})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{u.a.})$	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	$\mu(\text{eV})$	$\eta(\text{eV})$	$\omega(\text{eV})$
BS1	5.38	-0.25651	-0.02436	-6.98	-0.66	-3.82	6.32	1.15
BS2	5.76	-0.25641	-0.02542	-6,97	-0.69	-3.84	6.29	1.17
BS3	6.22	-0.25509	-0.02510	-6,94	-0.68	-3.81	6.25	1,16

III.1-Le moment dipolaire :

La polarité des liaisons est l'un des facteurs déterminant les propriétés physicochimiques des molécules. Dès leur formation en phase gazeuse, tous les composés sont fortement polarisés, confirmant ainsi leur solubilité dans les solvants polaires. (Voir Tableau III.4)

III.2-Energie des Orbitales frontières HOMO et LUMO :

L'un des principaux descripteurs de l'activité de piégeage des radicaux libres est l'énergie des orbitales HOMO et LUMO. On suppose généralement que la meilleure capacité de la molécule antioxydante à donner des électrons est due à l'énergie plus élevée de HOMO, tandis que sa meilleure capacité d'acceptation d'électrons est associée à la plus petite énergie de LUMO. Les énergies en phase gazeuse de l'orbitale HOMO variaient de -6.98 eV à -6.94eV.

III.2.1/Le potentiel chimique (μ)

Le potentiel chimique (μ) mesure la tendance d'un électron à s'échapper. Plus il devient négatif, plus il est difficile de donner un électron, mais plus il est facile d'en gagner.

L'ordre du paramètre de potentiel chimique (μ) est : **BS3** > **BS1** > **BS2**

Ainsi, les calculs montrent que la molécule **BS3** possède le potentiel chimique le plus élevé et qu'elle en possède le moins tendance à perdre un électron, tandis que la molécule **BS3** a le potentiel chimique le plus faible et une plus grande tendance à perdre un électron

III.2.2-la dureté chimique (η)

La dureté chimique (η) a été utilisée comme un important descripteur de réactivité d'une molécule [32] 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).

Tout d'abord, d'après le Tableau III.4 l'ordre du paramètre de dureté (η) est : **BS1** > **BS2** > **BS3** Ainsi, la molécule **BS1** présente la plus grande valeur de dureté et la molécule **BS3** a la valeur la plus moins. La molécule **BS3**, avec la stabilité la plus faible, est plus favorable au mécanisme de transfert de charge que les autres molécules.

III.2.3-l'indice d'électrophilie (ω)

L'indice d'électrophilie (ω) est un descripteur de réactivité. Ainsi, une valeur élevée de l'électrophilie indique la propension des composés à attirer les électrons d'une molécule donneuse générique. Plusieurs études [33,34] ont montré que ce paramètre permet une classification quantitative du caractère électrophile global d'une molécule sur l'échelle de réactivité.

Les valeurs (ω) nos composés en phase gazeuse varient de (1.15 à 1.17 eV). Selon la classification de Domingo [33], nos bases Schiff sont des électrophiles forts

IV-Effets de solvant sur les descripteurs de réactivité globale :

La plupart des réactions chimiques se produisent en solution, et la présence du solvant peut entraîner des différences significatives dans la réactivité chimique. Il est donc essentiel de comprendre ses effets. Ainsi, l'étude des indices de réactivité en solution constitue la suite logique, et c'est l'objet de ce paragraphe.

L'effet d'un solvant non polaire (benzène) et de solvant polaires (eau) sur les descripteurs de réactivité globale, au même niveau de théorie, a conduit aux résultats résumés dans les Tableaux. **Tableau III.5**
Tableau III.6 :

Tableau III.5 : Moment dipolaires (Debye), Descripteurs de réactivité globaux (eV) dans le benzène

	Dipole Moment	E _{HOMO} (u.a)	E _{LUMO} (u.a)	E _{HOMO} (ev)	E _{LUMO} (ev)	μ(ev)	η(ev)	ω(ev)
BS1	6.60	-0.25705	-0.02196	-6.99	-0.59	-3.79	6.39	1.12
BS2	6.98	-0.25673	-0.02238	-6.98	-0.60	-3.79	6.37	1.13
BS3	7.29	-0.25526	-0.02280	-6.94	-0.61	-3.78	6.32	1.13

Tableau III.6 : Moment dipolaires (Debye), Descripteurs de réactivité globaux (eV) dans l'eau

	Dipole Moment	E _{HOMO} (u.a)	E _{LUMO} (u.a)	E _{HOMO} (ev)	E _{LUMO} (ev)	μ(ev)	η(ev)	ω(ev)
BS1	7.93	-0,26059	-0,02046	-7,08	-0,55	-3,82	6,53	1,12
BS2	8.34	-0,26100	-0,02181	-7,09	-0,59	-3,84	6,50	1,14
BS3	8.13	-0,25944	-0,02342	-7,06	-0,63	-3,84	6,42	1,15

IV.1-Le moment dipolaire

L'incorporation des solvants polaire (eau) et non polaire (benzène) entraîne une augmentation des moments dipolaires calculés (voir tableaux III.5, III.6). L'augmentation est plus importante pour le solvant polaire (eau), comme prévu.

IV.2-Le potentiel chimique (μ) :

Une modification dans l'ordre des valeurs de (μ) est observée pour les solutions polaires et non polaires comparant à la phase gazeuse.

- Dans le benzène l'ordre est : **BS3 > BS1 = BS2**
- Dans l'eau l'ordre est **BS1 > BS2 = BS3**

IV.3-la dureté chimique (η)

Les tableaux III.5, III.6 montrent que, pour les solutions polaires et non polaires, le même ordre que celui obtenu en phase gazeuse est observé. (**BS1 > BS2 > BS3**)

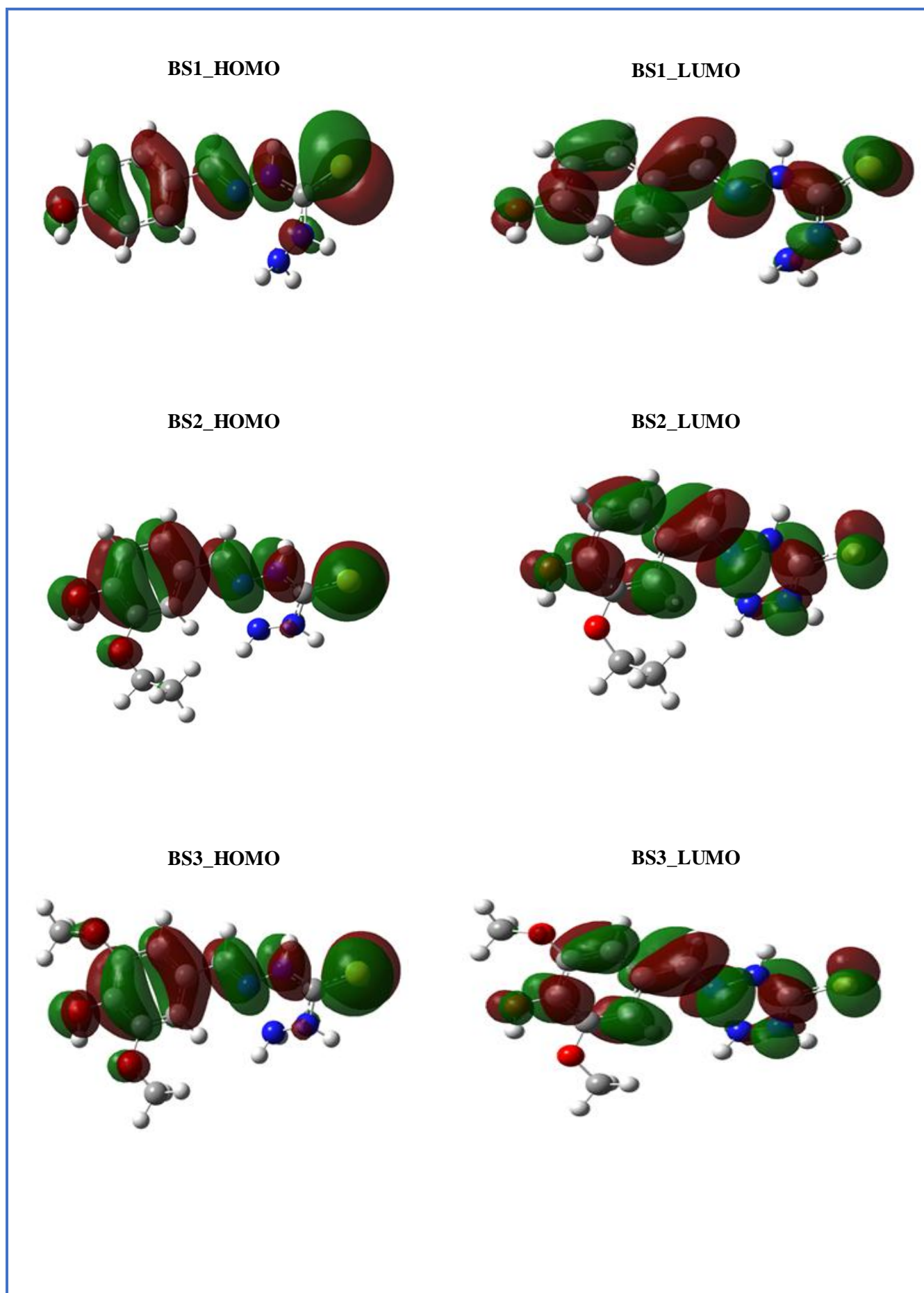
IV.4-l'indice d'électrophilie (ω)

Pour les valeurs (ω), les solvants non polaire (benzène) polaire (H₂O), garde le même caractère électrophiles forts selon la classification de Domingo [33]

V-Orbitales moléculaires frontières :

L'analyse des orbitales moléculaires frontalières est précieuse pour comprendre le rôle des antioxydants phénoliques dans la neutralisation des radicaux libres. [35] Deux facteurs clés qui influencent grandement la bioactivité sont les orbitales moléculaires occupées les plus élevées (HOMO) et les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses (LUMO). [35] Pour étudier les principales contributions atomiques à ces orbitales, nous avons créé des graphiques des HOMO et LUMO pour chaque base de Schiff.

Les représentations graphiques de (HOMO) et (LUMO) avec / 6-31+G (d, p) dans la phase gazeuse des bases de Schiff étudiées sont données sur la figure III.4.



FigureIII.4 : Les orbitales moléculaires frontières en phase gazeuse

D'après les images de cette figure, les orbitales HOMO de tous les composés sont principalement localisées sur les groupes O-H. Ces groupes O-H et =N-NH sont donc les sites réactionnels les plus susceptibles d'être attaqués par des radicaux libres, leur arrachant ainsi un électron. En revanche, la distribution des LUMO pour toutes ces bases de Schiff ne montre aucune contribution des groupes O-H ou =N-NH.

VI-Distribution de densité de spin en phase gazeuse :

La distribution de la densité de spin est connue comme une propriété permettant une meilleure compréhension de la stabilité d'un radical. La délocalisation électronique et la stabilisation qui en résulte des radicaux formés sont parmi les éléments qui contrôlent le classement des positions OH susceptibles d'être clivées [26].

En tant que descripteur local de réactivité, la densité de spin est souvent considérée comme un paramètre réaliste et offre une meilleure représentation de la réactivité. Plus la densité de spin dans le radical est délocalisée, plus la formation du radical est facilitée, et donc plus la valeur de l'énergie de dissociation de liaison (BDE) est faible. De manière générale, plus la densité de spin d'un radical est délocalisée, plus la formation de ce radical est aisée, ce qui entraîne une BDE plus faible [36]

Afin de rationaliser les différences d'énergie de dissociation de liaison (BDE) et de réactivité des sites O-H, les distributions de densité de spin des radicaux ont été calculées. Les densités de spin de tous les radicaux obtenus sont présentées dans les figures III.5 à III.7

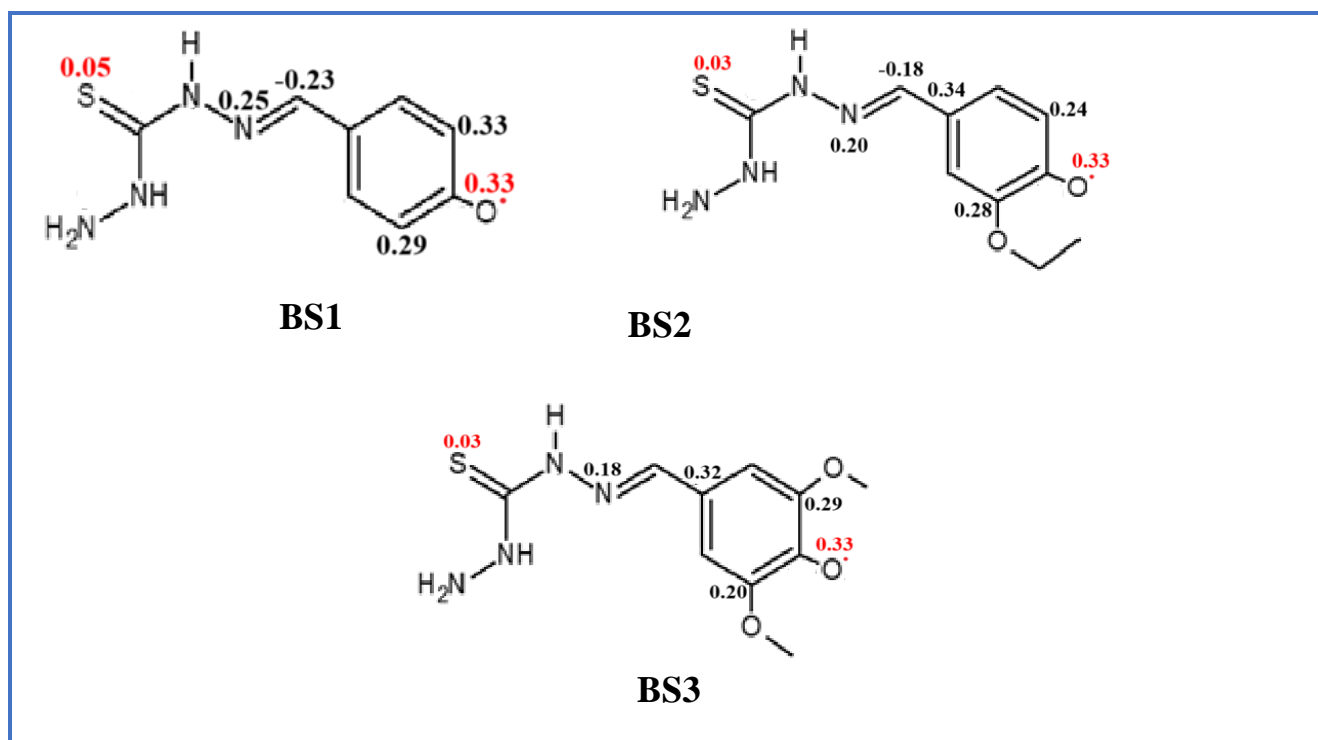


Figure III.5 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux **BSO•** en phase gazeuse

En effet, une simple observation des densités de spin graphiques présentées dans la Figure III.5 révèle une grande délocalisation de la densité de spin sur les différents atomes des systèmes. Les radicaux formés (**BSO•**) sont prédits comme étant stables, et les composés correspondants sont considérés comme de potentiels antioxydants

Les densités de spin sur l'atome d'oxygène des radicaux **BSO•** calculées en phase gazeuse est égale à 0,33.

VI.1-Effet de solvant sur la densité de spin :

L'effet d'un solvant non polaire (benzène) et d'un solvant polaire (eau) sur la distribution des densités de spin a également été évalué au même niveau de théorie. Les résultats obtenus sont résumés dans les figures III.6, III.7

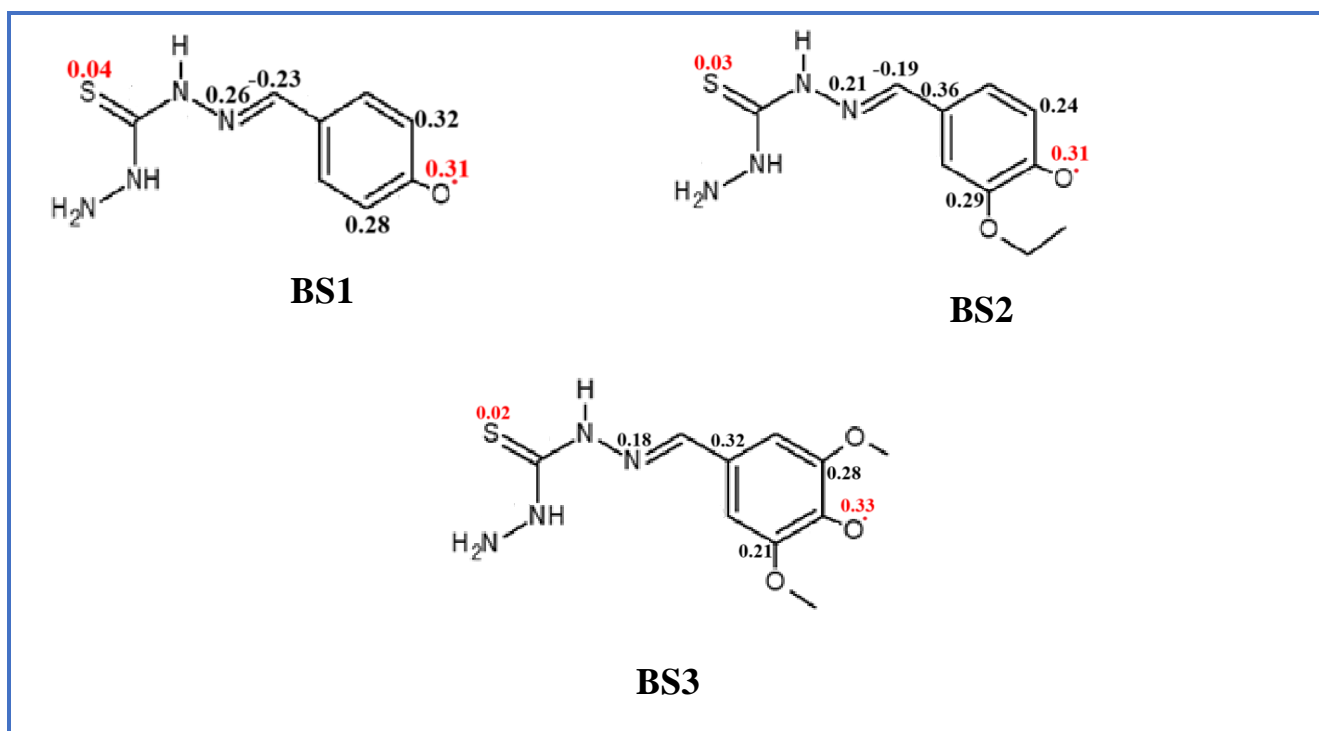


Figure III.6 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux BSO• en Benzène

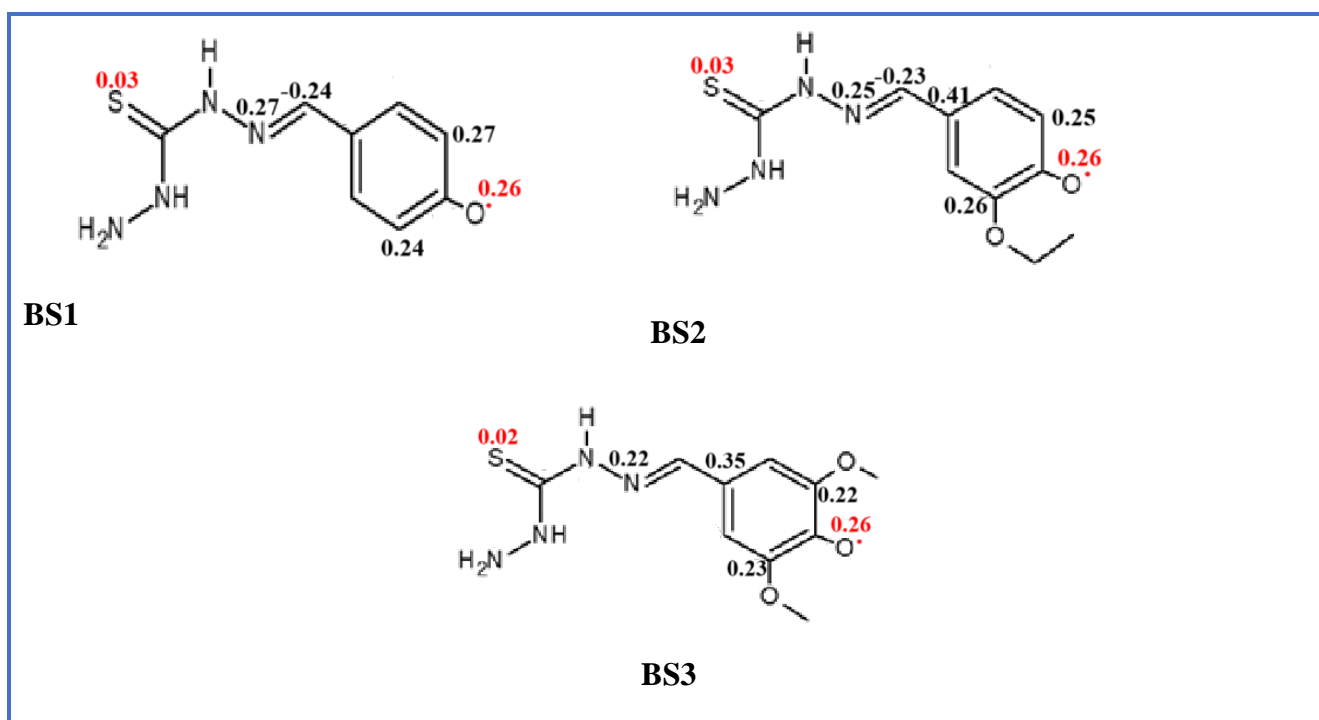


Figure III.7 : Les distributions de densité de spin dans les radicaux BSO• dans l'eau

Comme attendu, la figure III.6 montre que les plus faibles valeurs de densité de spin sur l'atome d'oxygène sont obtenues dans le solvant polaire (eau), avec des valeurs égales à **0,26** et pour le solvant non polaire (benzène) la densité de spin est entre **0,31** et **0,33**

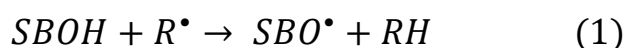
VII-Analyse de l'efficacité antioxydante des bases de Schiff :

Dans le but de la compréhension de l'activité antioxydante de notre composés nous avons effectué une étude basée sur la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), aux niveaux de calcul M05-2X en association avec la base 6-31+G (d, p).

- L'enthalpie de l'atome d'hydrogène H• en phase gazeuse, calculée au niveau au niveau théorique (U) M05-2X est égale à -310,9 kcal.mol⁻¹ [37]
- Les valeurs d'enthalpie + et $H(e^-)$ utilisées sont reportés de la littérature en phase gazeuse et correspondant respectivement à 6,2 et 3,145 kJ. [37]
- Toutes les enthalpies moléculaires ont été calculées à 298,15 K.

VIII-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.

L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) est l'une des premières grandeurs étudiées en association avec les antioxydants, dont le mécanisme d'action est simple. La capacité de piégeage des radicaux libres a été largement corrélée aux BDE (O-H), rationalisée par la distribution de la densité de spin et la stabilité du radical formé après HAT.

La valeur minimale de BDE (BDE min) de la liaison O-H indique quel groupe possède la plus grande facilité d'élimination de l'hydrogène, c'est-à-dire quel groupe est ciblé par l'attaque radicalaire. Pour un système donné, le radical le plus stable formé par le clivage O-H est celui qui présente la BDE la plus faible.

VIII.1-En phase gazeuse

Les valeurs BDE des bases de Schiff en phase gazeuse et solvants (polaire et non-polaire) sont rapportées dans le Tableau III.7 et illustré graphiquement dans l'histogramme Figure III.8

Tableau III.7 : L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) en phase gazeuse et en solvants (polaire et non polaire) en kcal/mol

	Gaz	Eau	Benzène	IC50(EXP)
BS1	84.840	85.030	84.539	13.343
BS2	83.508	84.126	83.747	10.852
BS3	81.864	80.245	81.244	10.704

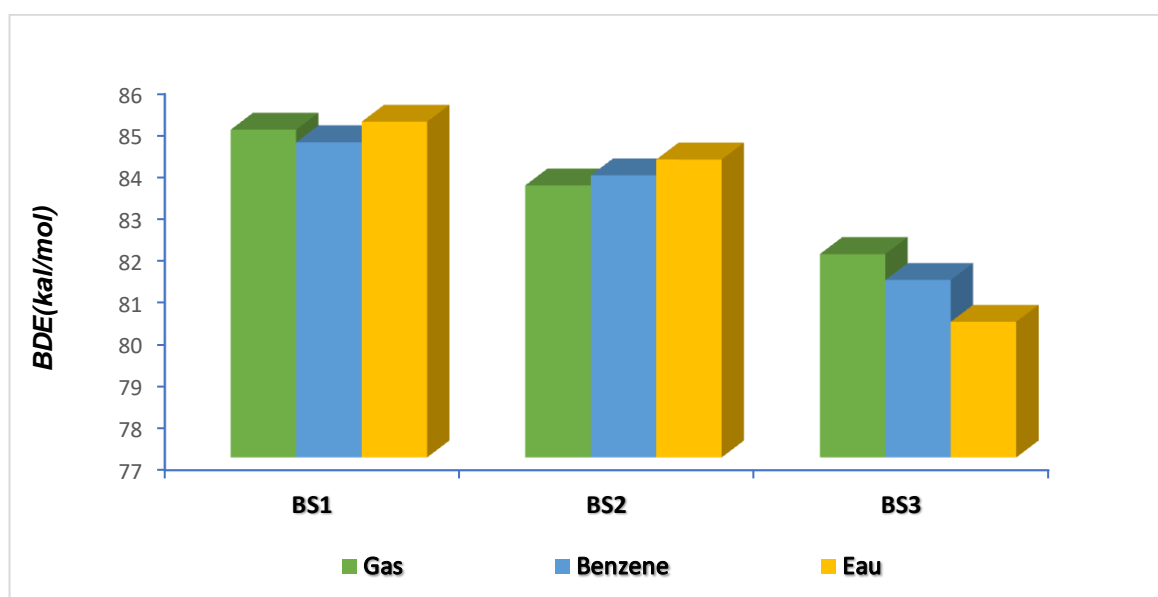


Figure III.8 : L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) en phase gazeuse et en solvants (polaire et non-polaire) en kcal.mol⁻¹

Les enthalpies de dissociation des liaisons O–H (BDE) augmentent dans l'ordre suivant : **BS3 < BS2 < BS1**. Cela indique que la liaison O–H du composé **BS3** possède la plus faible valeur de BDE, ce qui se traduit par une réactivité accrue dans le piégeage des radicaux, comparativement aux composés **BS1** et **BS2**, en phase gazeuse. Ce résultat est en parfait accord avec les données expérimentales relatives aux valeurs de IC₅₀.

VIII.2-En solvants (polaire et non polaire)

Il est bien connu que la polarité du milieu environnant exerce une grande influence sur l'activité de piégeage des radicaux libres des composés phénoliques [38]. On s'attend donc à ce qu'un solvant polaire affecte l'activité de piégeage des radicaux libres des composés étudiés

Premièrement, les enthalpies de dissociation des liaisons O–H (BDE) augmentent dans le même ordre observé dans la phase gazeuse : **BS3 < BS2 < BS1**.

En comparant les énergies de dissociation des liaisons O–H liées au mécanisme HAT (voir FigureIII.8 et TableauIII.7), on observe que les valeurs de BDE varient légèrement selon les solvants.

En général, les enthalpies de dissociation des liaisons ne sont pas fortement affectées par l'environnement comme le montrent également les valeurs de BDE dans le FigureIII.8 et TableauIII.7

Références :

- [1] D. Sinha, A.K. Tiwari, S. Singh, G. Shukla, P. Mishra, H. Chandra, A.K. Mishra, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde, Eur. J. Med. Chem. 43 (2008) 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.022>.
- [2] S.K. Sridhar, A. Ramesh, Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, schiff and mannich bases of isatin derivatives, Biol. Pharm. Bull. 24 (2001) 1149–1152. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.1149>.
- [3] A. Jarrahpour, D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi, J.M. Brunel, Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives, Molecules. 12 (2007) 1720–1730. <https://doi.org/10.3390/12081720>.
- [4] K. Gangarapu, S. Manda, S. Thota, R. Yerra, S. S. Karki, J. Balzarini, E. De Clercq, H. Tokuda, Microwave Assisted Synthesis, Characterization of Some New Isatin and Thiophene Derivatives as

- Cytotoxic and Chemopreventive Agents, *Lett. Drug Des. Discov.* 9 (2012) 934–941. <https://doi.org/10.2174/1570180811209050934>.
- [5] M.I. Khan, Khalid M.; Ahmad, Aqeel; Ambreen, Nida; Aryn, Afroze; Perveen, Shahnaz; Khan, Shakeel Ahmed; Choudhary, Schiff Bases of 3-Formylchromones as Antibacterial, Antifungal, and Phytotoxic Agents (Supplementary Table), *Lett. Drug Des. Discov.* 6 (2009) 814-821(8).
- [6] Z.H. Chohan, H. Pervez, A. Rauf, K.M. Khan, C.T. Supuran, Antibacterial cobalt (II), copper (II), nickel (II) and zinc (II) complexes of mercaptothiadiazole - Derived furanyl, thienyl, pyrrolyl, salicylyl and pyridinyl Schiff bases, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 21 (2006) 193–201. <https://doi.org/10.1080/14756360500397505>.
- [7] Z.H. Chohan, H. Pervez, A. Rauf, K.M. Khan, G.M. Maharvi, C.T. Supuran, Antibacterial and antifungal mono- and di-substituted symmetrical and unsymmetrical triazine-derived Schiff-bases and their transition metal complexes, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 19 (2004) 161–168. <https://doi.org/10.1080/14756360310001656745>.
- [8] M.Basser, A. Mote, N. A, et all, Synthesis and antimicrobial activity of some Schiff bases from benzothiazoles, *Asian J. Chem.* 13 (2001) 496.
- [9] M.T.H. Tarafder, A. Kasbollah, N. Saravanan, K.A. Crouse, A.M. Ali, K. Tin Oo, S - methylthiocarbamate and Its Schiff Bases: Evaluation of Bondings and Biological Properties, *J. Biochem. Mol. Biol. Biophys.* 6 (2002) 85–91. <https://doi.org/10.1080/10258140290027207>.
- [10] Z.H. Chohan, M. Arif, Z. Shafiq, M. Yaqub, C.T. Supuran, In vitro antibacterial, antifungal & cytotoxic activity of some isonicotinoylhydrazide Schiff's bases and their cobalt (II), copper (II), nickel (II) and zinc (II) complexes, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 21 (2006) 95–103. <https://doi.org/10.1080/14756360500456806>.
- [11] Z. Guo, R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji, L. Wang, P. Li, Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan, *Carbohydr. Res.* 342 (2007) 1329–1332. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2007.04.006>.
- [12] S.K. Sridhar, S.N. Pandeya, J.P. Stables, A. Ramesh, Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *Eur. J. Pharm. Sci.* 16 (2002) 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(02\)00077-5](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00077-5).
- [13] M. Verma, S.N. Pandeya, K.N. Singh, J.P. Stables, Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives, *Acta Pharm.* 54 (2004) 49–56.

- [14] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. DeClercq, Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide, *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (1999) 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00038-X](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00038-X).
- [15] S. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. Clercq, Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Anti-HIV Evaluation of Schiff and Mannich Bases of Isatin and its Derivatives with Triazole, *Arzneimittelforschung.* 50 (2000) 55–59. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300164>.
- [16] S.K. Sridhar, M. Saravanan, A. Ramesh, Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 36 (2001) 615–625. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01255-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01255-7).
- [17] A. Jarrahpour, J. Sheikh, I. El Mounsi, H. Juneja, T. Ben Hadda, Computational evaluation and experimental in vitro antibacterial, antifungal and antiviral activity of bis-Schiff bases of isatin and its derivatives, *Med. Chem. Res.* 22 (2013) 1203–1211. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0127-6>.
- [18] A.K. El-Sawaf, F. El-Essawy, A.A. Nassar, E.-S.A. El-Samanody, Synthesis, spectral, thermal and antimicrobial studies on cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes containing thiosemicarbazone ligand, *J. Mol. Struct.* 1157 (2018) 381–394. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.075>.
- [19] S. Akocak, N. Lolak, M. Tuneg, M. Boga, Antioxidant, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition profiles of histamine schiff bases, *J. Turkish Chem. Soc. Sect. A Chem.* 6 (2019) 157–164. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.521291>.
- [20] G. Kiran, M. Sarangapani, T. Gouthami, A.R. Narsimha reddy, Synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of novel bis-isatin carbohydrazone derivatives, *Toxicol. Environ. Chem.* 95 (2013) 367–378. <https://doi.org/10.1080/02772248.2013.777605>.
- [21] H. Muğlu, M.S. Çavuş, T. Bakır, H. Yakan, Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and antioxidant activity of new bis-isatin carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives, *J. Mol. Struct.* 1196 (2019) 819–827. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.002>.
- [22] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 3-amino-2-methylmercapto quinazolin-4(3H)-one, *Pharm. Acta Helv.* 74 (1999) 11–17. [https://doi.org/10.1016/S0031-6865\(99\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0031-6865(99)00010-2).

- [23] K. Gangarapu, S. Manda, A. Jallapally, S. Thota, S.S. Karki, J. Balzarini, E. De Clercq, H. Tokuda, Synthesis of thiocarbohydrazide and carbohydrazide derivatives as possible biologically active agents, *Med. Chem. Res.* 23 (2014) 1046–1056. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0684-3>.
- [24] T.K. Bakır, J.B. Lawag, Preparation, characterization, antioxidant properties of novel Schiff bases including 5-chloroisatin-thiocarbohydrazone, *Res. Chem. Intermed.* 46 (2020) 2541–2557. <https://doi.org/10.1007/s11164-020-04105-y>.
- [25] 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 Interactions, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>.
- [26] 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>.
- [27] A. V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.* 113 (2009) 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [28] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, H.N. B. Mennucci, G.A. Petersson, M. Caricato, X. Li, J.L.S. H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, M.H. Erg, M. Ehara, R.F. K. Toyota, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, H.N. O. Kitao, J.A.M.J. T. Vreven, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, E.B. J.J. Heyd, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, A.R. J. Normand, K. Raghavachari, J.T. J.C. Burant, S.S. Iyengar, M. Cossi, J.M.M. N. Rega, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, O.Y. R. Gomperts R.E. Stratmann, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, R.L.M. J.W. Ochterski, V.G.Z. K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, J. O. Farkas, Foresman, B., J.V. Ortiz, J. Cioslowski, Fox, D.J., *Gaussian 16, Gaussian I* (2016).

- [29] 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.
- [30] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, Chem. Rev. 103 (2003) 1793–1873, <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [31] 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>.
- [32] R. Parr, R.G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 7512.
- [33] 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).
- [34] 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>.
- [35] Y. Xue, L. Zhang, Y. Li, D. Yu, Y. Zheng, L. An, X. Gong, Y. Liu, A DFT study on the structure and radical scavenging activity of newly synthesized hydroxychalcones, J. Phys. Org. Chem. 26 (2013) 240–248. <https://doi.org/10.1002/poc.3074>.
- [36] Y. Xue, Y. Zheng, L. Zhang, W. Wu, D. Yu, Y. Liu, Theoretical study on the antioxidant properties of 2'-hydroxychalcones: H-atom vs. electron transfer mechanism, J. Mol. Model. 19 (2013) 3851–3862. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1921-x>.
- [37] 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).
- [38] D. Amić, V. Stepanić, B. Lučić, Z. Marković, J.M. Dimitrić Marković, PM6 study of free radical scavenging mechanisms of flavonoids: why does O–H bond dissociation enthalpy effectively represent free radical scavenging activity?, J. Mol. Model. 19 (2013) 2593–2603. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1800-5>.

Résumé

Dans la présente étude, nous avons analysé l'action antioxydante de certaines bases de Schiff. À cette fin, des calculs théoriques ont été réalisés par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant les bases fonctionnelles hybrides M05-2X et 6-31+G (d, p). La réactivité de ces bases de Schiff a été étudiée et interprétée à l'aide de descripteurs de réactivité chimique en phase gazeuse et solvante. Le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) a été étudié et comparé aux résultats expérimentaux.

Abstract

In the present study we were analyzing antioxidant action of some Schiff bases. For this purpose, theoretical calculations have been performed by means of density functional theory (DFT), using the hybrid functional M05-2X and 6-31+G (d, p) basis set. The reactivity of these Schiff bases has been investigated and interpreted using chemical reactivity descriptors in the gas and solvents phase. The hydrogen atom transfer (HAT) mechanism was studied and compared with experiment results.

المخلص:

في هذه الدراسة، قمنا بتحليل التأثير المضاد للأكسدة لبعض قواعد شيف. ولهذا الغرض، أُجريت حسابات نظرية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، باستخدام مجموعة الأساس الوظيفي الهجين M05-2X و 6-31+G (d, p). ودرست تفاعلية قواعد شيف هذه وفُسرت باستخدام مُوصفات التفاعل الكيميائي في طور الغاز والمذيبات. كما دُرست آلية نقل ذرات الهيدروجين (HAT) ومُقارنتها بنتائج التجربة.

