

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté : Mathématiques, de l'Informatique et des Sciences de la Matière  
Département : Sciences de la Matière  
Laboratoire de domiciliation : Laboratoire de chimie Computationnelle et Nanostructure

# THÈSE

## EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN 3<sup>ème</sup> CYCLE

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie théorique et computationnelle

Présentée par

**Chekatti Leyla**

*Intitulée*

**Combinaison des méthodes spectrochimiques et des méthodes  
statistiques pour une meilleure authentification de l'huile d'olive**

Soutenue le : 10/03/2024

Devant le Jury composé de :

**Mr Rachid Merdes**

**Mr Rabah Oumeddour**

**M<sup>ame</sup>Fatiha Madi**

**M<sup>ame</sup>Malika Berredjem**

**M<sup>ame</sup>Fouzia Bouchareb**

Pr. Univ.de 8 Mai 1945 Guelma

Pr. Univ.de 8 Mai 1945 Guelma

Pr. Univ.de 8 Mai 1945 Guelma

Pr. Univ. Badji Mokhtar. Annaba

Pr. Univ. Chadli bendjedid El Taref

Président

Rapporteur

Co-directrice

Examinatrice

Examinatrice

Année Universitaire : 2023/2024

## *Dédicace*

*À la mémoire de mon père « رحمه الله »*

*Je t'aime plus que mes mots ne peuvent l'exprimer.*

*Dédié à l'être le plus cher, tant sacrifié Pour*

*Moi, où puis-je trouver ma reconnaissance et ma*

*Gratitude envers toi, ma chère et gentille mère.*

*À mon cher mari: Zouheyr.*

*À mon petit ange : Mouhamed Sadjed*

*À mes frères: Moundji, Yacin, Nacim, Mehdi*

*À toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment*

## Remerciements

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour endurer et le courage de surmonter tous les obstacles sur mon chemin.

J'adresse mes sincères remerciements mon directeur de thèse Monsieur **Rabah Oumeddour**, Professeur à l'université de Guelma, qui a accepté de superviser ce travail et a veillé à son bon déroulement, en m'apportant critiques constructives et conseils pertinents, suite à l'intérêt extrême qu'il accorde à mes travaux de recherches.

Ma gratitude va au Professeur **Fatiha Madi**, ma co-directrice de thèse, pour l'accueil chaleureux au sein de son équipe. Sa générosité en m'accordant suffisamment de temps et en partageant ses précieux conseils scientifiques. J'ai acquis une richesse de connaissances grâce à elle et je serai toujours reconnaissante pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements au Professeur **Rachid Merdes**. Il m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma soutenance de thèse.

J'exprime ma sincère gratitude au Professeur **Berredjem Malika**, Professeur à l'université d'Annaba, **Bouchareb Fouzia**, Professeur à l'université Chadli Bendjedid El Tarf Pour l'honneur qu'elles ont contribué en acceptant de faire partie de l'honorable jury chargé de superviser la soutenance de ma thèse a été une contribution honorable. Je suis reconnaissant pour le temps et les efforts qu'ils ont consacrés à cette tâche.

## SOMMAIRE

ملخص .....	i
Résumé .....	ii
Abstract .....	iii
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux .....	vi
Listes des schémas.....	viii
Liste des abréviations .....	ix
Introduction .....	01
 <b>Chapitre I: Les miracles de Les miracles d'Olea Europea L</b>	
Introduction .....	4
I.1 définition et classification de l'huile d'olive	
I.1.1 Définition .....	4
I.1.2 classification.....	4
I.2. Les composés majeurs et mineurs dans l'huile d'olive	
I.2.1 Les composés majeurs .....	7
I.2.1.1 Les acides gras .....	7
I.2.1.2 Les triglycérides.....	7
I.2.2 Les composés mineurs.....	8
I.2.2.1 Les stérols .....	8
I.2.2.2 Les tocophérols .....	9
I.2.2.3 Les composés phénoliques.....	9
I.2.2.4 Les hydrocarbures.....	9
I.2.2.5 Les composés aromatiques .....	10

I.2.2.6 Les pigments .....	11
I.3. Critères de qualités de l'huile d'olive .....	11
I.4 Influence de l'huile d'olive sur la santé .....	11
I.4.1 les maladies cardio-vasculaires .....	11
I.4.2 L'effet antibactérien de l'huile d'olive .....	11
I.5 Méthodes spectrochimiques pour l'authentification de l'huile d'olive	
I.5.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) .....	11
I.5.2 caractérisation de l'huile d'olive .....	13
I.5.3 Analyse spectrale .....	14
I.5.3 Spectroscopie de fluorescence .....	17
I.5.3.2 Fluorescence de l'huile d'olive .....	19
Références .....	20

## **CHAPITRE II: Importance des Antioxydants dans l'huile d'olive**

Introduction .....	24
II.1 Définition des antioxydants .....	24
II.1.2 Classification des antioxydants .....	24
II.1.2.1 Les antioxydants naturels .....	24
II.1.2.2. Les antioxydants enzymatiques .....	24
II.1.2.3 Les antioxydants non-enzymatiques .....	25
II.2 Les antioxydants dans l'huile d'olive .....	25
II.2.1 Les tocophérols .....	25
II.2.2 Les composés phénoliques .....	25
II.2.3 Les caroténoïdes .....	28

II.3 Les antioxydants synthétiques.....	28
II.3.1 Bref Description des nitroxydes indolinoniques aromatique.....	28
II.3.2 La molécule invitée : Le 1,2-Dihydro-2-Methyl-2-Phenyl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl .....	30
II.3.3 Domaines d'utilisation des nitroxides.....	30
Références .....	31

### **Chapitre III : Les Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion**

Introduction .....	34
III.1 Les cyclodextrines.....	35
III.1.1 Bref historique et nomenclature des cyclodextrine .....	35
III.1.2 Structures et caractéristiques physico-chimiques des CD... ..	36
III.1.3 Domaines d'applications des cyclodextrines .....	38
III.2 Les Cyclodextrines Modifiées.....	39
II.2.1 But des Modifications .....	39
II.2.2 Difficulté de modification .....	40
III.3 La Molécule Hôte: $\beta$ -cyclodextrine méthylé (RM- $\beta$ CD .....	41
III.3.1 Bref description de la molécule hôte.....	41
III.3.2 Méthode de modification.....	42
III.4 Les complexes d'inclusion.....	42
III.4.1 Phénomène d'inclusion .....	42
III.4.3 Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion.	43
III.4.4 Les conséquences de l'inclusion .....	44
III.5 Analyse théorique des interactions au sein d'un complexe d'inclusion .....	44
III.5.1 L'Analyse des énergies des orbitales frontières .....	46

III.5. 2 L'Analyse des descripteurs de réactivité globaux .....	47
III.5.3 L'Analyse des Orbitales NBO.....	48
III.5.4 L'analyse de populations de Mulliken.....	48
III.5.5 L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA).....	49
III.5.6 L'analyse topologique de la densité électronique (QTAIM).....	50
III.5.7 Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	50
III.5.8 Les modèles de solvation.....	50
III.5.8.1 Les solvants explicites .....	51
III.5.8.2 Les solvants implicites.....	52
Références .....	53

#### **CHAPITRE IV: Résultats et discussions**

IV.1 Introduction .....	56
IV.2 Construction et optimisation des molécules de départ.....	56
IV. 3 Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT.....	60
IV.3.1 Profil énergétique du complexe d'inclusion .....	60
IV.3.2 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO .....	61
IV.3.3 Analyse des descripteurs de réactivité globaux.....	63
IV.3.4 Analyse du moment dipolaire .....	64
IV.3.5 Analyse de décomposition de l'énergie EDA.....	68
IV .4 Mécanisme de réactivité anti-oxydante.....	70
IV.5 Structures des complexes optimisées.....	72
IV.6 Charges atomiques de Mulliken.....	74
IV.6.1 Transfert de charges .....	74
IV.7 Etude des interactions intermoléculaires .....	77

IV.7.1 Analyse par les orbitales NBO .....	77
IV.7.2 Analyse par les atomes dans la molécule QTAIM .....	79
IV.7.3 Carte de potentiel électronique (MEP).....	83
IV.7.4 Analyse des interactions non covalentes NCI.....	85
Références .....	87
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>89</b>
<b>Perspective .....</b>	<b>91</b>



## الملخص

في الجزء الأول من هذا العمل، قمنا بدراسة وتحليل عينات مختلفة من زيت الزيتون البكر وهما بالتحديد شمال وبلونكت من منطقة قامة باستخدام الطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR والتألق.

كان هناك اهتمام خاص بالمضادات الأكسدة الطبيعية، أي البوليفينولات. في نفس السياق، تم توسيع الدراسة لتشمل مركبًا مشابهًا للبوليفينولات، وهو المضاد الأكسدة الاصطناعي 1,2-ديهيدرو-2-ميثيل-2-فينيل-3-هيدروجين-إندول-3-اون-1 - أوكسيل.

يعتمد العمل الحالي على تطبيق طرق حساب النمذجة الجزيئية المختلفة لدراسة مجموعات التضمين ل- المضيف/الضيف التي شكلها 1,2-ثنائي هيدرو-2-ميثيل-2-فينيل-3-هيدروجين-إندول-3-اون-1-أوكسيل مع  $\beta$ - سيكلوديسترين الميثيلي، باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية DFT التي تضم مختلف وظائف الارتباط التبادلي الهجين M06-2X، WB97X-D وB3LYP-D3 مع قاعدة 6-31G (d) في الفراغ والماء.

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن تكوين الجذر يتم ضمانه بواسطة آلية HAT وفقًا لطاقت BDE التي يتم الحصول عليها في الفراغ وفي الماء. يؤدي تشكيل مجمع التضمين حسب النموذجين C1 و C2 إلى زيادة في الذوبان وتحسين نشاط مضادات الأكسدة ل- 1,2 ثنائي هيدرو-2-ميثيل-2-فينيل-3-هيدروجين-إندول-3-واحد-1-أوكسيل جذري والذي يتم الاتفاق عليه جيدًا مع النتائج التجريبية.

وأخيرًا أتاحت التحليلات النظرية التي أجريت باستعمال طريقة NBO و QTAIM و NCI ان الروابط الهيدروجينية وVander Waals هما المسؤولان عن استقرار النموذجين.

**كلمات البحث:** زيت الزيتون، تحاليل طيفية كيميائية، مضادات الأكسدة الطبيعية، نمذجة جزيئية، المضاد الأكسدة الاصطناعي، بيتاسيكلوديكستريانات المعدلة.

## Résumé

Dans cette partie, Nous avons réalisé la caractérisation de l'huile d'olive. Deux variétés ont fait l'objet d'une étude par spectroscopie IR-FT et fluorescence ; en l'occurrence donc Chemlal et Blanquette de Guelma.

Un intérêt particulier pour les antioxydants naturels à savoir les polyphénols. Dans le même ordre d'idées, l'étude a été étendue à un analogue des polyphénols, l'antioxydant synthétique 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl.

L'application des différentes méthodes de calcul de la modélisation moléculaire pour étudier les complexes d'inclusion hôte/invité formés par la molécule invitée 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et la molécule hôte la  $\beta$ -cyclodextrine méthylée ; en utilisant la fonctionnelle de la densité DFT incorporant diverses fonctionnelles hybrides d'échange-corrélation: B3LYP-D3, M06-2X et WB97X-D avec la base 6-31G(d) dans le vide et dans l'eau, le mécanisme de formation d'un radical à partir du 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl a été étudié théoriquement par la méthode B3LYP/6-31G(d) et les descripteurs globaux de sa réactivité ont été calculés.

Les résultats obtenus montrent que la formation du radical est assurée par le mécanisme HAT d'après les énergies BDE obtenues dans le vide et dans l'eau. La formation du complexe d'inclusion selon les deux modèles C1 et C2 conduit à une augmentation de la solubilité et l'amélioration de l'activité antioxydante du 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl, ce qui correspond bien aux résultats expérimentaux.

Enfin, Les analyses théoriques effectuées par NBO, QAIM et NCI ont permis de prévoir et visualiser des liaisons de type hydrogène et Vander Waals justifiant la stabilité des deux modèles.

**Mot clé:** huile d'olive, analyses spectrochimiques, antioxydants naturels, l'antioxydant synthétique, modélisation moléculaire, betacyclodextrines modifiée.

## ABSTRACT

In this part, we have carried out the characterization of olive oil. Two varieties, specifically Chemlal and Blanquette of Guelma, were the subject of a study using IR-FT spectroscopy and fluorescence.

There was a particular interest in natural antioxidants, namely polyphenols. In the same vein, the study was extended to an analogue of polyphenols, the synthetic antioxidant 1,2-dihydro-2-methyl-2-phenyl-3H-indole-3-one-1-oxyl.

The examination of host/guest inclusion complexes that are created when the guest molecule 1,2-dihydro-2-methyl-2-phenyl-3H-indole-3-one-1-oxyl and the host molecule RM-bCD randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin interact. A variety of molecular modeling calculation techniques were utilized, including Density Functional Theory methods which incorporated a range of hybrid exchange correlation functionals such as B3LYP, M06-2X, and WB97X-D. These methods were employed in a vacuum and water using the basis set 6-31G(d). Additionally, the mechanism behind the creation of a radical from 1,2-dihydro-2-methyl-2-phenyl-3H-indole-3-one-1-oxyl was explored using the B3LYP/6-31G(d) method. Furthermore, the reactivity global descriptors were calculated.

Based on the results obtained, it is apparent that the radical's formation is guaranteed by the HAT mechanism, as the BDE energies obtained in both vacuum and water indicate. Additionally, the creation of the inclusion complex, as explained by models C1 and C2, results in an elevated solubility and an enhanced antioxidant activity of the 1,2-dihydro-2-methyl-2-phenyl-3H-indole-3-one-1-oxyl radical. These findings are consistent with the outcomes of experimental testing.

Through the analytical efforts of NBO, QAIM, and NCI, it became feasible to conduct theoretical examinations. By predicting and visualizing hydrogen bonds and Van der Waals bonds, we can explicate the stability of both models. These bonds play a crucial role in determining the stability of the models, and understanding their interaction is essential in comprehending the behavior of the models.

**Keywords:** olive oil, spectrochemical analyses, natural antioxidants, synthetic antioxidant, molecular modeling, modified betacyclodextrins.

## Liste des figures

Numéro	Intitulée des figures	Page
<b>I.1</b>	Les acides gras majeurs, 1: acide oléique, 2 : acide linoléique.	<b>07</b>
<b>I.2</b>	structure chimique des stérols connus dans d'Olea europaea L.	<b>08</b>
<b>I.3</b>	La représentation de la structure chimique de la vitamine E.	<b>09</b>
<b>I.4</b>	Les principaux composés phénoliques de l'huile d'olive.	<b>10</b>
<b>I.5</b>	Structure chimique des composés volatiles majoritaires.	<b>11</b>
<b>I.6</b>	Spectromètre FTIR « Spectrum One ».	<b>14</b>
<b>I.7</b>	Spectre FTIR de Chemlal de Guelma à la température ambiante (25°C).	<b>15</b>
<b>I.8</b>	Spectre FTIR de la Blanquette de Guelma à la température ambiante (25°C).	<b>15</b>
<b>I.9</b>	Spectre de fluorescence de Chemlal de Guelma à la température ambiante (25°C).	<b>18</b>
<b>I.10</b>	Spectre de fluorescence de Chemlal de Guelma à la température ambiante (25°C).	<b>19</b>
<b>II.1</b>	Structure chimique du $\beta$ - carotènes des huiles d'olive vierge.	<b>28</b>
<b>II.2</b>	Structure chimique des premiers nitroxides.	<b>29</b>
<b>II.3</b>	Structures chimiques de l'Apigénine (1) et le 1,2-Dihydro-2-Methyl-2-Phenyl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl (2)	<b>30</b>
<b>III.1</b>	La structure chimique des cyclodextrines naturelles.	<b>35</b>
<b>III.2</b>	Numérotation des carbones (gauche) et numérotation des différente unités glucoses sur l' $\beta$ -CD (droite).	<b>36</b>
<b>III.3</b>	structure simplifiée de la cyclodextrine montrant la forme tronconique.	<b>37</b>
<b>III.4</b>	Des unités glucose formant le cycle des CDs.	<b>41</b>

<b>III.5</b>	La Structure de Randomly-methyl $\beta$ -cyclodextrine.	<b>42</b>
<b>III.6</b>	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	<b>46</b>
<b>III.7</b>	Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.	<b>50</b>
<b>IV.1</b>	Structures moléculaires et numérotation atomique pour radical nitroxyde indolinonique et RM-b-CD	<b>58</b>
<b>IV.2</b>	Les orbitales HOMO et LUMO	<b>66</b>
<b>IV.3</b>	Contributions énergétiques par analyse de décomposition de l'énergie (EDA).	<b>69</b>
<b>IV.4</b>	Structure Chimique de 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et son radicale	<b>71</b>
<b>IV.5</b>	Points critiques représentés dans la molécule du complexe par des sphères	<b>80</b>
<b>IV.6</b>	Isosurface MEP de complexe 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl @RMb-CD obtenue avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) dans le vide.	<b>78</b>
<b>IV.7</b>	Isosurface NCI et graphique du gradient de densité réduit (RDG) du complexe d'inclusion radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ -CD.	<b>86</b>

## Liste des tableaux

Numéro	Intitulée des tableaux	Page
<b>I.1</b>	La présence de triglycérides en quantités notables.	<b>07</b>
<b>II.1</b>	les phénols complexes et simples présents dans l'huile d'olive	<b>26</b>
<b>III.1</b>	Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.	<b>38</b>
<b>III.2</b>	Propriétés des cyclodextrines modifiées.	<b>40</b>
<b>IV.1</b>	Différentes composantes énergétiques et les énergies des orbitales HOMO, LUMO et les descripteurs globaux obtenus par les fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G, M06-2X/6-31G et WB97x-D/6-31G des deux complexes C1 et C2 le vide.	<b>58</b>
<b>IV.2</b>	Les descripteurs HOMO, LUMO et la réactivité globale du radical nitrooxide indolinonique et du complexe radical nitrooxide indolinonique@RM-βCD (B3LYP-D3/6-31G(d)).	<b>67</b>
<b>IV.3</b>	O-H BDE, IP, PDE, PA et ETE pour le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl au B3LYP/6-31G(d) Niveau de théorie sous vide et dans l'eau.	<b>71</b>
<b>IV.4</b>	les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par les méthodes DFT au niveaux théoriques, respectivement : B3LYP-D3/6-31G (d) ; M06-2X/6-31G (d) et WB97-XD/6-31G (d).	<b>74</b>
<b>IV.5</b>	Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation E(2) dans le complexe 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl @RMB-CD donnée avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).	<b>78</b>
<b>IV.6</b>	Les paramètres topologiques obtenus à partir de l'analyse QTAIM pour les Complexes C1 et C2. Toutes les valeurs de $\rho(r)$ , $\nabla^2(\rho)$ , $G(r)$ et $V(r)$ en unités atomiques EHB en kcal/mol, longueur de liaison en Å.	<b>79</b>

## Listes des schémas

<b>Numéro</b>	<b>Intitulée des Schémas</b>	<b>Page</b>
<b>III.2</b>	La formation d'un complexe d'inclusion Entre une molécule Hôte et une molécule Invitée	<b>36</b>
<b>IV.1</b>	Orientations adoptées dans le processus de l'inclusion du radical nitroxyde indolinonique@RM-b-CD selon les deux modèles C1 et C2.	<b>59</b>

## Abréviations et Symboles

**$\alpha$ -CD** : Alpha-Cyclodextrine

**$\beta$ -CD** : Béta-Cyclodextrine

**M- $\beta$ CD** :  $\beta$ -cyclodextrine méthylé

**$\gamma$ -CD** : Gamma-Cyclodextrine

**$\Delta H$**  : Enthalpie du système

**$\Delta S$**  : Entropie du système

**$\Delta G$**  : Enthalpie libre du système

**$\Psi$**  : Fonction d'onde

**B3LYP**: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr

**BCP** : point critique de la liaison

**CPCM** : Modèle continu cosmo-polarisable

**CCP** : Point critique de la cage

**CDs** : Cyclodextrines

**COI** : Conseil Oléicole International

**DFT** : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

**EDA** : Analyse de Décomposition de l'Energie

**FT-IR** : Infra-Rouge à Transformet de Fourier

**FAO** : L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

**H.O**: Huile d'Olive

**H**: Hamiltonien

**HDL**: Lipoprotéines à haute densité

**HOMO** : Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée

**HBs**: Liaisons Hydrogène

**HF**: Hartree Fock

**LUMO** : Orbitale Moléculaire la plus basse non-occupée

**LDA** : Approximation de la Densité locale

**LDL**: Lipoprotéines à basse densité

**MCV** : Maladies Cardiovasculaires



**NBO** : Orbitale de Liaison Naturelle

**NCI** : Interaction Non Covalent

**NCP** : Point Critique Nucléaire

**ROS**: espèces réactives de l'oxygène

**PM3** : Numéro de Modèle Paramétré 3

**QTAIM** : Analyse Topologique de la Densité Electronique

**RCP** :Point critique de l'anneau

**RM-  $\beta$ CD**:  $\beta$ -cyclodextrine méthylé

## Introduction générale

Les légendes et les textes ont documenté une histoire fascinante de 5 000 ans. Après avoir examiné des objets religieux et archéologiques, on pense que l'origine de l'olivier proviendrait du Moyen-Orient. L'arbre s'est propagé avec succès dans divers environnements riverains de la Méditerranée et dans d'autres endroits propices à sa croissance. Dans le Coran, en particulier dans le souret « El Nour » (la Lumière), Allah loue les nombreux bienfaits et avantages qui accompagnent cet arbre béni.

L'huile d'olive est un choix courant pour sa saveur, ainsi que pour ses nombreuses qualités avantageuses. Il est souvent considéré comme l'aliment santé par excellence en raison de ses nombreux bienfaits. Ces avantages ont été attribués à la composition en acides gras, l'acide oléique étant le composant principal. Leur pouvoir antioxydant naturel suscite plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer.

De nombreux projets de recherche ont démontré le potentiel des polyphénols comme antioxydants. Les composés phénoliques ont une double capacité à restreindre la peroxydation des lipides et à capturer les radicaux libres, qui fonctionnent finalement pour protéger le corps humain. En fait, ils constituent un élément essentiel dans la protection de l'organisme contre les dommages oxydatifs. Un exemple de ces composés est l'olive, qui possède d'importantes propriétés antioxydantes. Dans ce travail nous avons ciblé un composé de la famille des antioxydants synthétiques, un analogue de l'antioxydant naturel un polyphénol en l'occurrence l'Apigénine.

Appartenant à la famille des radicaux nitroxydes indolinoniques, le 1,2-Dihydro-2-méthyl-2-phényl-3Hindole-3-one-1-oxyl possède des caractéristiques antioxydantes remarquables. Agissant à la fois comme accepteur et donneur d'électrons, ainsi que comme piègeur de radicaux libres, ce composé a également le potentiel d'affecter les systèmes biologiques.

Les cyclodextrines, qu'elles soient naturelles ou modifiées chimiquement, sont un type de molécule souvent appelé "molécules cages". L'une de leurs caractéristiques notables est leur capacité à améliorer la solubilité de diverses molécules organiques en produisant des composés ou des complexes d'inclusion  $\beta$ -cyclodextrine méthylé RM $\beta$ -CD est l'un de ces substituants avec une solubilité dans l'eau plus élevée. Grâce à leur caractère amphiphile dû à leur structure particulière : une surface externe hydrophile due à la présence de groupements méthyle et une

cavité interne hydrophobe ou apolaire capable d'y retenir des molécules lipophiles comme dans notre cas le radical nitroxyde indolinonique.

Le domaine scientifique de la chimie supramoléculaire est dédié à l'examen des interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire. La modélisation moléculaire vient de compléter en vue de confirmer ou infirmer le travail mené expérimentalement, c'est dans cette optique que nous avons mené ce travail de complexation du radical nitroxyde indolinonique communément appelé: invité dans l'hôte qui est la  $\beta$ -cyclodextrine méthylé.

Dans une étude expérimentale, réalisé l'université Ancona Italie sur les radicaux libres nous avons pris un analogue des polyphénols ; l'antioxydant synthétique 1,2-Dihydro-2-méthyl-2-phényl-3Hindole-3-one-1-oxyl.

C'est dans ce cadre que ce travail met l'accent sur deux objectifs:

Le premier objectif de ce travail été de déterminer la qualité et l'authenticité de l'huile d'olive issues des différentes régions de l'Est Algérien collectées durant 2022-2023 en utilisant les méthodes spectrales tel que spectroscopies de fluorescence et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) .

Le second objectif : grâce à la technologie informatique la chimie assistée par ordinateur a bénéficié des outils mathématiques de la chimie quantique et de la mécanique moléculaire, lui permettant ainsi d'élucider et d'analyser les structures chimiques ainsi que les propriétés électroniques. Donc, nous nous sommes proposés, d'envisager une étude théorique du complexe 1,2-Dihydro-2-méthyl-2-phényl-3Hindole-3-one-1-oxyl@ $\beta$ -Cyclodextrine méthylé. En utilisant un ensemble de méthodes de calculs de la chimie computationnelle, pour déterminer la structure géométrique optimale du complexe et caractériser la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôtes et invitées.

Ce manuscrit est composé d'introduction, une conclusion et quatre chapitres:

**Le premier chapitre** est réservé à une étude bibliographique L'huile d'olive, décrivant des généralités sur l'huile d'olive ainsi que les caractéristiques chimiques et physicochimiques de l'huile d'olive.

**Le deuxième chapitre** traite l'activité antioxydante de l'huile d'olive, les antioxydants de l'huile d'olive et les antioxydants.

**Le troisième chapitre** traite des cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion ainsi que la méthodologie suivie dans les calculs.

Enfin dans **le quatrième chapitre** qui forme le cœur de cette thèse, nous présentons en détail nos calculs et nos résultats. Des discussions détaillées sur le comportement du radical nitroxyde indolinonique dans le complexe de part des modifications structurales, profils énergétiques mis en jeu après encapsulation, des résultats concernant les interactions non covalentes établit entre les deux partenaire

**Chapitre I: Les miracles d'Olea**  
**Europea L**

---

## **Introduction**

L'huile d'olive est une huile couramment utilisée dans le monde culinaire en raison de sa saveur et de son parfum délicieux. Cette huile est fabriquée à partir du fruit de l'olivier et est extraite uniquement par des moyens mécaniques à basse température [1].

Plus de 98% de la production d'huile d'olive est actuellement réalisée dans les pays. Les pays bordant la mer Méditerranée - comme la Turquie, l'Italie, et le Maroc - sont classés comme pays méditerranéens. De plus, la Tunisie et le Maroc bordent la mer, tout comme l'Italie. D'autres pays en produisent comme les États-Unis et l'Australie [2].

Le jus de fruit algérien a une forte demande en raison de sa haute qualité. Près des deux tiers de la production d'huile d'olive sont destinés à des fins alimentaires. Différents types d'olives peuvent être cultivées, y compris celles destinées à la table [3].

Les propriétés physicochimiques des produits algériens sont en dessous de la moyenne. Cependant, la monnaie du pays est considérée comme de mauvaise qualité. Différentes catégories sensorielles. Cette catégorisation est possible grâce à la Commission internationale de l'huile d'olive qui a établi les définitions des normes commerciales utilisées dans le monde entier [4].

La qualité de l'huile varie en fonction de la région d'origine et de la variété. L'olive est récoltée à un stade particulier de développement. Les méthodes de stockage et les méthodes de récolte sont utilisées pour les olives [5].

### **I.1 Définition de l'huile d'olive**

L'huile d'olive est un type d'huile exclusivement dérivée du fruit de l'olivier, connu scientifiquement sous le nom d'Olea europaea L. Il est important de noter que cette définition n'inclut pas les huiles obtenues par des méthodes à base de solvants ou par ré-estérification. Processus, et n'inclut pas non plus les mélanges avec d'autres types d'huiles [6].

#### **I.1.2 Classification**

Il est vendu sous différentes appellations ; il existe différentes catégories :

##### **I.1.2.1 Huiles d'olive vierges**

Les huiles provenant du fruit de l'olivier, connu scientifiquement sous le nom d'Olea europaea L, sont entièrement naturelles. Ces huiles sont obtenues par des processus mécaniques de nature thermique ou physique. Récemment, toutes les procédures impliquant l'utilisation d'huile ont été effectuées avec un soin particulier. Il est à noter que ces huiles

n'ont subi aucun autre traitement en dehors des altérations nécessaires. Les méthodes utilisées pour traiter les matériaux comprennent le lavage, la décantation, la centrifugation et la filtration. Ces méthodes sont classées et nommées en conséquence [7] :

#### **I.1.2.1.1 Huile d'olive vierge extra**

C'est une huile d'olive vierge exceptionnelle au goût impeccable. L'acidité de cette huile, mesurée en acide oléique, ne dépasse pas un gramme pour 100 grammes, ce qui en fait un produit de première qualité [8].

#### **I.1.2.1.2 Huile d'olive vierge courante**

Cette catégorie devrait avoir une acidité libre maximale exprimée en acide oléique de 3,3 g pour 100 g. De plus, les autres caractéristiques de cette huile d'olive doivent correspondre aux propriétés désignées pour cette catégorie spécifique [9].

#### **I.1.2.1.3 Huile d'olive vierge lampante**

Avec un niveau d'acidité supérieur à 2 grammes pour 100 grammes d'huile, cette dernière est jugée impropre à la consommation. Il est plutôt recommandé à des fins de raffinage [10].

#### **I.1.2.2 Huile d'olive raffinée**

Des techniques raffinées sont utilisées pour extraire HO des olives extra vierges, tout en préservant la structure glycéridique d'origine. Au cours de ce processus, le taux d'acidité libre, mesuré en acide oléique, reste inférieur à 0,3 g/100 g. De plus, d'autres caractéristiques de l'huile correspondent aux exigences spécifiées pour sa catégorie [11].

#### **I.1.2.3 Huile d'olive**

Le jus de fruit est un mélange d'huiles d'olive raffinées et vierges et est destinée à la consommation humaine. Le niveau d'acidité libre, mesuré dans l'acide oléique est < 1 gramme pour 100 grammes [12].

#### **I.1.2.4 Huile de grignons d'olive**

Elle obtenue en traitant le grignon d'olive avec un non-solvant Solvants halogénés ou par un autre traitement physique, à l'exclusion des huiles obtenues par le procédé de ré estérification et de tout mélange avec d'autres types d'huiles [13].

#### **I.1.2.4.1 Huile de grignons d'olive brute**

Cette huile de grignons d'olive particulière est spécifiquement identifiée par cette norme pour la catégorie en fonction de ses propriétés physico-chimiques et de ses

caractéristiques organoleptiques. Son utilisation désignée est destinée à la consommation humaine après avoir été raffinée ou à des fins technologiques [4].

#### **I.1.2.4.2 Huile de grignons d'olive raffinée**

Le processus de raffinage de l'huile de grignons d'olive brute pour obtenir de l'huile ne modifie pas la composition des glycérides. De plus, l'acidité libre de l'huile, mesurée en acide oléique, ne dépasse pas 0,3 g/100 [14].

### **I.2 Les composés majeurs et mineurs dans l'huile d'olive**

La variété et l'emplacement de l'olivier affectent la composition de l'huile d'olive. Il présente une faible concentration en acides gras saturés, également affectés par le climat. En revanche, fruit de l'olivier est riche en acides gras monoinsaturés, ainsi qu'en polyphénols. La vitamine E flavonoïde est incluse dans le supplément, aux côtés de la provitamine A et d'autres minéraux [9]. Les antioxydants présents dans d'Olea europaea L protègent le corps humain de l'oxydation et des dommages, et protègent également l'huile d'olive de la détérioration. Le jus de fruit est un système chimique complexe avec plus de 250 composants [15-16]. Il contient différents composés selon la variété, la région géographique et le climat.

Les composés peuvent être partagés en deux classes :

#### **I.2.1 Les composés majeurs**

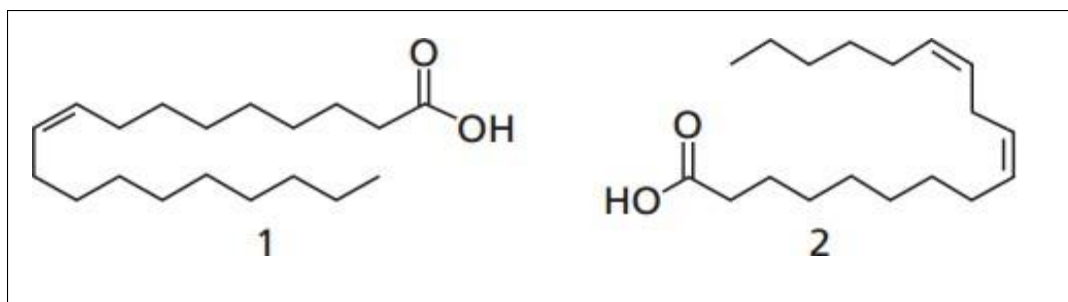
La fraction saponifiable représente 98-99 % du poids total de l'huile d'olive [17]. Cette catégorie contient :

##### **I.2.1.1 Les acides gras**

Ce sont des molécules de nature organique et constituées d'une chaîne de carbone terminée par un groupe carboxyle. Si la double liaison carbone-carbone est absente dans cette chaîne les acides gras sont dits « saturés ». D'autre part, la chaîne peut posséder une double liaison (également appelée AGMI ou acides gras monoinsaturés) ou même plusieurs doubles liaisons (également appelées AGPI ou acides gras polyinsaturés) [9].

Le jus de fruit est connu pour sa proportion élevée des AGMI par rapport aux AGPI. Cette Composition unique lui confère un degré plus élevé de résistance à l'oxydation et se traduit par sa stabilité sur de longues périodes [18-19].





**Figure I.1:** Structure chimique des acides gras majeurs,

1: acide oléique, 2 : acide linoléique [20]

### I.2.1.2 Les triglycérides

Ce sont des substances saponifiables constituent la majorité de 97 à 99 % d'Olea europaea L. Les huiles d'olive vierges contiennent de vrais triglycérides comme composants réels. Le glycérol est lié aux molécules d'acides gras par l'intermédiaire d'une fonction alcool grâce à son estérification. Trois types différents d'acides gras existent d'une part, parallèlement à la présence de trois choix. Lors de l'utilisation de la HPLC pour analyser la partie triglycéride de l'huile d'olive, il est possible d'isoler chaque triglycéride individuellement. Cette méthode permet la séparation hiérarchique des triglycérides suivants :

OOO: trioléine.

POO: dioléopalmitine

OOL: dioléolinoléine.

POL: palmitoléolinoléine

SOO: dioléostéarine.

Ils ont classé du plus abondant au moins abondant [21].

**Tableau I.1 :** La présence de triglycérides en quantités notables [22].

Triglycéride	Pourcentage (%)
OOO	40-60 %
POO	10-20 %
OOL	10-20 %
POL	5-7 %
SOO	3-7 %

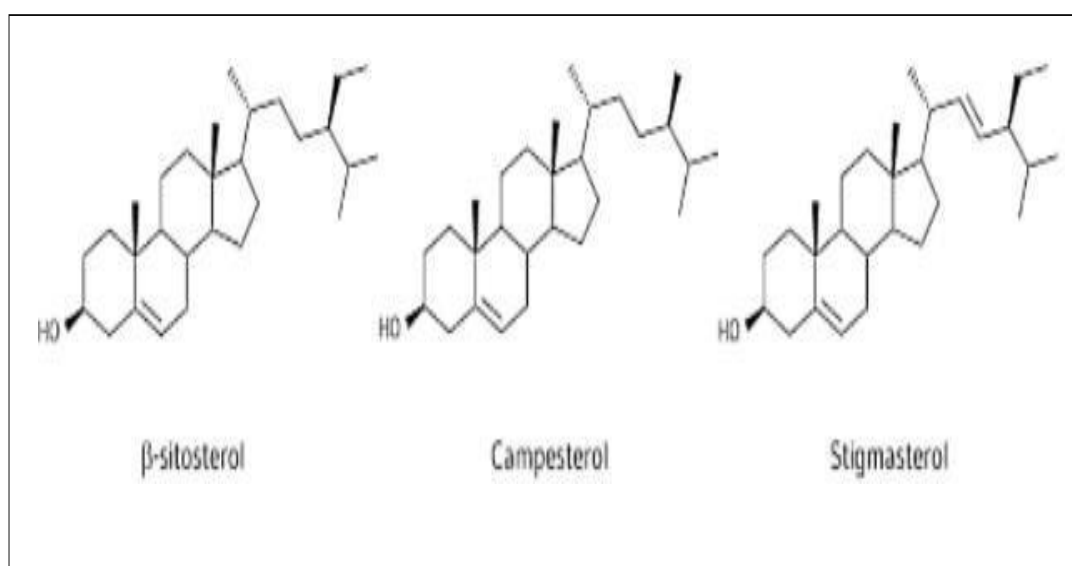
### I.2.1.3 Les composés mineurs dans l'huile d'olive

Toutes les substances naturelles sont représentées par des composants non saponifiables. Le savon ne crée pas de réactions d'oxyde alcalin après avoir été saponifié. Peut être réduit à l'état liquide avec un solvant classique pour solides. En plus des graisses et des huiles, certaines substances constituent entre 2 % et 4 % du mélange d'huiles.

Les produits chimiques de la même famille chimique sont référencés. Elle est constituée [23]

### I.2.1.4 Les stérols

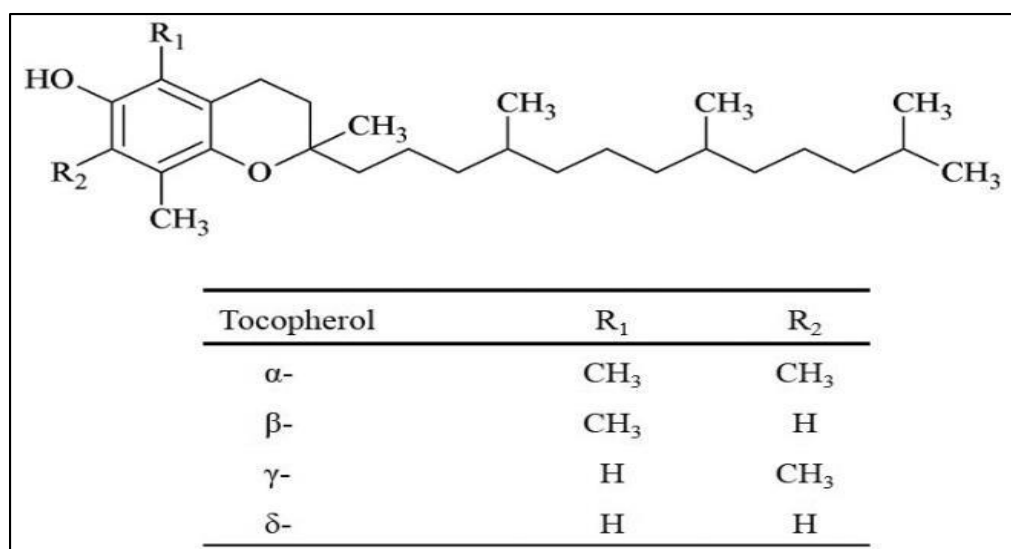
Le niveau de stérols dans une huile a une relation directe avec sa qualité [24]. La fraction insaponifiable de l'huile d'olive extra vierge présente des concentrations particulièrement élevées de stérols, avec jusqu'à 1 000 milligrammes par kilogramme. Le stérol principal du jus de fruit est le  $\beta$ -sitostérol, qui représente 90 à 95 % de la composition totale [25]. Les 3 % et 1 % restants de la composition totale sont respectivement constitués de campestérol et de stigmastérol.



**Figure I.2:** La structure chimique des stérols connus dans d'Olea europaea L [26].

### I.2.1.4 Les tocophérols

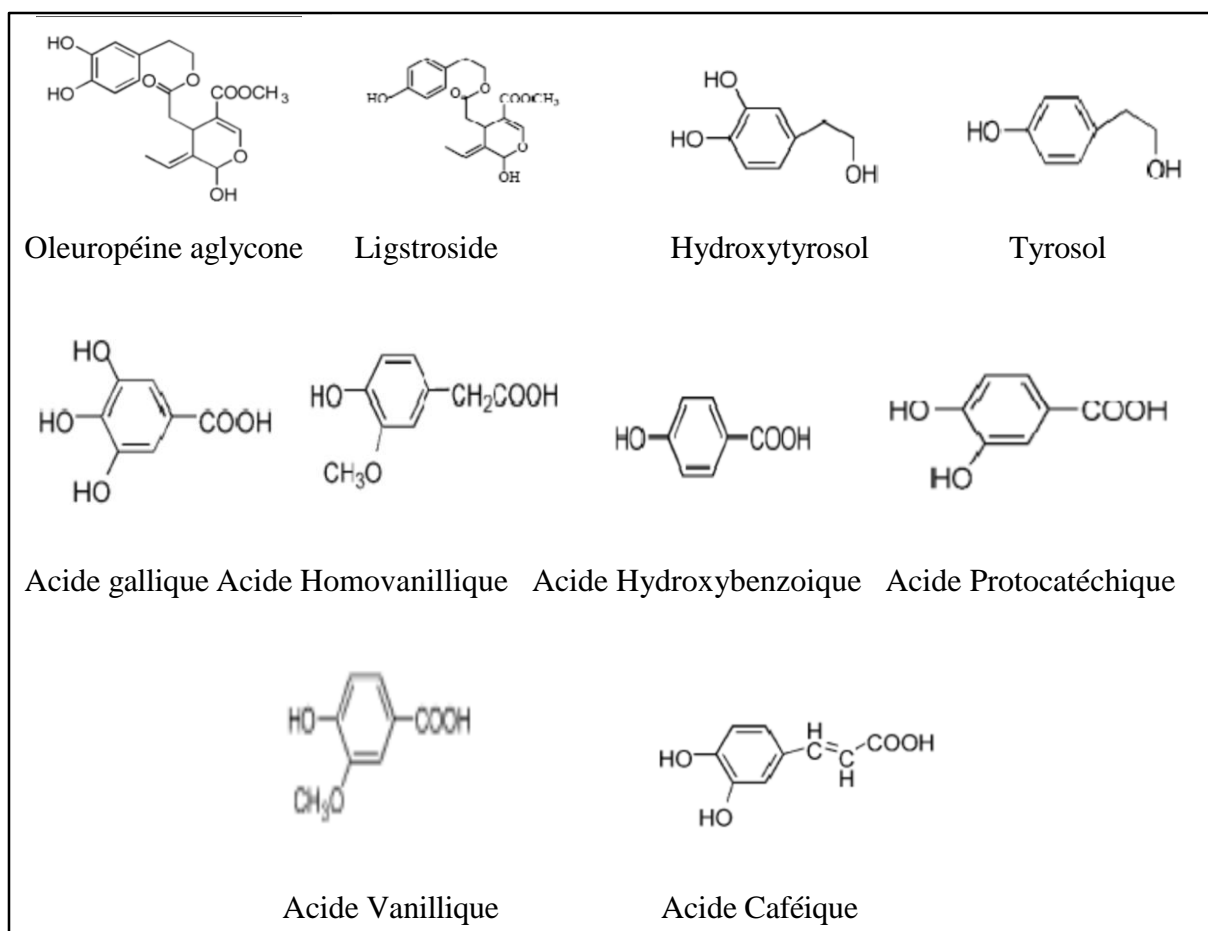
L'importance des tocophérols en tant que molécule rend leur évaluation cruciale. Le jus de fruit est une source notable d'alpha-tocophérol, qui représente 95 % du total des tocophérols. Ceci est avantageux de deux manières : premièrement, l'alpha-tocophérol est une vitamine liposoluble (c'est-à-dire la vitamine E) et deuxièmement, il présente une activité antioxydante [27].



**Figure I.3:** La représentation de la structure chimique de la vitamine E.

### I.2.1.5 Les composés phénoliques

Les huiles sont nettement stables par rapport aux autres, ils ont des teneurs élevées en polyphénols. Cela est dû aux composés phénoliques élevés contenus dans le jus de fruit. Certaines huiles d'olive ont 200 à 1000 mg de polyphénols par kg, tandis que d'autres en ont moins. D'autres facteurs déterminent la quantité de polyphénols : la variété spécifique et les pratiques agricoles [28]. Il existe au moins 36 composés phénoliques structurellement distincts. Ils sont principalement divisés en cinq catégories [29]. L'amertume, le piquant et l'astringence de l'huile proviennent de la présence de divers phénols.



**Figure I.4** Les principaux composés phénoliques de l'huile d'olive

### I.2.1.6 Les hydrocarbures

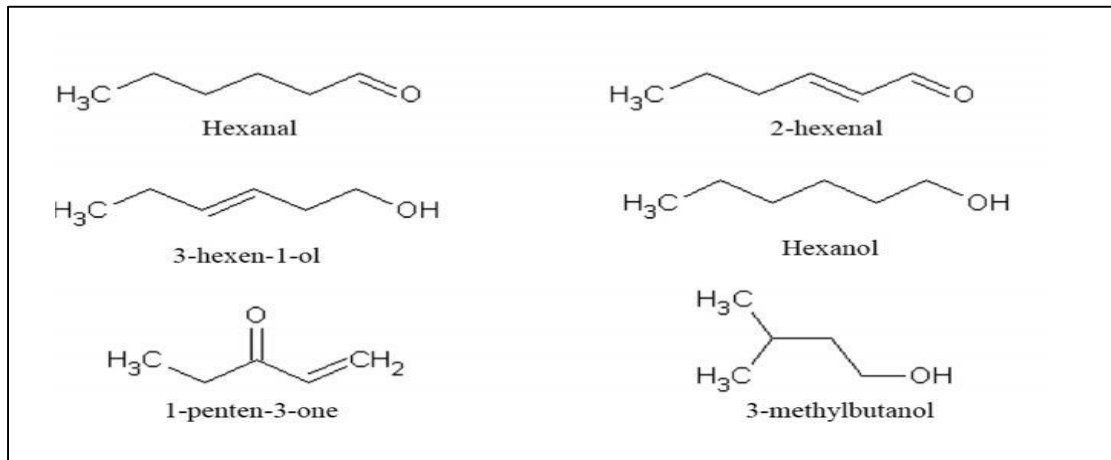
Ils représentent la majorité de la partie insaponifiable qui ne peuvent pas être mesurés. Le composant principal de cette huile est le squalène, qui représente de 30 % à 50 % de l'huile.

Les huiles contenant plus que tout autre polyène d'hydrocarbure qui a également une teneur plus élevée que toutes les autres huiles. Les propriétés antioxydantes du squalène font partie intégrante de son rôle dans la prévention de l'oxygène singulet. Outre les hydrocarbures aromatiques avec 77 composés, il existe également des matériaux parfumés. Ajoute le goût et l'arôme distinctifs de l'huile [32].

### I.2.1.6 Les composés aromatiques

Ce sont des molécules de poids moins lourds qui se transforment en molécules volatiles à température ambiante. Ils sont principalement produits par l'oxydation des acides gras. L'oxydation chimique ou la présence d'enzymes exogènes entraînent de mauvais goûts et odeurs. Par comparaison, le processus de la lipoxygénase utilisé par les enzymes naturelles

décompose les acides gras en arômes agréables. Cela se produit lorsque les gens mangent des olives ou cuisinent avec leur huile d'olive [9].



**Figure I.5 :** Structure chimique des composés volatiles majoritaires [9].

La composition des huiles d'olive varie de 70 à plus de 700 molécules différentes. Certains d'entre eux sont des alcools, des esters et des hydrocarbures ; d'autres sont des cétones et des aldéhydes. Il est entendu qu'aucune de ces molécules ne pourrait à elle seule créer l'arôme distinct d'une huile [33].

### I.2.1.7 Les pigments colorants

La couleur de l'huile d'olive vierge est due à sa teneur élevée en antioxydants. Les couleurs comme la chlorophylle et les caroténoïdes utilisent des pigments de la famille.

- **Les pigments caroténoïdes :** Ils se trouvent dans les aliments leur donnent leur couleur. Le  $\beta$ -carotène se trouve principalement dans l'huile d'olive sous forme de pigments caroténoïdes. Sous forme de provitamine A, le  $\beta$ -carotène apparaît à différents endroits de l'organisme (entre 0,3 et 3,7 mg par kilogramme d'huile). De plus, cette quantité peut varier en fonction des hormones de l'individu. La vitamine A est obtenue par la transformation de la provitamine A. 1 mg de carotène équivaut à 0,5 mg de vitamine A lors du calcul de l'évolution de l'absorption intestinale [34].
- **La  $\beta$ -carotène :** Elle présente une activité antioxydante et vitaminique. Certains auteurs ont exprimé déclarés que le  $\beta$ -carotène est une vitamine active. Les facteurs biologiques et technologiques, la méthode d'extraction et le mode de transport affectent la qualité globale d'un produit particulier. La durée de maturation et la durée de conservation du

fruit influencent fortement le produit final. L'huile d'olive contient des pigments caroténoïdes qui lui donnent une teinte verte [35].

- **La chlorophylle** : C'est un composé vert présent dans les plantes qui filtre la lumière. La composition spécifique de ce pigment change en fonction de nombreux facteurs. L'activation du métabolisme est un processus naturel. On parle également d'état d'activité métabolique accrue. Hématopoïèse cellulaire, qui implique la formation de cellules sanguines et une augmentation de la vitesse un processus de guérison est expliqué en détail [36].

### **I.3 Critères de qualités d'huiles d'olive**

Conformément à la norme fixée par le Conseil oléicole international, la qualité des huiles d'olive peut être déterminée par une combinaison de caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques propres à chaque huile [37].

La catégorisation des huiles en groupes distincts est déterminée par une multitude de facteurs, tels que le type de plante, les conditions environnementales dans lesquelles elle a été cultivée et les pratiques culturelles entourant sa culture. La qualité de ces huiles dépend fortement de ces variables [38].

### **I.4 L'influence de l'huile d'olive sur la santé**

#### **I.4.1 Les maladies cardio-vasculaires**

L'attribut défensif de HO est attribué à sa composition unique en acides gras. Il maintient un niveau harmonieux d'acides gras insaturés et saturés, tout en présentant une forte concentration en acide oléique monoinsaturé. Cet acide spécifique a la capacité d'élever les taux de cholestérol HDL positifs [39].

Pour éviter la dangereuse oxydation des LDL, il est essentiel de noter que l'huile d'olive, contrairement aux huiles de graines, est un jus de fruit naturel à forte concentration en polyphénols. Ces polyphénols offrent une protection aux cellules de notre corps contre l'oxydation [40]. Même cuite à des températures allant jusqu'à 200 C° pendant trois heures maximum.

#### **I.4.3 L'effet antibactérien d'huile d'olive**

Les propriétés antibactériennes des huiles végétales, notamment de l'huile de croûte, ont fait l'objet d'une étude menée. Une étude menée sur diverses huiles végétales comestibles a révélé qu'aucune d'entre elles, à l'exception des huiles d'olive dérivées de fruits, ne possède la

capacité en question. Ces découvertes ont incité à une réflexion plus approfondie sur les différents composants qui composent l'huile d'olive, au-delà de ses acides. Les propriétés antibactériennes ont été attribuées à la présence de graisses. S'il est vrai que les acides gras sont connus pour présenter des caractéristiques antimicrobiennes, le fait que seule l'huile d'olive présente cette propriété implique que d'autres composants mineurs de l'huile contribuent à cet effet biologique [41].

## **I.5 Les méthodes spectrochimiques**

### **I.5.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) de l'huile d'olive**

Les spectres infrarouges (IR) peuvent révéler des données cruciales sur les constituants individuels de mélanges complexes. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) peut grandement améliorer le potentiel d'analyse quantitative de la spectroscopie IR. Son rôle dans l'analyse des huiles comestibles est essentiel dans la détermination des paramètres courants de qualité de l'huile car il offre des techniques plus simples et plus rapides. Cette technique est également utilisée pour identifier la structure moléculaire, ce qui est rendu possible par le contenu informatif étendu de l'IR. Il est également utilisé pour attribuer des bandes d'absorption spécifiques à des groupes fonctionnels.

De plus, la spectroscopie FTIR peut être utilisée pour déterminer le degré d'insaturation des huiles et graisses comestibles, à partir du rapport absorption des bandes de vibration d'étirement oléfiniques et aliphatiques -C-H ou de l'absorption d'une bande unique, la détermination relative à l'étirement -C = C  $1658\text{ cm}^{-1}$  ou la bande oléfinique C = C -H à  $3007\text{ cm}^{-1}$ .

L'indice d'iode et le degré d'insaturation partagent une relation étroite, et la détermination de ce dernier peut être réalisée grâce à des étalonnages qui prennent en compte à la fois les insaturations cis et trans. Les huiles comestibles possèdent également un autre paramètre important, l'indice de saponification, qui peut être déterminé grâce à l'utilisation de spectres infrarouges.

### **I.5.2 caractérisation de l'huile d'olive**

Le laboratoire d'analyse industrielle et d'ingénierie des matériaux (LAIGM) de l'Université de Guelma réalise l'étude FTIR (infrarouge) [42].

Le Spectrum, fabriqué par Perkin Elmer, est le spectromètre IR à transformée de Fourier utilisé dans cette étude. Il fonctionne via le logiciel d'acquisition de données Spectrum, en

utilisant un menu de micro-ordinateur. En utilisant diverses combinaisons source/séparateur/détecteur, ce spectromètre peut enregistrer des spectres infrarouge moyen.

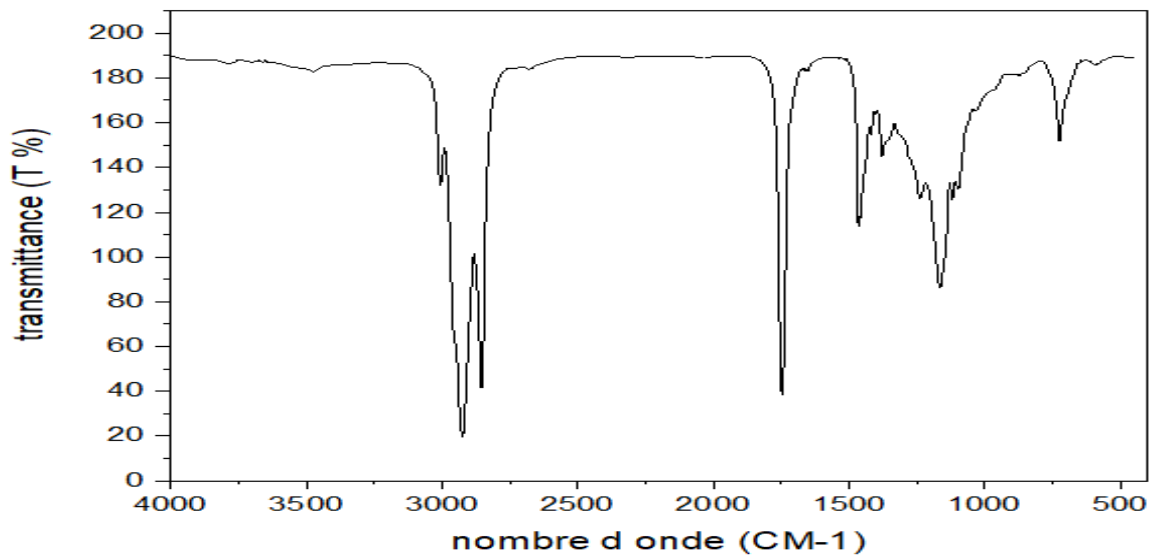
Pour appliquer l'huile, un tube capillaire est utilisé pour la déposer au centre de la pastille de NaCl fondu et la répartir uniformément. Après chaque mesure, les comprimés sont nettoyés au chloroforme.



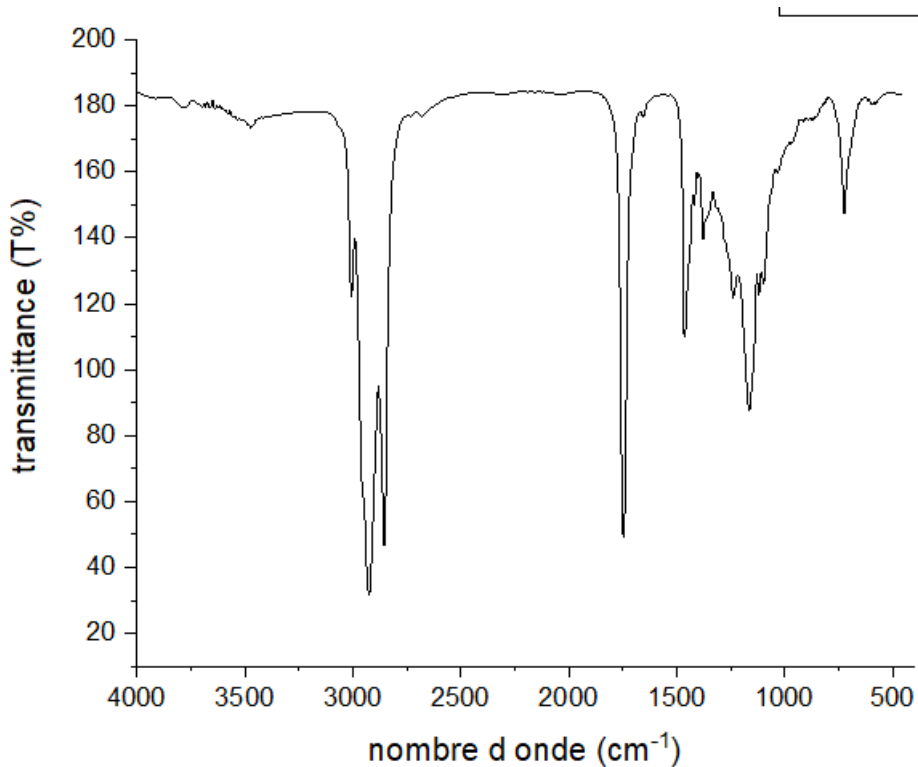
**Figure I.6: Spectromètre FTIR « Spectrum One » .**



### I.5.3 Analyse spectrale



**Figure I.7:** Spectre FTIR de Chemlal à la température ambiante (25°C).



**Figure I.8 :** Spectre FTIR de la Blanquette de Guelma à la température ambiante (25°C).

Les régions spectrales (Figures I.7- I.8) peuvent être divisées de la manière suivante [42]:

• La région comprise entre **3 040 et 3 000  $\text{cm}^{-1}$**  englobe les vibrations d'allongement primaires.

**3005 et 3020  $\text{cm}^{-1}$**  : L'absorption des groupes C-H peut être mesurée. La force de cette absorption peut être déterminée par son intensité. La quantité de doubles liaisons est directement liée à la taille de la région.

**3 000-2 800  $\text{cm}^{-1}$**  : Les vibrations d'élongation sont clairement reconnaissables dans le segment du spectre. Il existe un total de quatre bandes détectables dans le groupe aliphatique C-H. Parmi ces bandes, deux sont positionnées à une plus grande distance l'une de l'autre.

- 2961  $\text{cm}^{-1}$  elle peut être associée à une vibration d'élongation.
- L'allongement du groupe CH<sub>2</sub> est associé à une bande à 2935  $\text{cm}^{-1}$ , qui est de nature asymétrique. L'asymétrie du groupe CH<sub>3</sub> est indiquée par une bande distinctive dans les données spectrales. De plus, deux bandes de moindre intensité, mesurant à 2880, sont également présentes.
- Les fréquences d'allongement symétriques sont attribuées à  $\text{cm}^{-1}$  et environ 2863  $\text{cm}^{-1}$ .

Les propriétés chimiques du groupe CH<sub>3</sub> et du groupe CH<sub>2</sub> diffèrent les unes des autres.

Il existe deux types de vibrations observables dans la plage de 1 700 à 1 755  $\text{cm}^{-1}$ . Plus précisément, cela inclut l'allongement du :

- Le groupe fonctionnel C=O présent dans les esters peut être observé à environ 1745  $\text{cm}^{-1}$ . De plus, une autre bande distincte est perceptible entre 1721  $\text{cm}^{-1}$ .
- L'allongement du groupe C=O des acides est responsable du pic à 1701  $\text{cm}^{-1}$ .
- La région spectrale de 1 500 à 1 300  $\text{cm}^{-1}$  présente deux bandes proéminentes avec des attributions spécifiques. La première bande, située à 1460  $\text{cm}^{-1}$ , peut être attribuée à une cause précise. La deuxième bande, située à 1381  $\text{cm}^{-1}$ , a également une cause distincte et différente de la première bande.
- Les vibrations de déformation des groupes CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> sont au centre de l'analyse.
- La bande entre 1 190 et 1 180  $\text{cm}^{-1}$  est associée à la vibration d'étirement du groupement chimique C-O.
- La bande à 1150  $\text{cm}^{-1}$  peut être attribuée aux vibrations d'élongation du groupe C-O.
- En réalité, la bande du groupe C-O dans l'ester est décalée vers les fréquences plus basses.
- L'effet donneur inductif du groupe O-R a un impact significatif.

- La bande avec une fréquence de 1123  $\text{cm}^{-1}$  présente une intensité relativement diminuée. Cette bande est présente comme une occurrence singulière.
- Le groupe  $\text{CH}_3$  subit un type de déformation appelé déformation par cisaillement.
- La fréquence vibrationnelle de 935  $\text{cm}^{-1}$  concerne la déformation des vibrations qui se produisent dans le plan du groupe O-H dans les molécules acides carboxylique.

### **I.5.3 Spectroscopie de fluorescence**

La technique d'analyse par spectroscopie de fluorescence est une méthode non invasive qui ne provoque aucun dommage. Cette technique spectroscopique particulière est à la fois rapide et efficace, avec un temps d'analyse inférieur à une seconde. Elle est également remarquablement sensible, avec une sensibilité entre cent et mille fois supérieure à celle des autres techniques spectroscopiques. En raison de sa rapidité et de sa précision, cette technique d'analyse est idéale pour un large éventail de domaines scientifiques, notamment la chimie, la biologie, la biochimie, la médecine, les sciences de l'environnement et les sciences alimentaires [43-44-45-46-47].

Les molécules organiques de l'huile d'olive contiennent des composés qui absorbent et émettent de la lumière. Il est donc possible d'obtenir des informations sur les échantillons d'huile d'olive à l'aide de la spectroscopie de fluorescence [48].

#### **I.5.3.2 Intérêt de la spectroscopie de fluorescence à déterminer la qualité et l'authenticité de l'huile d'olive**

Il est évident que l'examen spectroscopique direct des huiles constitue un moyen d'analyse beaucoup plus pratique que d'autres méthodes. Des procédures telles que la solubilisation dans des solvants, l'extraction chimique et le traitement sont nécessaires pour ces processus. L'utilisation de la fluorescence comme instrument d'analyse est devenue plus répandue dans diverses disciplines ces dernières années. L'analyse des huiles végétales est souvent louée pour sa simplicité. La fluorescence permet :

-L'identification d'une contamination, telle que l'inclusion d'huile de noisette dans l'huile. Des méthodes multivariées ont été utilisées dans l'analyse de l'huile d'olive vierge [49].

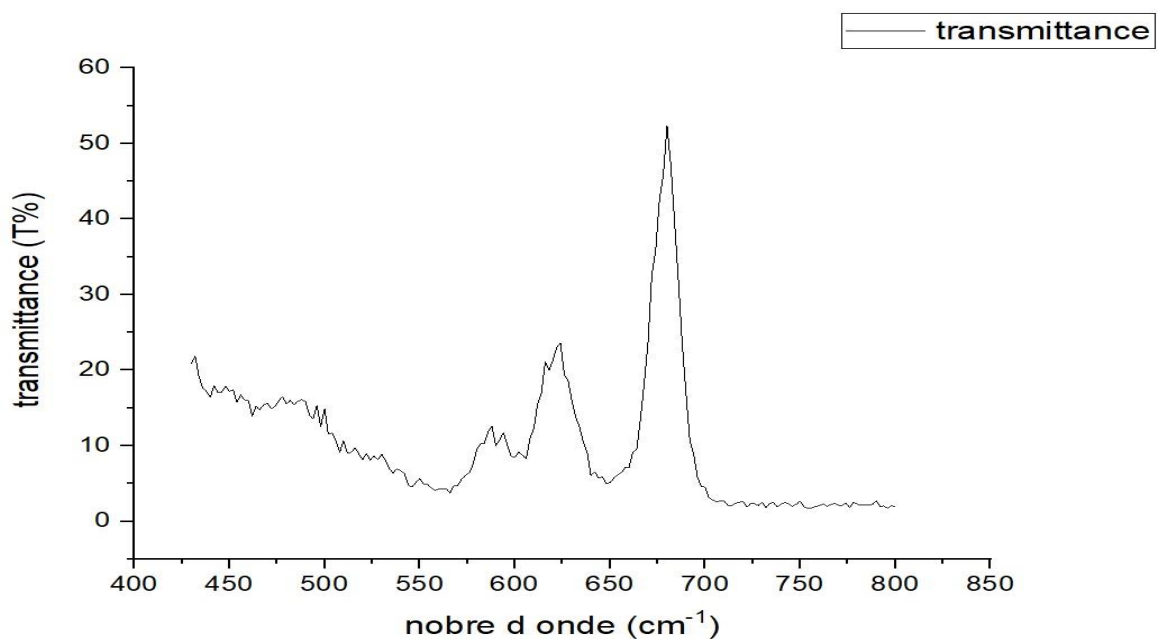
- l'analyse des huiles par leurs spectres implique une prise en compte cruciale de certains composants, comme la vitamine E et des chlorophylles spécifiques, qui ont un impact relativement moindre [50].

- Le phénomène de thermo-oxydation et de photooxydation est souvent analysé, notamment dans les cas où les composés fluorescents qui différencient les deux ne sont pas identifiés [51].
- des recherches ont été menées sur la manière dont le traitement thermique affecte à la fois la qualité et la composition des huiles végétales [52].
- la détermination de la dégradation des huiles de friture.

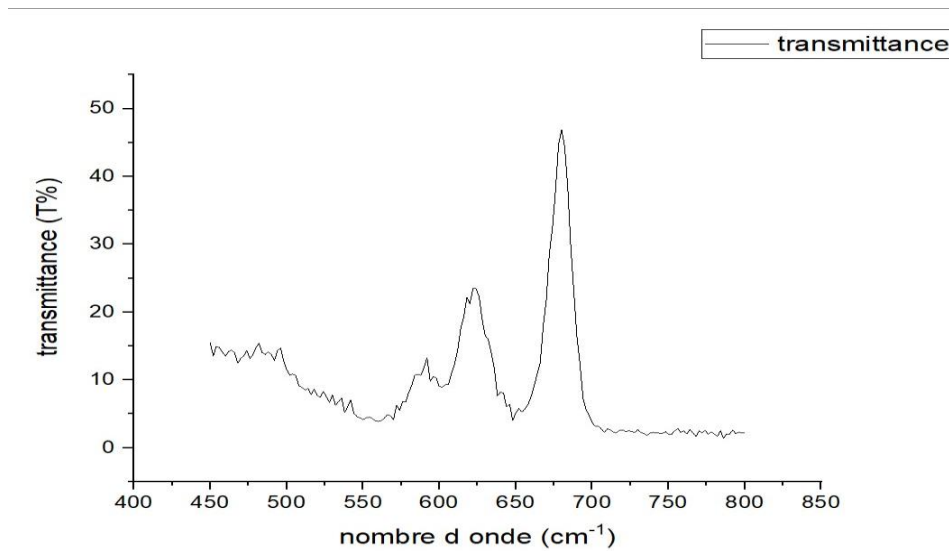
### I.5.3.3 Analyse spectrale

Au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA) de l'Université de Guelma, une analyse par spectroscopie de fluorescence est réalisée.

Les spectres de fluorescence ont été documentés sur un spectrofluoro photo mètre Shimadzu RF-5301PC équipé d'une lumière au xénon. Les mesures ont été prises à l'aide d'un quart de cellule d'un diamètre de 1,00 cm et la température ambiante a été maintenue tout au long du processus de test.



**Figure I.9 :** Spectre de de fluorescence de Chemlal de Guelma à la température ambiante (25°C).



**Figure I.10 :** Spectre de fluorescence de la Blanquette de Guelma à la température ambiante (25°C).

Le spectre de fluorescence a été pris dans le domaine du visible (400-800 nm) alors que les carotènes et la chlorophylle apparaissent dans ce domaine, les polyphénols apparaissent dans le ultraviolet (200-400 nm).

## Références

- [1] Nigri, S., R. Oumeddour, and X. Fernandez. "Analysis of some Algerian virgin olive oils by headspace solid phase micro-extraction coupled to gas chromatography/mass spectrometry." *Riv. Ital. Sostanze Grasse* (2012),84, 54-61.
- [2] Foscolou, A., Critselis, E., Panagiotakos, D.. *Olive oil consumption and human health: A narrative review*. *Maturitas*, (2018) 118, 60-66.
- [3] Hadj Sadok, T., Rebiha, K., Terki, D. *Caractérisation physico-chimique et organoleptique des huiles d'olive vierges de quelques variétés algériennes*. *Revue Agrobiologia*, (2018),8(1): 706-718.
- [4] COI /T. (2015) : conseil oléicole international. Norme commerciale applicable aux huiles d'olives et aux huiles de grignons d'olive. (2015). N3, Revu 14. P2.
- [5] Kammoun N.G. , Khlif M. , Ayadi M. , Rekik H. , Rekik B., et Hamdi M.T. 1999. *Évolution des caractéristiques chimiques de l'huile au cours de la maturation des olives*. *Revue Ezzaitouna*, (1999). 5 (1 et 2) : 30-47.
- [6] COI : Conseil International Oléicole. L'olivier -l'huile -l'olive. Edition et diffusion dépôt légal : M. (2003).
- [7] COI : conseil oléicole international. Norme commerciale applicable aux huiles d'olive et aux des huiles de grignons d'olive. (2019). 3:1-17.
- [8] Boubatta L., Boukhnaff S., Mariali S.(2008). *Étude de l 'influence de la variété sur la qualité de l'huile d'olive vierge*. Mémoire de fin d'étude. Université de Jijel. (2008). P9-13-22
- [9] Sébastien V. *Enrichissement nutritionnel de l'huile d'olive . Entre tradition et innovation*. Thèse de doctorat. Université d'Avignon et des pays de Vaucluse. (2010). Edition 306.P21-24.
- [10] COI : conseil oléicole international : Les chiffres clés du marché des Huiles d'olive (2008).
- [11] Codex 33.Standard for olive oils and olive pomace oils .P2. (1981)
- [12] Codex 33: Normes pour les huiles d'olives et les huiles de grignons d'olive. P2. (2015)
- [13] Codex Stan 33: Normes pour les huiles d'olives et les huiles de grignons d'olive. P3. (1981)
- [14] Codex Stan 33-1981/Rev.2: Normes Codex pour les huiles d'olives et les Huiles de grignons d'olive, (2003).
- [15] Angerosa F., Servili M., Selvaggini R., Taticchi A., Esposto S., Montedoro G.F., *Volatile compounds in virgin olive oil: occurrence and their relationship with the quality*, *Journal of Chromatography*, (2004).A 1054, pages 17-31,
- [16] Kiritsakis A.K., *La chimie de l'arôme de l'huile d'olive*, *Olivae*, (1993),45(2), pages 28-33.
- [17] Capurso, A., Crepaldi, G., Capurso, C.*Extra-Virgin Olive Oil (EVOO): History and Chemical Composition. In Benefits of the Mediterranean Diet in the Elderly Patient*, Springer, Cham, (2018), (pp. 11-21).
- [18] Perrin. *Les composés mineurs et les antioxygènes naturels de l'olive et de son huile*. *Rév. Franc. Corps Gras*, (1992), 39, 25-32.

- [19] Baccouri. Composition, quality and oxidative stability of virgin olive oils from some selected wild olives (*Olea europaea* L. sub sp. *Oleaster*). *Grasas Aceites Journal*, (2008),59(4) : 346-351.
- [20] Benlemlih M. Ghanam J. *Les polyphénols d'huile d'olive, trésors santé*. Ed. Macro pietteur, Embourg, Belgique, (2012), 128.
- [21] Ruiz – Gutierrez V., Morgado N., Parada J., and al. *Composition of human VLDL triacylglycerol after ingestion of olive oil and high oleic sunflower oil*. *The Journal of Nutrition*. (1998), 128: 570-576.
- [22] Harwood J.L, and Aparicio, R. *Handbook of olive oil: analysis and properties*. Gaithersburg, Maryland, (2000). USA: Aspen publications, Inc.772P.
- [23] Medjkouh, L. *Influence de l'attaque du ravageur *Bactocera oleae* sur la qualité des olives et de l'huile d'olive de variétés algériennes* (Doctoral dissertation, Université de Béjaia-Abderrahmane Mira) (2017).
- [24] Mendez A.I., Falqué E, *Food Control*, (2007) ,18: 521-529
- [25] Benrachou, N. *Etude des caractéristiques physicochimiques et de la composition biochimique d'huiles d'olive issues de trois cultivars de l'Est algérien*. *Biochimie Appliquée*. Université Badji Mokhtar Annaba, (2013), 1-85
- [26] Haddam, M., Chimi, H., El-Antari, A., Zahouily, M., Mouhibi, R., Zaz, A., Amine, A. *Physico-chemical characterisation and oxidative stability of olive oils produced from the 'Picholine marocaine', 'Haouzia', 'Koroneiki' and 'Arbequina' varieties in the central olive growing region of Morocco (Chaouia-Ouardigha)*. *Olivae*, (2014), 119, 22-34.
- [27] Špika, Maja Jukić, Klara Kraljić, and Dubravka Škevin. *Tocopherols: Chemical Structure, Bioactivity, and Variability in Croatian Virgin Olive Oils.* (2016).
- [28] Rodriguez-Bernaldo de Quiros, A., Lage-Yusty, M.A., Lopez-Hernandez, J. *HPLC analysis of polyphenolic compounds in Spanish white wines and determination of their antioxidant activity by radical scavenging assay*. *Food Research International*, (2009). 42, 1018–1022.
- [29] Gomes, V. P. M., Torres, C., Rodríguez-Borges, J. E., Paiva-Martins, F. *A Convenient Synthesis of Hydroxytyrosol Monosulfate Metabolites*. *J Agric Food Chem*. (2015), 63:9565–9571.
- [30] Guo, L., Xie, M. Y., Yan, AP., Wan, Y. Q., Wu, Y. M. *Simultaneous determination of five synthetic antioxidants in edible vegetable oil by GC- MS analytical and bioanalytical and bioanalytical*. *Chemistry*. (2006).386(6), 1881-1887.
- [31] Jacoto M., Dougherty R.M., *Effects of polyunsaturated fats on blood pressure*, *Annual Review of Nutrition*, (1993) , 13, page 243.
- [32] Angerosa, F. *Sensory quality of olive oils*. In *Handbook of Olive Oil*. Springer, Boston, MA. (2000), pp. 355-392.
- [33] Kataja-Tuomola M., Sundell J.R., *Effect of alpha-Tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes.*, *Diabetologia*, (2008). Jan; 51(1): pages 47-53.
- [34] Nieves Criado M., Paz Romero M., Casanovas M., Motilva M.J., *Pigment profile and*

color of monovarietal virgin olive oils from Arbequina cultivar obtained during two consecutive crop seasons, *Food Chemistry*, (2008) 110, pages 873–880.

[35] Gould. *Total quality management for the Food industries*. Éditions Elsevier, Baltimore, USA. (1992), 165PP.

[36] Benrachou N. *Étude des caractéristiques physicochimiques et de la composition biochimique d'huiles d'olive issues de trois cultivars de l'Est algérien*. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba. (2013), P34.

[37] Dawson D. *comment les microorganismes affectent les qualités sensorielles de l'huile d'olive*, *Olive oil times*, (2018).

[38] Tanouti K. , Elamrani A., Serghini – Caid H. , Khalid A. , Bahтта Y. , Benali A. , Harkous M., et Khlar M. *Caractérisation de l'huile d'olive produite dans des coopératives pilote (Lakamara et kenine) au niveau du Maroc oriental*. *Technologie de laboratoire*, (2011), 5, 18-26.

[39] Alonso A, Ruiz-Gutierrez V. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure, epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* (2006). 9: 251- 257

[40] Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D. *Effects of Dietary Fatty Acids and Carbohydrates on the Ratio of Serum Total to HDL Cholesterol and on Serum Lipids and Apolipoproteins: A Meta-analysis of 60 Controlled Trials*. *Am J Clin Nutr.* (2003), 77: 1146- 1155

[41] Medina E., De Castro A., Romero C., et Brenes M. *Phenolic compounds in olive oil and other plant oils: correlation with antimicrobial activity*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.(2006). 54(14), 4954-4961.

[42] Selaimia, Radia & Oumeddour, Rabah & Nigri, Soraya. The chemometrics approach applied to FTIR spectral data for the oxidation study of Algerian extra virgin olive oil. *International Food Research Journal*, (2017). 24. 1301-1307.

[43] Gutteridge, J.M.C. Heys, A.D. et Lunec, J. *Fluorescent malondialdehyde polymers from hydrolysed 1,1, 3, 3-tetramethoxypropane*, *Anal. Chim. Acta.* (1977), 94(1): 209-211.

[44] Munck, L. *Fluorescence Analysis in Foods*. Longman Singapore Publishers Ltd, Singapore. (1989a).

[45] Rettig, W. Strehmel, B. Schrader, S. et Seifert, H. *Applied Fluorescence in Chemistry, Biology and Medicine*. Springer-Verlag, Berlin. (1999).

[46] Strasburg, G.M. et Ludescher, R.D. *Theory and applications of fluorescence spectroscopy in food research*. *Trends in Food Science and Technology*, (1995) .6: 69-75.

[47] Yin, D. *Biochemical basis of lipofuscin, ceroid and age pigment-like fluorophores*. *Free Radic Biol Med*, (1996). 21: 871-888.

[48] Albani, J.R. *Absorption et Fluorescence – principes et applications*. Editions Tec et Doc, Lavoisier. Paris, (2001). p248.

[49] Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3 Edition, Springer Science+Business Media, LLC Publishers, New York. (2006) .954 pages, p 3-10.

[50] Valls, J.M. *Caractéristiques de l'émission de fluorescence*. In *Fluorescence moléculaire valeur*, B. Ed : De Boeck Université, Bruxelles, (2004). 21-24.



[51] Krzysztof Wójcicki, Igor Khmelinskii, Marek Sikorski, Ewa Sikorska, *Near and mid infrared spectroscopy and multivariate data analysis in studies of oxidation of edible oils*, Food Chemistry, (2015), Volume 187, ,Pages 416-423,ISSN 0308-8146,

[52] Tan, H.-W., Tuck, K. L., Stupans, I., & Hayball, P. J. *Simultaneous determination of oleuropein and hydroxytyrosol in rat plasma using liquid chromatography with fluorescence detection. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, (2003). 785(1), 187–191.

## **CHAPITRE II**

# **Importance des Antioxydants dans l'huile d'olive**

---

## **INTRODUCTION**

En plus de sa composition naturelle, l'huile d'olive vierge contient divers agents antioxydants. La présence de certains nutriments dans les aliments, comme la vitamine E, peut avoir un impact positif sur la santé humaine. La consommation de ces nutriments peut aider à réduire le risque de développer diverses maladies et à ralentir le processus de vieillissement [1].

Grâce à ses puissantes capacités anti-inflammatoires, l'huile d'olive fonctionne comme un antioxydant efficace. L'augmentation de la production d'oxyde nitrique [2] est un aspect crucial du maintien de la santé corporelle. Non seulement il agit comme un antioxydant, protégeant nos cellules des effets délétères des substances nocives, mais il contient également des acides gras indispensables. En effet, sa puissance est telle qu'elle surpasse même celle de la vitamine E.

### **II.1 Définition des antioxydants**

Dans le domaine de la chimie, un antioxydant est un type spécifique de molécule qui a la capacité d'empêcher ou de réduire le processus d'oxydation d'autres substances.

Le terme "antioxydant" fait référence à toute substance qui a la capacité d'empêcher ou de ralentir l'oxydation d'un substrat, à condition que la concentration de la substance soit faible par rapport au substrat à oxyder [3]. Un antioxydant est une substance qui a la capacité de contrecarrer les formes actives de l'oxygène, régulant ainsi les niveaux de radicaux libres.

#### **II.1.2 Classements des antioxydants**

##### **II.1.2.1 Les antioxydants naturels**

On peut distinguer deux types: les antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques d'origine alimentaire.

##### **II.1.2.2 Les antioxydants enzymatiques**

Dans le corps humain, il existe différentes classes d'enzymes antioxydantes. Parmi celles-ci figurent la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase, qui seront examinées dans la classification suivante [4].

### **II.1.2.3 Les antioxydants non-enzymatiques**

Cette catégorie est vaste et englobe un large éventail de types divers. Le processus de réduction des radicaux libres implique le transfert d'un atome d'hydrogène par des antioxydants. Pour cela, les antioxydants doivent avoir un pouvoir réducteur inférieur par rapport au substrat. Ces antioxydants peuvent être classés en deux groupes : composés endogènes et exogènes. Ce dernier groupe, comprenant les vitamines C et E et les polyphénols, est principalement acquis par l'apport alimentaire. Alors qu'une multitude de substances endogènes non enzymatiques peuvent être trouvées dans les cellules, la majorité d'entre elles existent dans cet état. Agents capables de se dissoudre dans l'eau, comme le glutathion [5].

## **II.2 Les antioxydants dans l'huile d'olive**

### **II.2.1 Les tocophérols**

Ils fonctionnent comme des antioxydants soit en éliminant les radicaux peroxy des acides gras polyinsaturés, soit en réagissant avec d'autres espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet [6].

Les tocophérols mettent en valeur leur capacité antioxydante par une multitude de moyens biochimiques et biophysiques. Ces mécanismes impliquent leur fonction soit de donneurs d'électrons, qui servent à ralentir la réaction d'oxydation, soit d'accepteurs d'électrons qui ciblent l'oxygène singulet pour empêcher l'oxydation provoquée par celui-ci [7].

Environ 90% des tocophérols présents dans l'huile d'olive sont constitués d' $\alpha$ -tocophérol, également connu sous le nom de vitamine E. Elle empêche l'oxydation des graisses en arrêtant la libération de ROS. Il agit également comme un antioxydant contre les ROS en inhibant d'autres antioxydants des dommages causés par les réactions en chaîne.

Le composé  $\alpha$ -tocophérol est largement considéré comme une référence en matière d'antioxydants, servant de point de comparaison pour toutes les nouvelles molécules testées pour leurs propriétés antioxydantes.

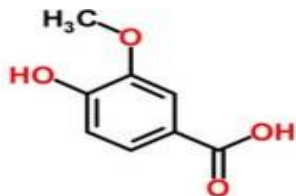
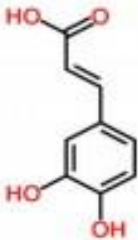
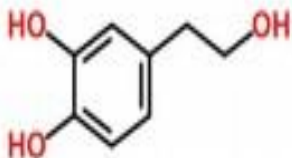
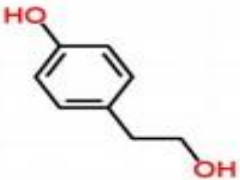
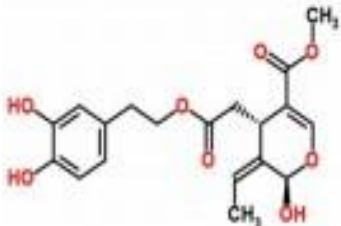
### **II.2.2 Les composés phénoliques**

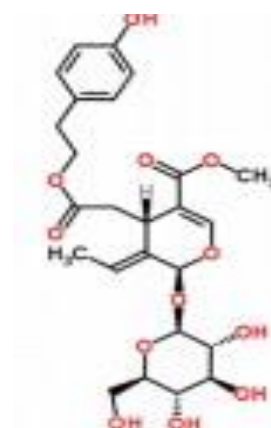
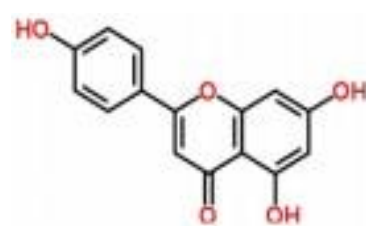
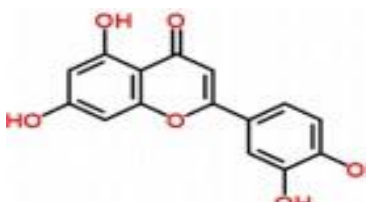
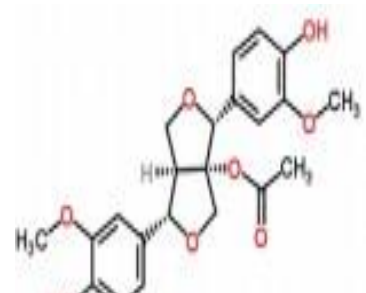
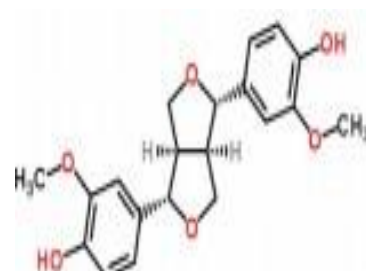
Les régimes de méditerranéen contiennent naturellement des composés phénoliques. L'huile d'olive et les olives de table font partie d'un groupe de métabolites secondaires. Servant de mécanisme de protection essentiel contre la maladie [8].

Les principaux composants de l'huile d'olive vierge comprennent des saveurs fruitées et amères grâce aux composés phénoliques [9].

Les polyphénols sont connus pour leurs qualités antioxydantes, qui découlent de leur capacité à créer des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les radicaux phénoxy et les groupes hydroxyles [10].

**Tableau II.1** : les phénols complexes et simples présents dans l'huile d'olive [11].

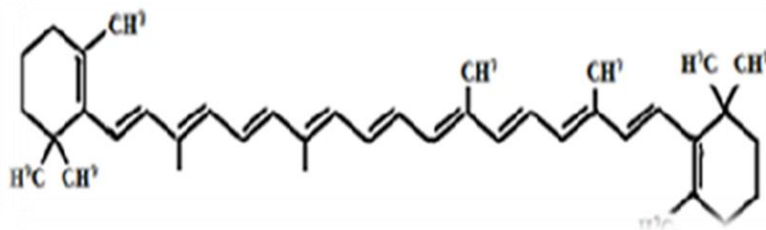
Classes	Sous-classes	Structures
<b>Acides phénoliques</b>	Acide vanillique	
	Acide caféique	
<b>Alcools phénoliques</b>	Hydroxytyrosol	
	Tyrosol	
<b>sécoiridoides</b>	Oleuropéine	

<p><b>Sécoiridoides</b></p>	<p>Ligstroside</p>	 <p>The structure shows a flavanone core with a methoxy group at C-7, a methyl group at C-8, and a p-coumaroyl chain at C-6. The C-5 position is linked to a glucose molecule via an ether bond.</p>
<p><b>Flavonoïdes</b></p>	<p>Apigénine</p>	 <p>The structure is a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8, and a p-coumaroyl chain at position 6.</p>
	<p>Lutéoline</p>	 <p>The structure is a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8, and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at position 6.</p>
<p><b>Lignanes</b></p>	<p>Pinorésinol</p>	 <p>The structure is a biphenyl-type lignane with a central ether bridge, a hydroxyl group at C-1, a methoxy group at C-2, and a p-coumaroyl chain at C-3.</p>
	<p>Acétoxy-pinorésinol</p>	 <p>The structure is a biphenyl-type lignane with a central ether bridge, a hydroxyl group at C-1, a methoxy group at C-2, and an acetoxy group at C-3.</p>

### II.2.3 Les caroténoïdes

Les substances antioxydantes naturelles liposolubles sont appelées caroténoïdes. Parmi eux, le  $\beta$ -carotène est le plus important en raison de sa capacité à neutraliser l'oxygène singulet créé par les chlorophylles [12].

De plus, le  $\beta$ -carotène fonctionne comme un filtre pour certaines longueurs d'onde. L'activation du rayonnement lumineux est ce qui déclenche les propriétés protectrices de la substance, protégeant l'huile de l'activation de l'oxygène due à l'exposition à la lumière. Cependant, cet effet de protection s'affaiblit progressivement au fil du temps à mesure que l'huile continue d'être exposée à la lumière.



**Figure II.1:** Structure chimique du  $\beta$  carotènes des huiles d'olive vierge [13].

### II.3 Les antioxydants synthétiques

En raison de leur efficacité, de leur prix abordable et de leur accessibilité généralisée, les antioxydants synthétiques sont devenus un choix populaire. Les additifs sont fréquemment utilisés dans l'industrie alimentaire dans le but d'éviter différents types de détérioration.

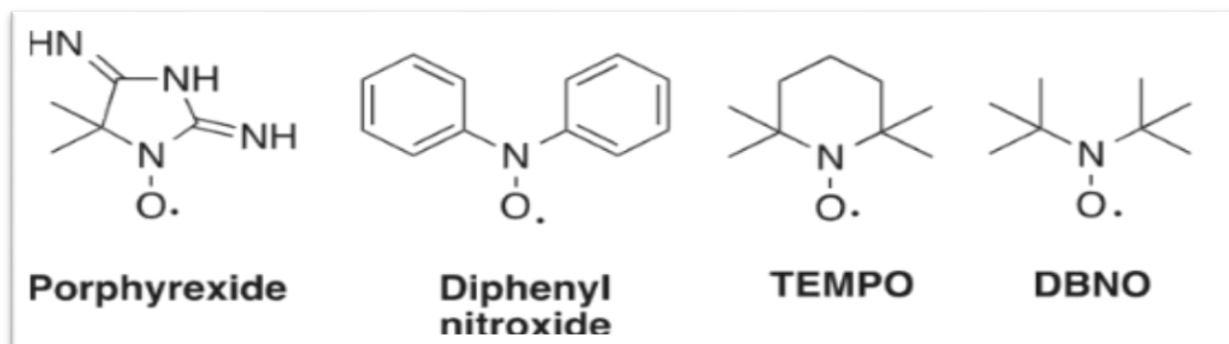
- ✚ Les antioxydants synthétiques tels que le [14].
- ✚ Le butylhydroxyanisole (BHA)
- ✚ Le butylhydroxytoluène (BHT),
- ✚ Le gallate propylée (PG) et le tétrabutylhydroquinone (TBHQ).
- ✚ Radicaux nitroxydes indolinoniques [15].

### II.3 La molécule invitée : Le 1,2-Dihydro-2-Methyl-2-Phenyl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl

#### II.3.1 Bref description des nitroxydes indolinoniques aromatiques

Les composés avec un électron non apparié sur la fonction N-O $\cdot$ , qui sont inclus dans un système de noyaux aliphatiques ou aromatiques, sont appelés radicaux nitroxyde [16]. Ces

composés sont couramment utilisés comme marqueurs de spin et sondes, fournissant ainsi un aperçu de la structure et de la dynamique des biopolymères [17] tels que les membranes et les protéines.



**Figure II.2:** structure des premiers nitroxides [18].

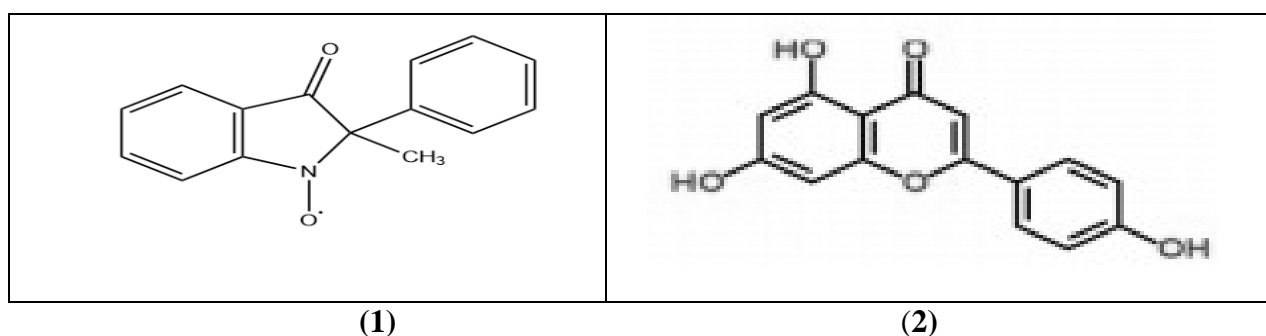
Récemment, les radicaux nitroxyde ont attiré l'attention en tant que type unique d'antioxydant, grâce à leur capacité à protéger contre le stress oxydatif. Nous nous sommes concentrés sur les nitroxydes indolinoniques aromatiques, un sous-ensemble de divers radicaux nitroxyde. Ces composés particuliers présentent une capacité unique à interagir avec une vaste gamme de radicaux libres, notamment les radicaux (alkyle, peroxyde, alcoxyde, hydroxyle, superoxyde, thiyle et monoxyde nitrique) [19-24].



### II.3.2 Le 1,2-Dihydro-2-Méthyl-2-Phényl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl

Le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3Hindole-3-one-1-oxyl, membre de la famille des radicaux nitroxydes indolinoniques, est un composé doté de propriétés antioxydantes notables. Cette molécule agit comme un donneur et un accepteur d'électrons, ainsi que comme un piègeur de radicaux libres. De plus, il a la capacité d'avoir un impact sur les systèmes biologiques [24-25].

L'étude a été étendue à un analogue du polyphénol naturel l'Apigénine a un antioxydant synthétique le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3Hindole-3-one-1-oxyl.



**Figure II.3:** Structures chimiques de l'Apigénine (1) et le 1,2-Dihydro-2-Méthyl-2-Phényl-3H-Indole-3-One-1-Oxyl (2) [22].

### II.3.3. Domaines d'utilisation des nitroxides

Les molécules organiques appelées nitroxydes possèdent un radical libre stabilisé et sont très adaptables. Leur spin électronique non apparié leur confère une sensibilité unique aux facteurs environnementaux, facilitant leur utilisation dans une grande variété d'applications. Les nitroxydes sont utilisés [22]:

- ❖ Outils de synthèse, que ce soit comme catalyseurs ou éléments de base.
- ❖ Agents d'imagerie et sondes en biomédecine et en science des matériaux.
- ❖ Ils ont également des applications médicales antioxydantes.
- ❖ Peuvent être utilisés pour le stockage d'énergie.

Les polynitroxydes, qui sont des polymères qui transportent des nitroxydes sur leurs chaînes latérales, ont été utilisés à plusieurs titres, par exemple dans les batteries à radicaux organiques, comme catalyseurs d'oxydation et dans des réactions d'échange pour la construction d'architectures complexes.

## Références

- [1] Jacotot R. *L'huile d'olive de la gastronomie à la santé Paris*, (1993),280.
- [2] Hrnčirik K, Fritsche S. *Relation between the endogenous antioxidant system and the quality of extra virgin olive oil under accelerated storage conditions*. J Agric Food Chem. (2005), Mar 23;53(6):2103-10.
- [3] Ben Tekaya I., Hassouna M. *Effets des chlorophylles, du beta carotène, de l'alphatocophérol, du tyrosol et de leurs interactions sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive tunisienne*. (2007). *Ocl vol 14 n°1*.
- [4] Papadimitriou V., Sotiroudis T.G., Xenakis A., Sofikiti N., Stavyiannoudaki V. and Chaniotakis N.A. *Oxidative stability and radical scavenging activity of extra virgin olive oils: An electron paramagnetic resonance spectroscopy study*, *Analytica Chimica Acta*, (2006), 573–574.
- [5] Pristouri G., Badeka A. and Kontominas M.G. *Effect of packaging material headspace, oxygen and light transmission, temperature and storage time on quality characteristics of extra virgin olive oil*. *Food Control*, (2010), 21, p. 412–418.
- [6] Benlemlih M., Ghanam J. and Henri J. *Polyphénols d'huile d'olive, trésors sante : Polyphénols aux actions antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, anti-âge et protectrices cardio-vasculaires..* Edition: Marco pietteur. Belgique, (2016) : 59-97p
- [7] Berset C. et Cervelier M.E. *Methods of estimating the degree of lipid oxidation and of measuring antioxidant power*. *Sciences des aliments*, (1996), 16: 219-245.
- [8] Djenidi, H. *Activité antioxydante et antiradicalaire des aliments d'origine végétale consommés dans les régions de Biskra et Setif*. (2020).
- [9] GHAYATI, Z. *Antioxydants et diabète de type 2* (Doctoral dissertation), (2019).
- [10] Maurent, K. *Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde. Evaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires* (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, (2017). Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [11] Špika, Maja Jukić, Klara Kraljić, and Dubravka Škevin. *Tocopherols: Chemical Structure, Bioactivity, and Variability in Croatian Virgin Olive Oils*. (2016).
- [12] Sebei K., Boukhchina S. et Kallel H. *Evolution des tocophérols en relation avec les acides gras insaturés au cours de la maturation des grains de colza de printemps (Brassica napus L)*. *Comptes Rendus Biologies*, . (2007). 330 : 55-61.
- [13] Boskou. D. *Olive Oil; Chemistry and Technology*. American Oil Chemist's Society. Press: Champaign, IL, USA. (1996b). 52-83.
- [14] Visioli, F., & Galli, C. *Biological properties of olive oil phytochemicals. Critical reviews in food science and nutrition*, (2002). 42(3), 209-221.

- [15] Harborne J. B. Secondary plant products. Encyclopedia of plant physiology, (1980), Vol 8, Bell EA, Charlwood BV, eds, Springer-Verlag, Berlin, P 329-402. In: Les composés phénoliques des Végétaux.
- [16] Sébastien V. *Enrichissement nutritionnel de l'huile d'olive . Entre tradition et innovation*. Thèse de doctorat. Université d'Avignon et des pays de Vaucluse, (2010). Edition 306.P21-24.
- [17] Benaziza A. and Semad D. Oleiculture: *Caracterisation De Six Varietes D'olives Introduites Dans Le Sud – Est Algerien*. European Scientific Journal, (2016); 12 (33), p. 545-551.
- [18] Perrin.. *Les composés mineurs et les antioxygènes naturels de l'olive et de son huile*. Rév. Franc. Corps Gras .(1992).39, 25-32.
- [19] Yaacoub. R., Impact nutritionnel et sanitaire de la torréfaction des fruits et graines oléagineux ; l'intérêt de la fluorescence comme outil de contrôle des composés néoformés ; thèse de doctorat; N° 2009AGPT 0048; Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (agro paris tech)
- [20] Lisu W., Jui-Hung Y., Hsiao-Ling L. et Wul M.J. *Antioxidant effect of methanol extracts from Lotus Plumule and Blossom (Nelumbo nucifera Gertn)*. Journal of food and Drug Analysis. (2003), 11(1): 60-66.
- [21] Damiani E, Tursilli R, Casolari A, Astolfi P, Greci L, Scalia S. *Effect of complexation with randomly methylated beta-cyclodextrin on the aqueous solubility, photostability and antioxidant activity of an indolinonic nitroxide radical*. Free Radic Res.(2005) , 39(1):41-9.
- [22] Kocherginsky, N. and Swartz, H.M. Kocherginsky, N. and Swartz, H.M., eds, *Nitroxide Spin Labels, Reactions in Biology and Chemistry* (CRC Press, Boca Raton), (1995), pp. 1–14.
- [23] Berliner, L.J. and Reuben, J. Spin Labeling I and II, Theory and Applications (Academic Press, New York) (1976-1979) , Vols. 1 and 2
- [24] Olivier Ouari; Didier Gigmes . *Nitroxides, The Royal Society of Chemistry*, (2021).
- [25] Stipa, P., Carloni, P., Greci, L. and Damiani, E. *Synthesis and thermal stability of alkoxyamines*, Polym. Degrad. Stab. (1997), 55, 323–327
- [26] Cardellini, L., Carloni, P., Greci, L., Stipa, P. and Faucitano, A. *Homolytic substitution in indolinone nitroxide radicals. Part 5. Reactions with tert-butylperoxy radicals*, Gazz. Chim. Ital. (1989), 119, 621–625.
- [27] Greci, L. Homolytic substitution in indolinone nitroxide radicals. Part 3. Reactions with tertbutoxy and methyl radicals, Tetrahedron (1982) ,38, 2435–2439
- [28] Damiani, E., Carloni, P., Stipa, P. and Greci, L. *Reactivity of an indolinonic aminoxyl with superoxide anion and hydroxyl radicals*, Free Radic. Res. (1999), 31, 2405–2412.

[29] Damiani, E., Carloni, P., Iacussi, M., Stipa, P. and Greci, L. *Reactivity of sulphur-centered radicals with indolinonic and quinolinic aminoxyls*, Eur. J. Org. Chem. 1, (1999) 2405–2412.

[31] Damiani, E., Greci, L. and Rizzoli, C. *Reaction of indolinonic aminoxyls with nitric oxide*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, (2001) .1139–1144.

[32] M. C. Krishna, and A. Samuni, *Nitroxides as Antioxidants*, Methods in Enzymology (1994), 234, 580–9.

## **Chapitre III: *Les Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion***

---

## Introduction

Le fondement de la chimie supramoléculaire [1] est enraciné dans les interactions intermoléculaires non covalentes entre deux entités.

Alfred Werner est crédité d'avoir établi les concepts fondamentaux de cette chimie en 1893 [2]. L'idée qu'il est possible qu'un lien entre deux entités possède une sélectivité a été avancée par la proposition. Il a fait une généralisation selon laquelle deux individus ne se rencontrent que lorsqu'ils partagent un penchant mutuel l'un pour l'autre.

L'idée de la coordination sélective des métaux aux ligands à l'intérieur d'une sphère est basée sur les principes de la chimie.

En 1894, Emil a introduit le concept de "serrure à clé". Le concept de Fisher [3] implique la connexion entre un invité et un hôte, qui se produit lorsque leurs formes et tailles respectives s'alignent Complémentaire.

En 1906, Paul Ehrlich a proposé l'idée que deux substances pouvaient réagir ou interagir l'une avec l'autre [4]. La jonction de molécules ne peut se produire que si elles sont unies. Ces idées ont ensuite été améliorées, notamment avec l'ajout de nouveaux concepts comme la coordination, la solvatation et la mécanique quantique.

En 1955, le premier complexe d'inclusion stable entre le benzène et le 1,4-cyclophane a été identifié et rapporté par Stetter et Roos [5, 6].

1987 est une année marquante pour ce domaine car elle marque la présence de trois pionniers qui en ont jeté les bases. C. J. Pedersen, J. M. Lehn et D. J. Cram ont reçu le prix Nobel pour leurs contributions dans ce domaine. Leurs efforts ont joué un rôle important dans la rationalisation des concepts de chimie supramoléculaire. Initialement axé sur les éthers couronnes [7], les cryptates [8-9] et les sphérants [10], le domaine d'étude a évolué pour englober la biologie et la physique.

Les cyclodextrines, qu'elles soient naturelles ou modifiées chimiquement, sont un type de molécule souvent appelé "molécules cages". L'une de leurs caractéristiques notables est leur capacité à améliorer la solubilité de diverses molécules organiques en produisant des composés ou des complexes d'inclusion.

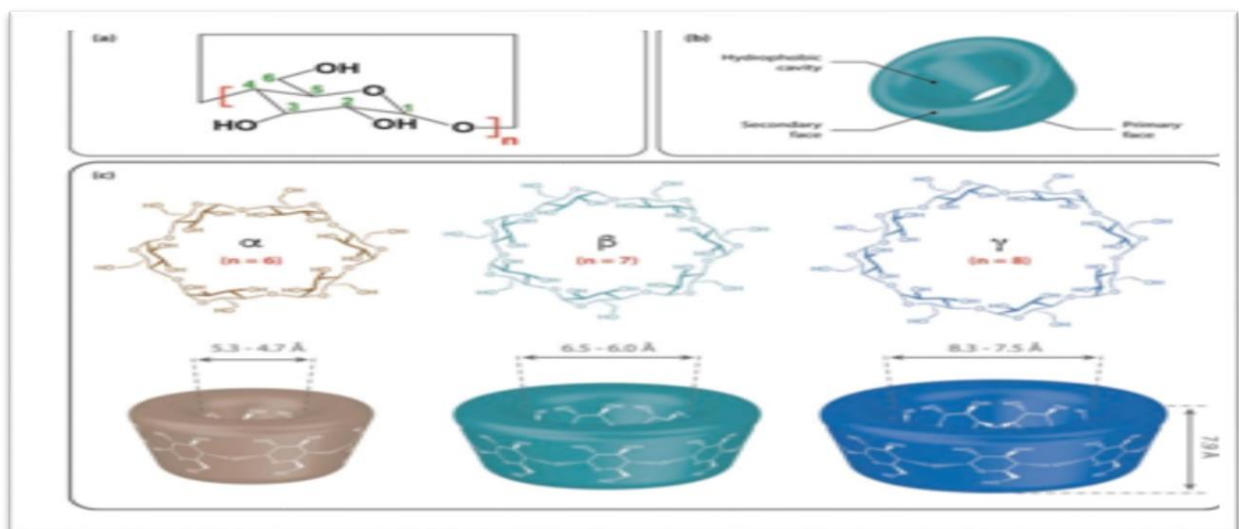
Cet attribut spécifique des cyclodextrines est bien connu. Le large éventail d'applications des cyclodextrines s'étend à de multiples industries, de la pharmacie et de l'agriculture aux textiles et à la chimie des parfums et des arômes.

### III. 1 Bref historique des cyclodextrines et nomenclature

Les oligosaccharides à structure cyclique peuvent être dérivés de cyclodextrines. Le processus de dégradation enzymatique de l'amidon (amylase de *Bacillus Macerans*) est responsable de la production de maïs. Villiers (1891) a découvert ces composés vers la fin du XIXe siècle, et ils ont ensuite été étudiés et caractérisés par Schardinger entre 1900 et 1910, ce qui leur a valu le surnom de "dextrines de Schrödinger" » [11-12-13]. Ces molécules entrent dans la catégorie des structures en cage, tout comme les calyxarènes, les éthers couronnes et le cucurbituril.

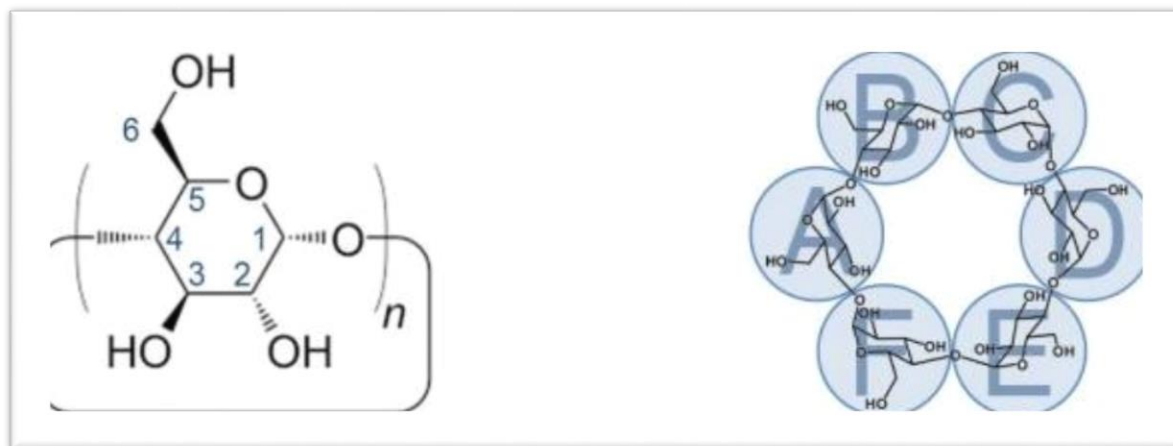
Composé de plusieurs unités de D-glucose, leur formule est  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , les structures sont constituées de glucopyranose dans une formation de chaise, reliées par des liaisons de  $\alpha$ -1,4. En utilisant la diffraction des rayons X pour analyser les monocristaux, les chercheurs ont pu obtenir des images tridimensionnelles des CD. Ce processus leur a permis d'identifier la structure tronconique des CD et de mesurer avec précision les dimensions de chaque cavité [14].

Il existe trois cyclodextrines naturelles les plus répandues et elles sont composées de 6, 7 ou 8 unités  $\alpha$ -D glucopyranose. Ces cyclodextrines sont appelées respectivement  $\alpha$  et  $\beta$  ou  $\gamma$ -cyclodextrine (**figure II. 1**).



**Figure III. 1:** la structure chimique des cyclodextrines naturelles.

La nomenclature des cyclodextrines est dérivée des conventions de dénomination traditionnelles des sucres. Ainsi, les atomes des sous-unités de glucose se voient attribuer des numéros allant de 1 à 6, le carbone anomérique servant de point de départ. Inversement, les unités de glucose dans une cyclodextrine se voient attribuer des numéros en utilisant des chiffres romains selon les directives de l'IUPAC, bien qu'il soit plus courant de les désigner en utilisant des lettres majuscules (en continu d'A à F pour l' $\alpha$ -cyclodextrine) comme proposé par Breslow en 1978 [15].



**Figure III.2** Numérotation des carbones (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l' $\beta$ -CD (droite).

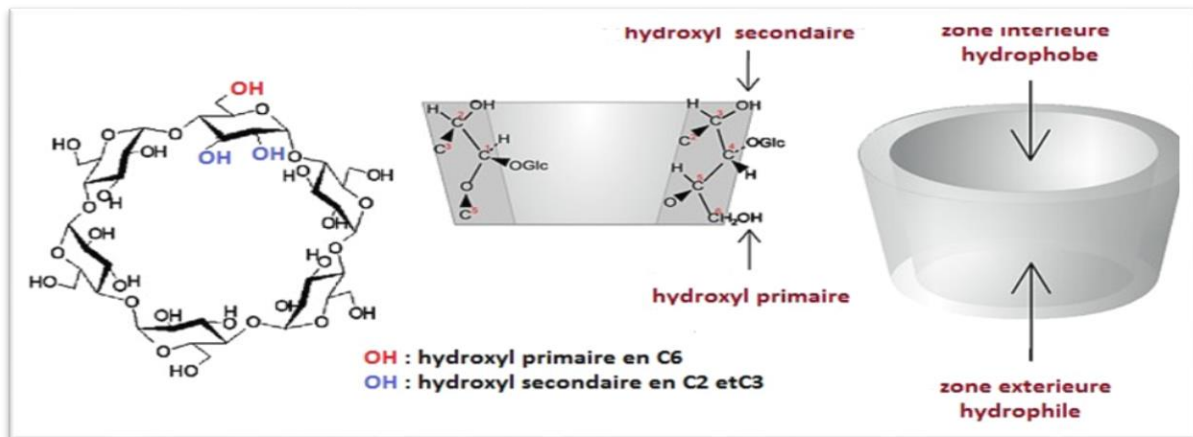
Le but de la nomenclature IUPAC est de fournir une représentation claire de la structure d'une molécule. Cependant, les noms des cyclodextrines fonctionnalisées peuvent devenir assez compliqués, conduisant à l'utilisation de noms spécifiques et simplifiés dans le domaine de la chimie des cyclodextrines. Ce manuscrit respectera cette pratique. Par exemple, la molécule de composition 2 A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E et 6F-octadecakis-O -(phénylméthyl)-cyclomaltohexaose, peut être simplifié en perbenzyl- $\alpha$ -CD, ce qui le rend beaucoup plus facile à lire et à comprendre.

### III.2 Structures et caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines CDs

L'organisation spatiale de l'unité glucose donne à la molécule une forme de cône tronqué, avec des groupes hydroxyle entourant l'extérieur. Cette région externe est incroyablement hydrophile. Sur le côté le plus large du cône, appelé face secondaire, se trouvent les carbones C2 et C3 portant les hydroxyles secondaires. À l'inverse, le côté le plus étroit, appelé face primaire, contient les hydroxyles primaires en C6. La libre rotation des groupes hydroxyle primaires conduit à une réduction du diamètre effectif de la cavité du côté où ils se trouvent, tandis que les groupes hydroxyle secondaires restent relativement fixes.



L'intérieur de la cavité est composé d'atomes d'hydrogène des carbones C3 et C5 et d'atomes d'oxygène de la liaison glycosidique, conduisant à une qualité hydrophobe et apolaire. Les liaisons glycosidiques formées par les atomes d'oxygène contiennent des doublets non liants qui pointent vers le centre de la cavité. De ce fait, la cavité présente une densité électronique élevée et possède les caractéristiques d'une base de Lewis [11,16-17].



**Figure III.3:** structure simplifiée de la cyclodextrine montrant la forme tronconique.

La solubilité des cyclodextrines dans l'eau est directement proportionnelle à la température, leur capacité à se dissoudre augmentant à mesure que la température augmente. Parmi les cyclodextrines natives, la  $\beta$ -CD a la plus faible solubilité. Cela est principalement dû à l'orientation et à la force des liaisons hydrogène formées entre les groupes hydroxyle (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucose adjacentes. Ces groupes interagissent moins avec l'eau, ce qui entraîne une diminution de la solubilité [18].

En raison de la distorsion de l'une des unités glucopyranose de l' $\alpha$ -CD, seules quatre liaisons hydrogène sont formées au lieu de six, ce qui entraîne une liaison incomplète. En revanche, le  $\gamma$ -CD a une structure non planaire plus flexible qui présente un degré d'interaction hydroxyle plus faible, conduisant à une solubilité plus élevée dans l'eau par rapport à l' $\alpha$ -CD et au  $\beta$ -CD [19].

**Tableau III.1:** Propriétés physico-chimiques des trois principales cyclodextrines.

<i>Propriétés</i>	<i><math>\alpha</math>- CD</i>	<i><math>\beta</math>- CD</i>	<i><math>\gamma</math>-CD.</i>
<b>N° de glucoses</b>	6	7	8
<b>Formule brute (anhydre)</b>	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
<b>Masse molaire (anhydre)</b>	972	1135	1297
<b>Longueur de la cavité, Å</b>	7,9	7,9	7,9
<b>Diamètre da la cavité, Å</b>	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
<b>Diamètre extérieur, Å</b>	14,6	15,4	17,5
<b>Volume de la cavité, Å<sup>3</sup></b>	174	262	427
<b>pKa , 25°C</b>	12 ,332	12,202	12,081

### III.5 Domaines d'applications des cyclodextrines

L'utilisation des cyclodextrines s'est considérablement développée en raison de leurs niveaux de toxicité remarquablement bas [20].

L'utilisation de molécules hôtes, également connues sous le nom de molécules cages, est étendue et englobe un large éventail d'applications. Ces applications reposent principalement sur la capacité des molécules hôtes à former des complexes avec de nombreuses molécules hôtes. La polyvalence des molécules hôtes, en particulier les  $\beta$ -cyclodextrines, est ce qui contribue à leur utilisation généralisée dans divers domaines tels que :

- Agro-alimentaire et Alimentaire
- Pharmacologie
- Environnementale
- Cosmétologie
- Analyse Chimique
- Polymérisation
- Catalyse

## III.2 Les Cyclodextrines Modifiées

Parmi les trois cyclodextrines naturelles les plus répandues ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD), c'est la  $\beta$ -CD qui revêt une importance particulière. Bien qu'elle soit plus économique, son utilisation est généralement limitée en raison de son taux de consommation comparativement plus faible. Lorsqu'une substance peut se dissoudre dans l'eau, on parle de solubilité aqueuse [21]. Grâce aux modifications chimiques apportées aux cyclodextrines (CD), il est possible d'obtenir des dérivés. Les applications potentielles des CD modifiés sont élargies en raison de leur possession de propriétés physicochimiques différentes de celles des CD natifs.

### III.2.1 But de modification

Lors de ces modifications, plusieurs objectifs ont été visés. Certains de ces objectifs comprennent :

- L'augmentation de la solubilité aqueuse.
- L'amélioration ou l'altération de la capacité à former des complexes (appelée constante de stabilité ou sélectivité).
- L'inclusion de groupes servant des objectifs particuliers, tels que la catalyse et la complexation, a constitué un développement important dans divers domaines.

L'objet de ces modifications est de nature purement chimique.

- Le remplacement des groupes hydroxyles par des halogènes, seuls ou en combinaison, est une substitution chimique courante.
- Processus d'oxydation des alcools primaires pour produire soit des aldéhydes, soit des acides. Carboxyliques.
- Le processus de substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde peut être décrit comme une réaction chimique dans laquelle.
- ❖ Processus de remplacement d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogène, en particulier ceux qui sont des hydroxyles primaires.
- ❖ Les CD modifiées les plus étudiées et utilisées sont
  - L'hydroxypropyl- $\beta$ - cyclodextrine (HP $\beta$ -CD).
  - La méthyl- $\beta$ -cyclodextrine (M $\beta$ -CD).
  - La carboxyméthyl- $\beta$ - cyclodextrine (CM $\beta$ CD).

Pour obtenir ces molécules, les groupes hydroxyles subissent une substitution par des groupes chimiques spécifiques. Les cyclodextrines qui ont été modifiées avec des groupes

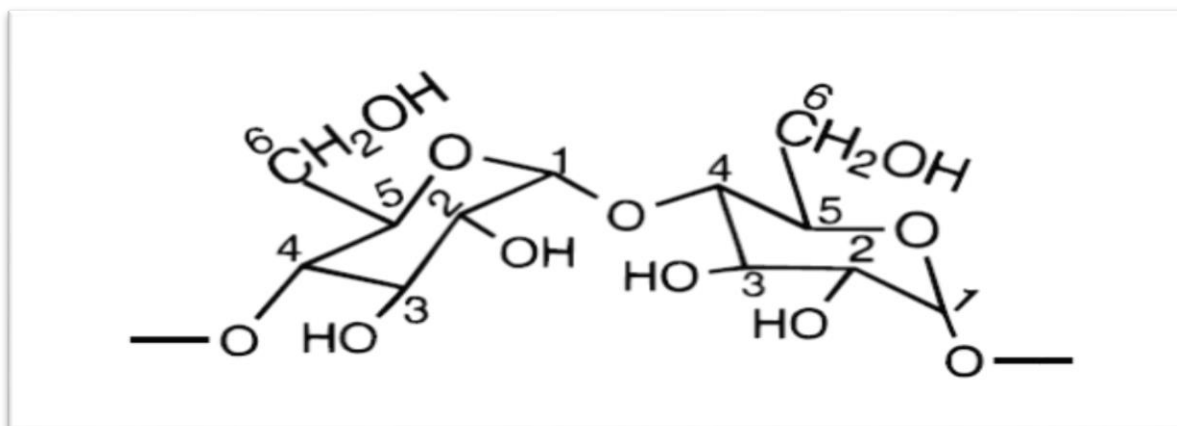
hydroxypropyle (-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O), méthyle (-CH<sub>3</sub>) et carboxyméthyle (-CH<sub>2</sub>COOH) présentent des performances et des coûts différents par rapport à la forme non modifiée. Ces altérations chimiques se traduisent par des masses molaires moyennes qui sont en corrélation avec le degré moyen de substitution (DS), indiquant la quantité moyenne d'hydroxyles d'unités glucopyranose qui ont été remplacées [22]. (Tableau III.2).

**Tableau III.2:** Caractéristiques des cyclodextrines modifiées [23].

<b>Cyclodextrine</b>	<b>D.S.</b>	<b>Masse moléculaire</b>	<b>Solubilité aqueuse à 25°C (g/100 ml)</b>
<b>Dimeβ</b>	2	1331	57
<b>Trimeβ</b>	3	1429	31
<b>Rameβ</b>	1.8	1312	>50
<b>Crysméβ</b>	0.57	1191	22
<b>HP-β-CD</b>	0.65	1400	>60
<b>SBE-β-CD</b>	0.9	2163	>50
<b>HP-γ-CD</b>	0.6	1576	>50

### III.2.2 Difficultés des modifications

Le défi de modifier les CD est associé à l'existence d'une multitude de facteurs. La présence de groupements hydroxyles et leur positionnement dans la cavité est indéniable. Il est difficile [24] d'apporter des modifications sélectives en raison de la concurrence entre les positions 2, 3 et 6 de chaque unité de glucose, comme illustré à la figure II.4. Ceci est dû à la présence du réactif qui rend difficile la modification ciblée de ces positions. De plus, il y a une cavité qui affecte le processus. Il est possible qu'une interférence se produise en raison de la formation d'un complexe entre le réactif et d'autres substances, le faisant agir dans un endroit imprévu.



**Figure III.4:** Des unités glucose formant le cycle des CD.

Les CD sont un support difficile et coûteux à modifier de manière sélective. Typiquement, les produits commerciaux consistent en des mélanges contenant divers dérivés qui ne sont pas identiques. Le positionnement des substituants sur le cycle affecte non seulement la quantité totale mais a également un impact sur leur influence globale. Comme nous le verrons dans le deuxième paragraphe, l'utilisation de bêta-cyclodextrines méthylées sera explorée. Le terme « sulfobutylé » fait référence à des dérivés chimiques qui possèdent des propriétés de complexation du fait de leurs groupements sulfobutyle. Le phénomène de reconnaissance chirale est caractérisé par les manières uniques dont différentes molécules interagissent les unes avec les autres [25-27]. Ces interactions sont distinctes et diverses, entraînant des résultats et des conséquences très variables pour les molécules impliquées. L'utilisation d'une approche plus raffinée qui évite une réplication excessive est préférée.

### III.3 La Molécule Hôte : $\beta$ -cyclodextrine méthylé (RM- $\beta$ CD)

#### III.3.1 Généralité sur le RM- $\beta$ CD

Le remplacement des groupes hydroxyle par des groupes méthyle s'est avéré être une amélioration bénéfique. La solubilité de la b-CD native est significativement affectée. Ce niveau de solubilité connaît une augmentation jusqu'à un certain point. Le nombre de groupes Méthyle présents dans la substance [28] diminue progressivement à l'approche de la fin, avec environ treize ou quatorze groupes méthyle présents au début.

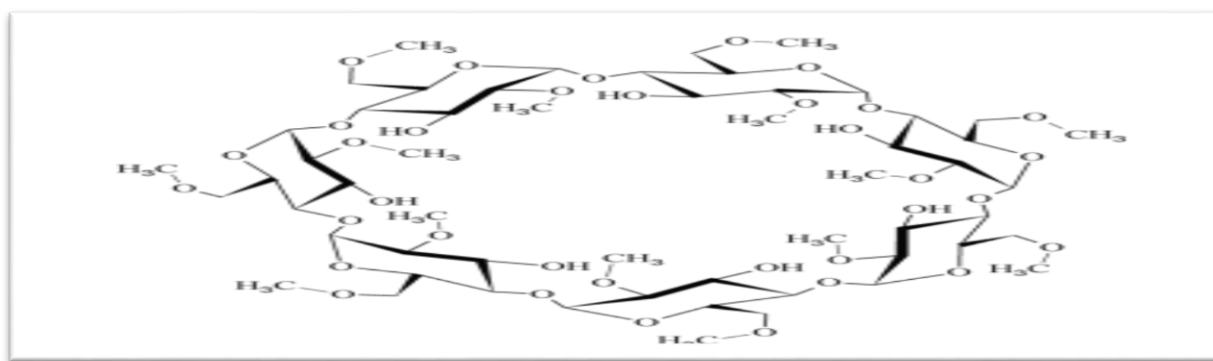
Les dérivés peuvent être attribués à l'approche de la méthylation complète, comme indiqué par la référence [28]. Les cyclodextrines les plus fréquemment employées sont celles de la variété diméthyl-b, en abrégé M-b-CD.

En plus de cette grande solubilité dans l'eau (supérieure à 500 g/L), les RM- $\beta$ CD possèdent une forte capacité de complexation pour un grand nombre de composés peu solubles dans l'eau [28].

### III.3.2 Méthode de modification

Par méthylation des groupes hydroxyle sur  $\beta$ -CD, des produits présentant une large gamme de degrés et de modèles de substitution peuvent être obtenus en fonction du mode de préparation [29]. Le degré de substitution (DS) donne le nombre moyen de substituants dans une molécule CD. (Généralement déterminé par résonance magnétique nucléaire, RMN), tandis que le motif donne la position des substituants.

La figure III.5 montre la formule chimique de la  $\beta$ -CD méthylyé ayant des groupes méthyle sur les atomes de carbone C-2 et C-6 de chacun unité glucopyranose (DS 14) En plus aux RM- $\beta$ CD divers isomères contenant des unités 2,6-, 2,3- et 3,6-diméthyl glucopyranose dans divers rapports ainsi que, dans une moindre mesure [30].

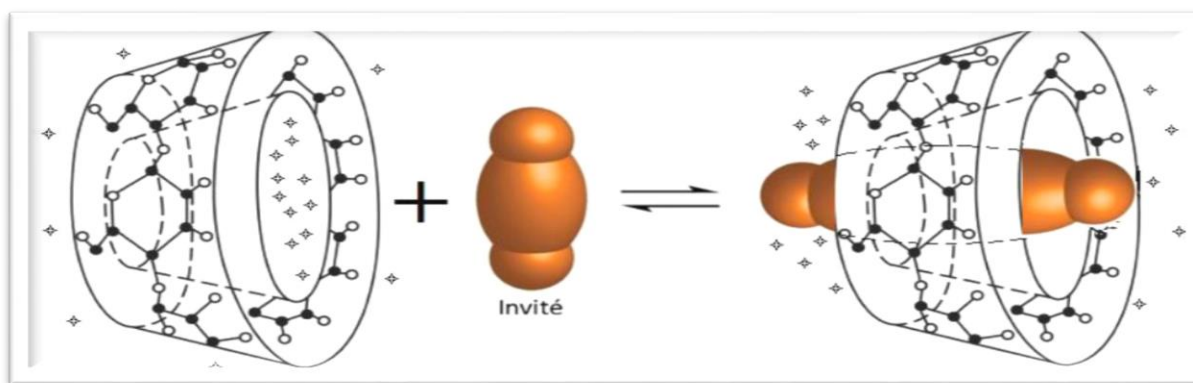


**Figure III.4 :** La Structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine méthylyé [31].

### III.4 Le Phénomène d'inclusion

Les CD ont la capacité de fonctionner comme des molécules "abris", présentant la capacité de Permettre aux molécules de pénétrer dans leur espace interne de manière réversible, facilitant ainsi leur passage. Les complexes d'inclusion sont formés par une variété d'interactions, y compris les interactions substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant.

Ces interactions contribuent finalement à l'établissement de l'état thermodynamique le plus stable. Au sein de la cavité apolaire du CD, les molécules d'eau occupent une position énergétiquement défavorable en raison de la nature polaire/apolaire des interactions impliquées. Par conséquent, il est possible de la remplacer sans effort par une "molécule invitée" appropriée qui est moins L'eau est moins polaire que les substances polaires.



**Schéma III.2** : La formation d'un complexe d'inclusion Entre une molécule Hôte et une molécule Invitée [32].

### III.4.1 Thermodynamique de la complexation

Du point de vue thermodynamique, il devient clair que ces molécules d'eau peuvent être remplacées de manière pratique par une "molécule invitée" appropriée qui est moins polaire que l'eau [33]. Il en résulte que lorsque ces molécules d'eau sont exclues de la cavité hydrophobe, il y a une diminution de l'enthalpie ( $\Delta H < 0$ ) [12], ce qui est énergétiquement avantageux. De plus, il y a aussi une augmentation de l'entropie ( $\Delta S > 0$ ), ajoutant encore à la faveur de ce processus.

### III.4.2 Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion

Généralement, le processus de caractérisation d'un complexe d'inclusion est complété par deux approches qui se chevauchent ou se complètent souvent. Les revues scientifiques consacrées à ce domaine particulier en fournissent des preuves claires [34]. Il existe deux méthodes principales pour aborder ce sujet de manière expérimentale.

La première méthode implique une série de techniques, telles que la détermination de la stœchiométrie du complexe, son analyse par calorimétrie différentielle (DSC) et thermogravimétrie (TG), et la réalisation de différentes analyses spectrales, notamment UV, RMN, IR et diffraction des rayons.

La deuxième méthode est théorique et utilise des techniques de modélisation moléculaire centrées sur la mécanique classique, notamment la mécanique moléculaire. L'objectif est de discerner les facteurs énergétiques et thermodynamiques responsables de la stabilité du complexe, ainsi que les liens physiques formés entre l'hôte et l'invité, les changements conformationnels de ces molécules et les analyses spectrales. Ceci est réalisé

grâce à une combinaison de diverses méthodes, notamment la dynamique moléculaire, la mécanique quantique telle que Hartree-Fock et DFT, et des approches hybrides. Il est à noter que les résultats expérimentaux correspondent de manière significative aux résultats informatiques rapportés dans les sources [35-36].

### III.4.3 Conséquences de la complexation

Diverses modifications peuvent être apportées aux caractéristiques physico-chimiques des molécules invitées une fois qu'elles ont été incluses dans la cavité des CD. Ces altérations englobent une gamme de modifications [37-38] :

- L'altération de la solubilité dans l'eau ;
- Modification du niveau de luminosité émise par une substance fluorescente.
- Le processus de modification des caractéristiques spectrales est connu sous le nom de modification des propriétés spectrales.
- La réactivité chimique de la molécule subit une transformation.
- Concernant les substances volatiles, l'objectif est de minimiser la diffusion et la volatilité.
- L'altération des propriétés qui présentent la chiralité.
- Modifications des caractéristiques biologiques inhérentes, telles que la propension à l'hémolyse.
- L'utilisation de la capacité des molécules hôtes à inclure d'autres molécules et leur compatibilité avec les systèmes biologiques a entraîné une vague de progrès scientifiques et industriels, avec une gamme d'applications.

### III.5 Analyse théorique des interactions au sein d'un complexe d'inclusion

Ces derniers temps, des progrès notables ont été réalisés dans le domaine de la technologie informatique, notamment en termes de capacités de mémoire plus importantes, de calculs scientifiques et d'infographie. Ces développements ont enrichi le domaine de la chimie avec des outils informatiques spécialisés permettant la représentation de molécules complexes. Par conséquent, un nouvel outil est apparu qui permet aux chimistes de mieux comprendre les problèmes qui se posent dans ce domaine.

La modélisation moléculaire est une méthode utilisée pour résoudre les problèmes liés à la configuration des molécules et à leur réactivité chimique [39]. Cela ne représente pas seulement les molécules, mais cela va au-delà. Non seulement les individus peuvent travailler avec des modèles de structures en deux ou trois dimensions en les manipulant, mais ils peuvent également explorer leurs propriétés et leurs réactions chimiques.



Les techniques ont le potentiel d'être exécutées de manière simple et efficace, ou, à l'inverse, incroyablement complexes et exigeant plusieurs centaines d'heures de travail. De plus, ces techniques intègrent fréquemment des moyens de communication visuelle remarquablement avancés, qui facilitent considérablement le traitement de grandes quantités d'informations. Le concept de transformation de données numériques en représentations graphiques facilement compréhensibles devient de plus en plus populaire. Comme mentionné dans la source [40], Cela implique de présenter les nombres dans un format visuel simple à interpréter et à comprendre.

Grâce à l'application de calculs théoriques, il devient possible de discerner et d'établir. L'analyse de la molécule étudiée nécessite une évaluation de ses caractéristiques physico-chimiques. La modélisation moléculaire est un domaine qui s'efforce d'anticiper la configuration et la réactivité de molécules individuelles ou de groupes de molécules.

Il existe trois classifications distinctes de méthodes de modélisation moléculaire, comme indiqué dans la source [41] :

- La mécanique moléculaire
- La mécanique moléculaire
- La dynamique moléculaire

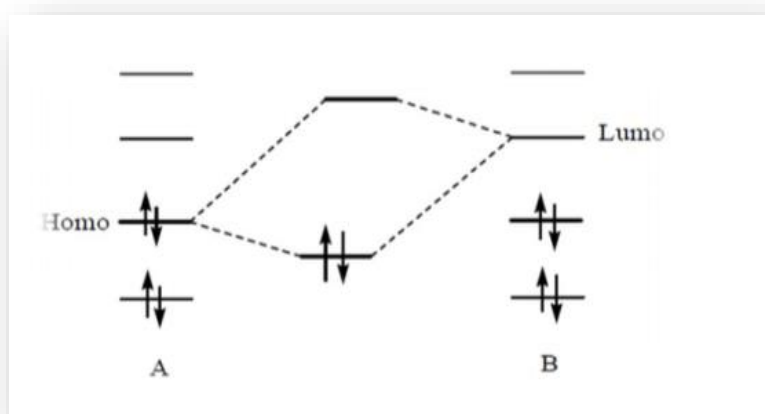
Le fondement de la chimie quantique réside dans les postulats et les équations qui régissent ses principes. Grâce à la résolution de ces équations, il devient possible de comprendre des phénomènes qui seraient autrement difficiles à explorer expérimentalement. Parmi les principes fondamentaux de la mécanique quantique, la résolution de l'équation de Schrödinger [42]. La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) a pris de l'importance ces derniers temps, la méthode connue sous le nom de « Density Functional Theory » est devenue une approche très utilisée pour déterminer la configuration électronique et prévoir les caractéristiques physico-chimiques des atomes, des molécules et même des solides [43 44]. C'est à l'heure actuelle la seule méthode permettant d'analyser de tels systèmes chimiques à grande taille, tout en considérant de manière satisfaisante les impacts de la corrélation électronique.

En informatique quantique, on identifie généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Une méthode dérivée du cadre Hartree-Fock (HF) qui vise à déterminer les propriétés électroniques des systèmes moléculaires à  $n$  électrons, nécessitant la connaissance de la fonction d'onde multi-électronique  $\Psi(1, 2, \dots, n)$ .
- Les méthodes relevant de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) qui reposent sur diverses approximations. La dernière méthode, qui intègre de manière très efficace la corrélation électronique, a évolué pour devenir une approche chimique.

### II.5.1 Les orbitales frontières: HOMO-LUMO

En 1952, K. Fukui a fait une découverte importante concernant la corrélation qui existe entre la densité des électrons. La détermination de la réactivité chimique est fortement influencée par l'implication des orbitales moléculaires frontières. En 1970, sa curiosité a été piquée par l'avancement des réactions chimiques. Pendant ce temps, il a commencé à conceptualiser l'importance et l'implication de la transformation des orbitales frontières. La transformation des orbitales frontières peut être représentée par des diagrammes qui illustrent leurs changements. Selon les découvertes de Fukui, les orbitales initiales engagées dans une interaction chimique consistent en l'orbite la plus récemment remplie connue sous le nom d'HOMO et la première orbitale vacante connue sous le nom de LUMO. Par conséquent, l'orbitale HOMO reflète la nature de la molécule en tant que donneur d'électrons (nucléophile), tandis que l'orbitale LUMO reflète son caractère d'accepteur d'électrons (électrophile) [45].



**Figure III.5:** Les orbitales frontières HOMO-LUMO.

### III.5.2 Les Descripteurs de Réactivité Globale

L'utilisation de la minimisation de l'énergie, qui repose sur la théorie fonctionnelle de la densité, implique l'application de la méthode du multiplicateur de Lagrange. Cette méthode implique la dérivation du potentiel chimique électronique, représenté par le symbole  $\mu$ , à travers le calcul de la dérivée partielle de l'énergie ( $E$ ) par rapport au nombre d'électrons ( $n$ ). Au cours de ce processus, le potentiel externe  $v(r)$  est maintenu constant, ce qui peut être compris comme l'inverse de l'électronégativité.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{III.1})$$

$$\mu = -\chi \quad (\text{III.2})$$

$\mu$  : Les concepts de potentiel chimique électronique

$\chi$  : l'électronégativité

En 1983, Parr et Pearson ont introduit une expansion quantitative de la théorie HSAB. Cette expansion est connue sous le nom de dureté absolue indiquée par  $\eta$ , et elle caractérise la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons  $n$  pour un atome ou une molécule neutre ou chargé.

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{III.3})$$

S: se définit comme l'inverse de la dureté  $\eta$ .

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.4})$$

On a aussi

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.5}) \text{ [46]}$$

$\omega$  : L'indice d'électrophilicité.

### III.5.3 L'Analyse des Orbitales NBO

Le concept fondamental derrière la méthode NBO est de présenter une partition de la densité. Pour représenter la configuration électronique d'une molécule dans un diagramme de style Lewis [47], l'électronique d'un système moléculaire est utilisée. Cette approche consiste à illustrer la distribution de la densité électronique à la fois au niveau et entre les atomes. Plus précisément, le diagramme comprend des doublets de noyau (CR), des doublets non liés (LP) et des doublets de liaison (BD). Les doublets de liaison résultent du partage mutuel de deux électrons dans des orbitales hybrides entre deux atomes.

Avec le développement du NBO, il devient possible de calculer l'énergie d'une fonction selon l'approche  $E_{\text{Lewis}}$ . La variation entre  $E$  et  $E_{\text{Lewis}}$  permet d'évaluer le calibre du diagramme de Lewis. Afin d'examiner les interactions donneur-accepteur, une analyse perturbative de second ordre connue sous le nom d'analyse perturbative est réalisée. Cette analyse implique les NBO de type Lewis occupés ou bien donneurs et les NBO non-Lewis inoccupés ou accepteurs [48]. Le but de cette analyse est de refléter la nature de l'interaction donneur-accepteur et de mesurer la quantité de transfert d'énergie générée par la combinaison d'un NBO occupé  $i$  donneur et d'un NBO vacant  $j$  (accepteur).

Il existe une relation entre l'énergie de stabilisation qui est associée à la délocalisation de  $i$  vers  $j$ , l'estimation peut être dérivée en utilisant l'équation suivante [49].

$$E^2 = q_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{III. 6})$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneuse

$F(i, j)$  est l'opérateur de Fock

$\epsilon_i, \epsilon_j$  Sont les énergies des orbitales NBO [50].

### III.5.4 L'analyse de populations de Mulliken

Mulliken introduit une technique pour diviser la population électronique en 1955. La méthode de calcul de la charge portée par un atome dans un système chimique, basée sur les orbitales moléculaires, est largement utilisée malgré sa simplicité numérique. Cette dernière connue sous le nom de charge de Mulliken, attribue une valeur numérique,  $q_i$ , à chaque atome  $i$  du système à l'aide d'une formule spécifique.

$$q_i = Z_i \left[ \sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{v \neq \mu} (DS)_{\mu v} \right] \quad (\text{III. 7})$$

Où :

*S*: est la matrice de recouvrement.

*D*: la matrice de densité.

$\mu$ : désigne une fonction de base quelconque (la somme des fonctions  $\mu$  *i* correspond à la base décrivant l'atome *i*).

Quelle que soit la méthode employée, l'analyse donne systématiquement des résultats comparables. Lors de l'examen des inconvénients de cette méthode, il est important de noter plusieurs facteurs clés. Premièrement, la méthode repose fortement sur la base choisie pour décrire les orbitales atomiques. On peut citer aussi que: si la taille de la base augmente, la fiabilité et la précision de l'approche diminuent. De plus, la distribution des électrons dans les orbitales moléculaires est soumise à des décisions arbitraires, ce qui affecte davantage la fiabilité de la méthode. Enfin, les composés qui présentent des liaisons ioniques présentent des défis supplémentaires pour la précision de cette méthode.

### III.5.5 L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA)

C'est une technique quantitative exceptionnellement puissante. Les différents types d'interactions du système [51] peuvent être décrits à l'aide d'une méthode initialement développée par Kitaura et Morokuma, puis développée par Ziegler et Rauk [52-53]. Cette méthode consiste à analyser et décomposer les interactions qui forment une liaison chimique entre les fragments d'un système.

Le concept de molécule est une unité fondamentale dans le domaine de l'EDA. Lors de l'examen de l'énergie de liaison totale  $\Delta E_{\text{liaison}}$  dans ce cadre, elle est décomposée en quatre composantes distinctes. Ces composants comprennent l'énergie électrostatique  $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ , l'énergie cinétique  $\Delta E_{\text{kinetic}}$  et l'énergie de Coulomb.

L'énergie d'interaction électrostatique  $\Delta E_{\text{coulomb}}$  et l'énergie associée à la dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ).

$$\Delta E_{\text{bonding}} = \Delta E_{\text{elct}} + \Delta E_{\text{kinetic}} + \Delta E_{\text{coulomb}} + \Delta E_{\text{dispersion}} \quad (\text{III. 8})$$

- $\Delta E_{\text{elct}}$  : définie comme l'énergie d'interaction.

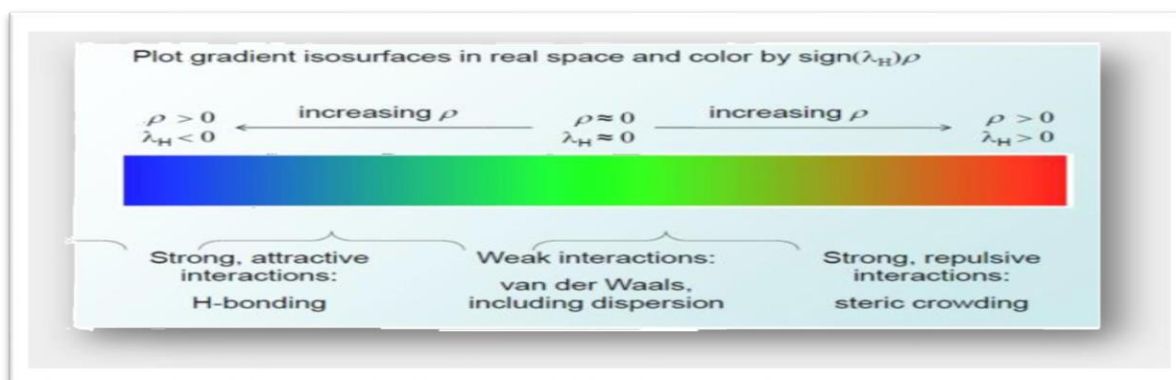
- $\Delta E_{kinetic}$  : c'est le terme d'énergie cinétique
- $\Delta E_{coulomb}$  : combinaison entre les énergies stérique et orbitalaire
- $\Delta E_{dispersion}$  : est le terme de dispersion provenant de la correction de Grimme.

### III.5.6 L'analyse topologique de la densité électronique (QTAIM)

La théorie quantique des atomes dans les molécules développées par Richard Bader [54] QTAIM est un modèle chimique quantique qui caractérise la liaison chimique d'un système donné. Ce modèle utilise une méthodologie topologique pour analyser la densité de charge et ses dérivées ( $\nabla\rho$ ,  $\nabla^2\rho$ ). Pour mieux comprendre la relation du processus de liaison, une analyse topologique approfondie a été menée, permettant un examen complet des fonctions impliquées. Les ondes correspondantes ont été produites selon la même approche théorique. Les attributs du point de liaison crucial (CBP) ont été déterminés en examinant la densité électronique ( $\rho$ ) et son laplacien ( $\nabla^2\rho$ ), la densité d'énergie globale des électrons ( $H$ ), la densité d'énergie potentielle des électrons ( $V$ ), et l'énergie cinétique du lagrangien ( $G$ ).

### III.5.7 Visualisation des interactions non covalentes

L'analyse menée par le NCI repose principalement sur la représentation visuelle, permettant à l'observateur de comprendre facilement les interactions grâce à l'utilisation d'un schéma de couleurs cohérent, quel que soit le code utilisé. Par conséquent, les liaisons hydrogène sont représentées en bleu, les liaisons de répulsion stérique en rouge et les liaisons de Van der Waals en vert, comme illustré à la (**Figure III.8**). Interactions stabilisatrices classées de type I, représentées en bleu. Les interactions rouges représentent les interactions déstabilisantes de type II. Les interactions faibles, spécifiquement de type III, sont désignées par la couleur verte.



**Figure III.6 :** Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI [55].

### III.5.7 Les modèles de solvation

L'utilisation de la modélisation moléculaire permet de déterminer avec précision les propriétés des matériaux au niveau atomique. Cette méthode facilite également une compréhension plus complète de la relation entre la structure et la fonction de systèmes chimiques et biologiques complexes, qui peuvent parfois être difficiles à étudier par la seule expérimentation. Le solvant utilisé dans ces systèmes joue un rôle essentiel dans la structure, la stabilité et le potentiel de réactivité du bâtiment. Il est donc impératif de prendre en compte le solvant lors de l'analyse de ces structures moléculaires. Dans les études de modélisation au niveau moléculaire, il est impératif de décrire avec précision le solvant qui entoure les solutés.

En matière de modélisation, deux tactiques principales sont couramment utilisées pour représenter le solvant. Les méthodes utilisées pour représenter les solvants peuvent être classées en deux catégories : explicites et implicites. Les méthodes explicites représentent le solvant à un niveau microscopique, tandis que les méthodes implicites représentent les effets du solvant à un niveau macroscopique [56].

#### III.5.7.1 Les solvants explicites

Pour créer une cage de solvation, la molécule est entourée d'un amas de molécules de solvant. Ce processus consiste à ajouter une quantité de molécules de solvant équivalente à la densité du solvant à intervalles aléatoires.

On peut observer de nombreux avantages à utiliser cette technique particulière. L'un de ces avantages réside dans la capacité de la méthode à représenter à la fois le soluté et le solvant

de manière cohérente. De plus, la frontière entre ces deux composants est établie naturellement à l'aide des rayons de van der Waals des atomes présents dans le système.

### **III.5.7.2 Les solvants implicites**

Une autre option consiste à considérer l'impact du solvant sur la molécule. Le terme « perturbation » fait référence à une perturbation ou une interruption d'un système ou d'un processus. Le solvant, quant à lui, est composé d'un groupe de molécules possédant différents degrés de polarité. Le terme « diélectrique » est utilisé pour décrire un type spécifique de milieu. Ce milieu est identifié par sa permittivité ou constante diélectrique, désignée par le symbole  $\epsilon$ . La réponse caractéristique d'un milieu à un champ électrique peut être mesurée par la constante  $\epsilon$ . La permittivité d'une substance est proportionnelle à sa polarité ; en d'autres termes, plus la



## Références

- [1] J. W. Steed and J. L. Atwood, Wiley VCH Weinheim, (2009).
- [2] A. Werner, Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie, (1893), 3: 267-330.
- [3] E. Fischer, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, (1894), 27: 2985-2993.
- [4] P. Ehrlich, Wiley New York, (1906).
- [5] C. J. Brown and A. C. Farthing, Nature, (1949), 164: 915-916.
- [6] H. Stetter and E. E. Roos, Chem Berich, (1955), 88: 1390-1395.
- [7] C. J. Pedersen, J Am Chem Soc, (1967), 89: 7017-7036.
- [8] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, Tetrahed Lett, (1969) , 34: 2885-2888.
- [9] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, Tetrahed Lett, (1969), 34: 2889-2892.
- [10] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson and G. M. Lein, J Am Chem Soc, (1979), 101: 6752-6754.
- [11] Zjetli J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, (1988). 3,211-215
- [12] Szejtli, J, *Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry*. Chem . Rev. (1998), 98, 1743-1753.
- [13] Eastburn et Tao, *Applications of modified cyclodextrins*. Biotechnol Adv (1994); 12(2), 325-39.
- [14] Saenger, W. Atwood, J. L., Davies, J. E. D. & MacNichol, D. *In Inclusion compounds*. Academic. Press, London. , (1984), 2, 231-259
- [15] T. Loftsson, D. Duchene, Int. J. Pharm , (1978),329(1-2), 1–11.
- [16] Frömring KH, Szejtli J. *Cyclodextrins in pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1994).
- [17] Armpach, D., *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (Hecht, S.M., ed.), Oxford University Press, New York, (1999), pp. 458
- [18] KH. Frömring, J. Szejtli, *Cyclodextrins in pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (1994).

- [19] K.B. Lipkowitz, Chem. Rev. (1998), 98, 1829.
- [20] M.Zhang, D. C.Rees, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 9, (1999) 1697.
- [21] M. Suzuki, Y. Sasaki, Chem. Pharm. Bull. 27, (1979) 609.
- [22] L.Szente, J. Szejtli, 36, (1999) 17.
- [23] D. Castagne, Thèse de Doctorat. Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques. Université de liège. (2009).
- [24] A. Khan, P. Forgo, K. Stine, V. D'Souza, Chem. Rev. 98, (1998) ,1977-1996.
- [25] V. Zia, R. Rajewski, V. Stella, Pharm. Res. 17, (2000), 936-941.
- [26] E. Francotte, L. Brandel, M. Jung, J. Chromatogr. (1997) A 792. 379-384.
- [27] A. Salvador, E. Varesio, M. Dreux, J.-L. Veuthey, Electrophoresis 20 ,(1999), 2670-2679.
- [28] L. Szente, J. Szejtli, Adv. Drug. Deliv. Rev. 36, (1999) ,17-28.
- [29] Jicsinszky L, Fenyvesi E, Hashimoto H, Ueno A. *Cyclodextrin derivatives. In Comprehensive supramolecular chemistry*; Szejtli J, Osa T, Eds. (1996). Vol. III. Oxford, UK: Elsevier, pp. 157–188.
- [30] Schmitt U, Ertan M, Holzgrabe U. *Chiral capillary electrophoresis: Facts and fiction on the reproducibility of resolution with randomly substituted cyclodextrins*. Electrophoresis, (2004), 25:2801–2807.
- [31] Fenyvesi É, Szemán J, Csabai K, Malanga M, Szente L. *Methyl-beta-cyclodextrins: the role of number and types of substituents in solubilizing power*. J Pharm Sci. (2014) May, 103(5):1443-52.
- [32] I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, J Am Chem Soc, (1979), 101: 1019-1026.
- [33] R.Yang, J-B. Chen, X-Y. Dai, R.Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B.Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, J Lin Carb Polymers, (2012), 89: 89.
- [34] A. Antony MuthuPrabhu., MadiFatiha., Nouar Leila., T. Anantha Raj.Inmaculada NavarroGonzález., Maria Jesu'sPeriago., Maria JosefaYa'ñez-Gasco.,HoracioPe'rez-Sánchez. J Solution Chem, (2018), 47:409–429
- [35] A. Antony MuthuPrabhu , MadiFatiha, B. Sivaraman , Maria JosefaYáñez-Gascón , Horacio Pérez-Sánchez., Journal of Molecular Liquids, (2018),268, 911-924.
- [36] El fakir, M. Dreux, J. Chromatogr. A, (1996).727, 71-82
- [37] K. Thomsson, N. Karlsson, G. Hansson, J. Chromatogr. A, (1999).854, 131-139.
- [38] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, and all, J. Chromatogr. A., (2004). 1023, 231-238.
- [39] G. Ohanessian, *Applications de la Chimie Quantique en Chimie-Cours*, École Polytechnique, Orsay, (2005).

- [40] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, (2004), 37-41.
- [41] E. Schrödinger, *Quantisierung als eigenwertproblem*. Annalen der physik (1926), 385, 437-490
- [42] B-Z. Sun, W-K. Chen, X. Wang, C-H. Lu, *A density functional theory study on the adsorption and dissociation of N<sub>2</sub>O on Cu<sub>2</sub>O (1 1 1) surface*. Appl. Surf. Sci. (2007), 253, 7501-7505.
- [43] J. A. Pople, and A. S. Gerald *Approximate self-consistent molecular orbital theory. II. Calculations with complete neglect of differential overlap*. The Journal of Chemical Physics, (1965),43 S136-S151.
- [45] Y. Zhang, P. Liu, Y. Li, R. Zhan, Z.Huang, H. Lin, *Study on fluorescence spectroscopy of PAHs with different molecular structures using laser-induced fluorescence (LIF) measurement and TD-DFT calculation*, j.saa. (2020) ,224 ,117450.
- [46] A.E. Reed, L.A. Curtiss, et F. Weinhold, Chem Rev, 1988, 88: 899–926.
- [47] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Chem. Acc, 2008, 120, 215
- [48] M. MERCY, Thèse, Université de Toulouse, (2010).
- [49] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, J. Am. (2000).Chem. Soc, (2000). 122, 11154.
- [50] T. Ziegler, A. Rauk, Theor. Chem. Acta., (1977),46, 1-10.
- [51] M.von Hopffgarten, Frenking, G. Comput. Mol, Sci.2, (2012). 43-62
- [52] K.K. Chacko, W.Saenger, J. Am. Chem. Soc, (1981).103, 1708.
- [53] R. Pollet, Méthodes de la Chimie Quantique, Cours de Master de Chimie–2 èmeannée, Université Paris-Sud 11 et ENS Cachan, (2006).
- [54] R. W. F. Bader, Atoms in Molecules. A Quantum Theory; Clarendon: Oxford, U.K., 1–438, (1990).
- [55] R. Erin Johnson et al, J. Am. Chem. Soc., (2010),132,6498–6506.
- [56] S. Belarouci, *Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes*, (2019).

## **Chapitre IV: Résultats et discussion**

---

## V.1 Introduction

Ces derniers temps, les méthodes de chimie quantique ont été de plus en plus utilisées comme ressource utile pour comprendre les caractéristiques des interactions au sein des systèmes supramoléculaires. Ces interactions revêtent une importance significative dans la détermination des propriétés des molécules.

Dans le domaine de la chimie théorique, un objectif crucial est de développer une compréhension globale des interactions intermoléculaires non covalentes. Divers facteurs contribuent à la mesure de ces interactions dans les systèmes supramoléculaires [1].

Le complexe à l'étude a été synthétisé au laboratoire par un groupe de chercheurs dont Elisabetta Damiani [2] où l'identification de la structure géométrique qui porte sur la préparation et la caractérisation du radical nitroxyde indolinonique avec la  $\beta$ -Cyclodextrine Méthylé a confirmé la formation d'un complexe d'inclusion avec une stoechiométrie 1 :1, les résultats expérimentaux, bien qu'informatifs, sont insuffisants pour élucider l'origine de cette complexation. Plus précisément, ils ne parviennent pas à fournir un aperçu du type d'interactions réciproques qui contribuent à la formation de ces complexes.

Les principaux objectifs de cette thèse consistent à examiner la réactivité du 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et son complexation avec RM- $\beta$ -CD. De plus, cette étude vise dans le but de déterminer la nature des interactions entre l'hôte et l'invité.

Les propriétés électroniques telles que les énergies d'orbitales moléculaires occupées (HOMO) et les orbitales moléculaires non occupées (LUMO), le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) ont été déterminés. D'autre part, l'analyse des atomes dans les molécules (AIM), l'analyse de la décomposition énergétique (EDA) et les interactions non covalentes (NCI) [5] ont été appliquées pour comprendre la nature des interactions intermoléculaires non covalentes entre le radical nitroxyde indolinonique et RM- $\beta$ -CD.

## IV.2 Construction et optimisation des molécules de départ

L'optimisation géométrique du 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et de son radical a été réalisée respectivement par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et B3LYP-D3/6-31G(d), puis vérifiée par un calcul de fréquence pour confirmer que la structure obtenue représente un minimum global.

La version avec formalisme d'équation intégrale (IEF) du modèle continuum polarisable (PCM) a été appliquée pour prendre en compte les effets du solvant (eau,  $\epsilon = 78,5$ ). La modélisation moléculaire du complexe d'inclusion radical nitroxyde indolinonique @RM-b-CD de 1:1, la stoechiométrie a été réalisée de la manière suivante :

**Premièrement:** en construisant les structures tridimensionnelles des deux composés, le radical nitroxyde indolinonique et RM- $\beta$ -CD, et en les optimisant par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et wB97-xD/6-31G(d) ; le radical nitroxyde est obtenu en retirant un atome d'hydrogène de l'OH de la molécule parente, et RM-b-CD a été construit en remplaçant les atomes d'hydrogène de tous les groupes hydroxyles de la b-CD native par un groupe méthyle.

**Ensuite,** la structure tridimensionnelle du complexe d'inclusion du radical nitroxyde indolinonique@RM-b-CD a été construite en plaçant la structure 3D optimisée du radical nitroxyde indolinonique au centre de la structure optimisée 3D de RM-b-CD, selon les deux modèles C1 et C2 représentés sur la structure du complexe d'inclusion, qui a été optimisée successivement par B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et wB97-xD/6-31G(d). Les systèmes moléculaires considérés ici ont un grand nombre de degrés de liberté géométrique et peuvent présenter une surface d'énergie potentielle (PES) avec plusieurs minimas. Cependant, l'algorithme Gaussian est capable de prendre en compte tous ces minimas locaux et de fournir les minimas globaux. Dans cette étude, des calculs de fréquence au même niveau de théorie que l'optimisation géométrique ont été réalisés pour confirmer la nature des points stationnaires (Schéma 1).

**Enfin,** les structures optimisées en 3D des modèles C1 et C2 générées à partir de l'optimisation géométrique dans le vide ont été utilisées comme fichiers d'entrée pour calculer l'analyse EDA, NBO, MEP et NCI.

## RM- $\beta$ -CD

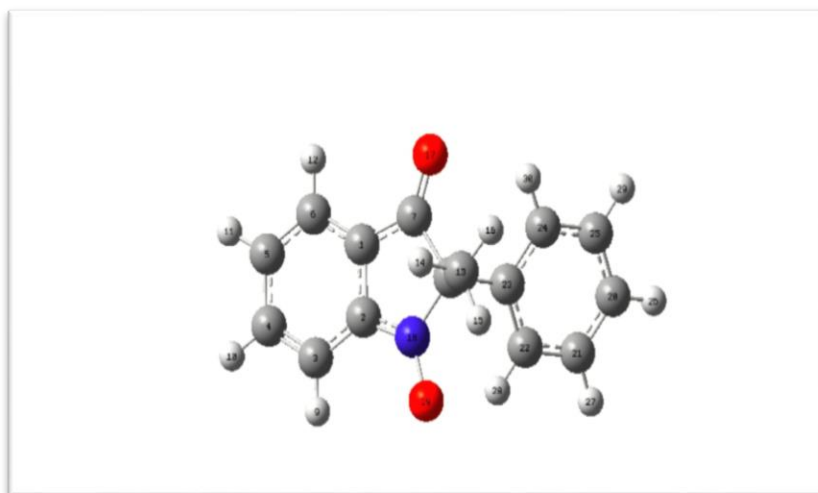
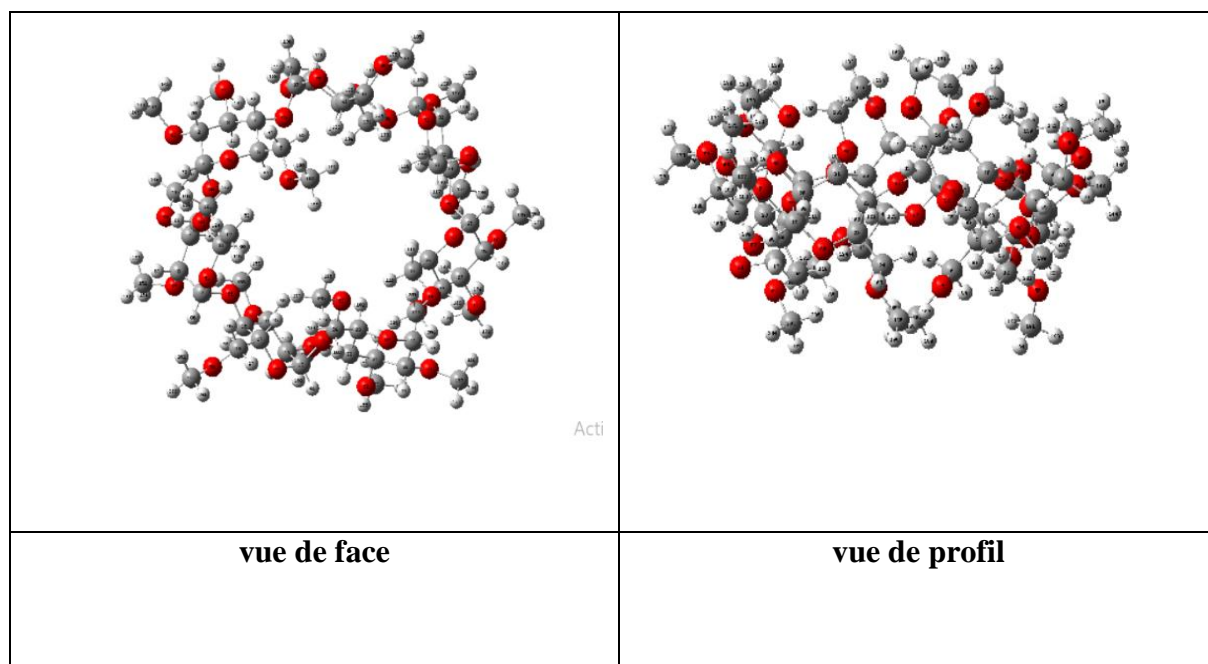
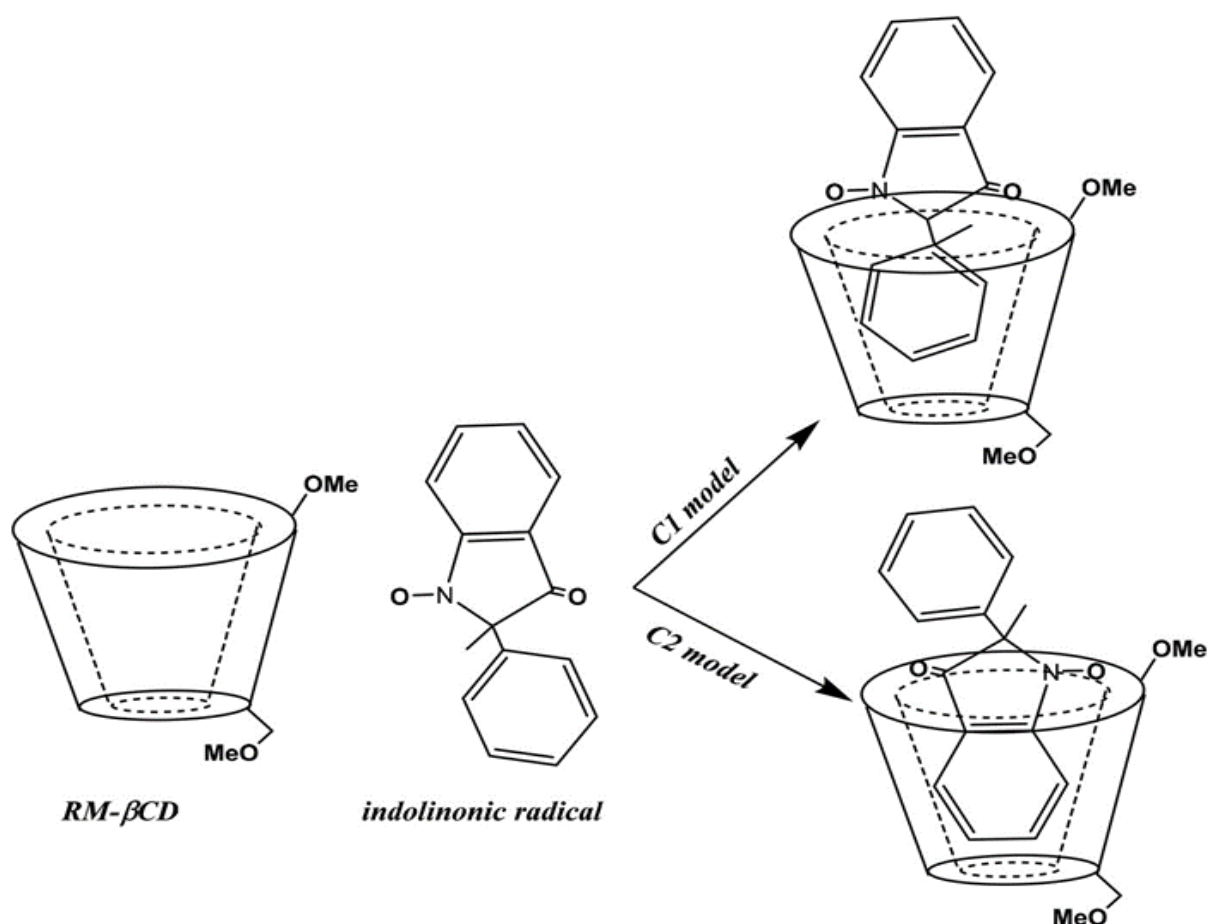


Figure IV.1 : Structures moléculaires et numérotation atomique pour radical nitroxyde indolinonique et RM-b-CD



**Schéma IV.1:** Orientations adoptées dans le processus de l'inclusion du radical nitroxyde indolinique@RM-b-CD selon les deux modèles C1 et C2.

Tous les calculs et analyses graphiques ont été effectués sur gaussian09, [7] Multiwfn, [8] VMD, [9] et le logiciel ADF. [10] L'analyse NCI-RDG a été réalisée à l'aide du programme Multiwfn avec des grilles de plus grande taille.

La visualisation des isosurfaces de gradient dans l'espace réel a été réalisée à l'aide du programme VMD. Les codes de couleur bleu, vert et rouge sont utilisés pour représenter la liaison H stabilisante, Van der Waals faible et interactions stériques déstabilisantes dans les isosurfaces NCI.



## Résultats et discussions

Afin d'analyser l'interaction entre l'hôte et l'invité au sein des géométries optimisées, nous avons évalué diverses énergies, telles que les énergies de complexation, d'interaction et de déformation, grâce à l'application des équations suivantes :

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe d'inclusion}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}}) \dots\dots\dots (IV.1)$$

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe d'inclusion}} - E[H]_{sp}^{opt} - E[\text{invitée}]_{sp}^{opt} \dots\dots\dots (IV.2)$$

Où ;  $E_{\text{complexe d'inclusion}}$ ,  $E_{\text{hôte}}$ ,  $E_{\text{invité}}$  Correspondent à l'énergie du complexe optimisé, aux énergies optimisées de l'hôte (RM- $\beta$ -CD) et de l'invitée (radical nitroxyde indolinonique) avant la formation du complexe.

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule Invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre L'énergie de l'hôte ou de l'invitée dans le complexe et son énergie d'optimisation libre

$$E_{\text{déformation}} (\text{invitée}) = E[\text{invitée}]_{sp}^{opt} - E[\text{invitée}]_{opt} \dots\dots\dots (IV.3)$$

$$E_{\text{déformation}} (\text{hôte}) = E[H]_{sp}^{opt} - E[H]_{opt} \dots\dots\dots (IV4)$$

Où ;  $E_{\text{déformation}} (\text{invité})$  représente l'énergie de déformation de l'invité,  $E[\text{invitée}]_{sp}^{opt}$  est L'énergie de l'invitée dans le complexe. Tandis que  $E[H]_{opt}$  est l'énergie de l'invitée optimisé.

### IV. 3 Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT

#### IV.3.1 Profil énergétique du complexe d'inclusion

La stabilité peut être évaluée par de nombreux moyens, notamment les énergies de complexation, de déformation et d'interaction. Les calculs ont été effectués pour le complexe radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ -CD dans les modèles C1 et C2 dans le vide. Les résultats de ces calculs sont résumés comme suit :

Les résultats des calculs M06-2X / 6-31G (d) et pour  $\omega$ B97X-D /6-31G (d), B3LYP-D3/6-31G(d) résumés dans le tableau IV.1 se concentrent sur  $\Delta E_{\text{complexation}}$ ,  $\Delta E_{\text{interaction}}$ ,  $E_{\text{DEF}}$

(Invité),  $E_{DEF}$  (Hôte). Tous ces paramètres sont très importants pour la détermination de la stabilité du complexe d'inclusion radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ -CD.

D'après ce tableau, nous avons constatés, que toutes les valeurs des énergies obtenues avec les différentes fonctionnelles sont négatives, cela qui indique que l'inclusion du radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable et par conséquent, RM- $\beta$ -CD peut former des complexes d'inclusion stables avec l'invité.

Les énergies de complexation dans le vide ont été trouvées égales à -43.61 kcal/mol pour le modèle C1 et -45.11 kcal/mol pour le modèle C2 avec le calcul M06-2X / 6-31G (d) et pour  $\omega$ B97X-D / 6-31G (d), elles sont de -57.59 et -57.89 kcal / mol pour les modèles C1 et C2; ensuite pour B3LYP-D3/6-31G(d), elles sont -56.26 et -57.17 kcal/ mol pour les modèles C1 et C2, correspondant à une différence entre les trois modèles égale à 1,495 et 1,118 et 0,913 kcal/mol pour les calculs M06-2X/6-31G (d) et  $\omega$ B97X-D/6-31G (d), B3LYP-D3/6-31G(d) respectivement. Les valeurs des énergies de complexation et d'interaction dépendent de la méthode de calcul.

Cependant l'ordre est similaire dans les complexes EB3LYP-D3 >  $\omega$ B97X-D > EM06-2X >. Généralement, le complexe avec une énergie de complexation plus négative est considéré comme le plus favorable, C'est-à-dire il s'agit du modèle C2.

De plus, la déformation des molécules hôtes et invitées est un facteur important lors de la formation et la stabilité de ces complexes. Les énergies de déformation calculées, reportées dans le tableaux 1 indique que la déformation de l'hôte est supérieure à celle de l'invité dans les trois modèles dans le vide. Ce qui est dû à la flexibilité spécifique des CD pour insérer des invités à l'intérieur ; cette déformation semble être l'un des facteurs déterminants menant à la formation de complexes d'inclusion.

L'énergie d'interaction est un paramètre important mesurant la stabilité du complexe d'inclusion puisqu'elle compense la perte en énergie lors de la déformation de la molécule, à partir de tableau il s'avère que l'énergie d'interaction est plus négative pour le modèle C1 dans le vide pour les trois méthodes de calculs.

#### IV.3.2 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO

Dans le domaine de la chimie quantique, l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) et son homologue, l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO), jouent un rôle essentiel. Plus précisément, Un aspect crucial qui définit à la fois la stabilité cinétique et la réactivité chimique d'une molécule est la disparité entre les énergies des orbitales frontières, connue sous le nom de  $\Delta E$  (HOMO-LUMO). Lorsqu'une molécule a une différence d'énergie

Relativement faible entre son orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et son orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO), connue sous le nom de  $\Delta E$  (HOMO-LUMO), elle est considérée comme polarisable et donc plus encline à la réactivité chimique. Ces molécules sont classées comme « molles » en raison de leur moindre stabilité cinétique. À l'inverse, un écart énergétique plus grand  $\Delta E$ (HOMO-LUMO) est considéré comme un indicateur d'une plus grande stabilité d'une molécule.

Les résultats des énergies HOMO, LUMO et les descripteurs globaux obtenus par les fonctionnelles B3LYP-D3, M06-2X et WB97x-D en utilisant les bases 6-31G dans le vide des deux complexes C1 et C2 sont rassemblées dans le tableau IV.1.

La diminution de l'écart énergétique  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  dans chaque complexe explique qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire étudié. Les tracés des HOMOs montrent que l'HOMO est localisé sur le cycle indolinonique ainsi que sur le OH et CH du cycle phénylique. La distribution du LUMO est également localisée sur le cycle indolinonique et CH<sub>3</sub>, sans contribution du OH. Ces régions peuvent être d'intérêt pour les réactions moléculaires avec des nucléophiles.

Par conséquent, les molécules avec un écart orbital moléculaire frontal plus faible sont plus polarisées. Dans ce cas, un degré significatif de transfert de charge intermoléculaire entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons peut se produire. Selon les résultats dans le Tableau IV.1, le complexe d'inclusion pour les deux modèles présente un écart HOMO-LUMO plus bas, suggérant une forte polarisabilité.

D'après la figure IV.1, nous constatons qu'il est très clair que dans le vide, l'orbitale HOMO du deux modèles C1 et C2 est concentré sur le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyle et groupe OCH<sub>3</sub> externe de RM-bCD mais le LUMO n'est observé que chez l'invité Cela implique le transfert de densité électronique entre les molécules hôtes et invitées.

### IV.3.3 Analyse des descripteurs de réactivité globaux

Les indices de réactivité globaux tels que le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilie global ( $\omega$ ), Softness (S) ont été calculés à l'aide des équations suivantes:

$$\eta = (\text{ELUMO} - \text{EHOMO})/2 \dots \dots \dots (\text{IV.5})$$

$$\mu = (\text{ELUMO} + \text{EHOMO})/2 \dots \dots \dots (\text{IV.6})$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \dots \dots \dots (\text{IV.7})$$

$$\text{Softness: } S = (1/2 \eta) \dots \dots \dots (\text{IV.8})$$

$$\text{IP} = -\text{E LUMO} \dots \dots \dots (\text{IV.9})$$

$$\text{EAs} = -\text{E HOMO} \dots \dots \dots (\text{IV.10})$$

Le tableau IV.1 indique que toutes les valeurs du potentiel chimique ( $\mu$ ) du complexe d'inclusion radical nitroxyde indolinonique@RM-b-CD sont négatives pour les modèles C1 et C2 dans le vide. D'autre part, le potentiel chimique mesure la tendance d'un électron à s'échapper. Plus il devient négatif, plus il est difficile de donner un électron, mais il est préférable de le gagner.

D'après les valeurs du tableau IV.1 ; il est notable que la dureté chimique est importante pour les complexes radical nitroxyde indolinonique@RM-b-CD dans le vide, ce qui confirme le transfert de charge.

Pour l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) à partir des résultats, nous pouvons conclure que les Complexes sont électrophiles.

### IV.3.4 Analyse du moment dipolaire

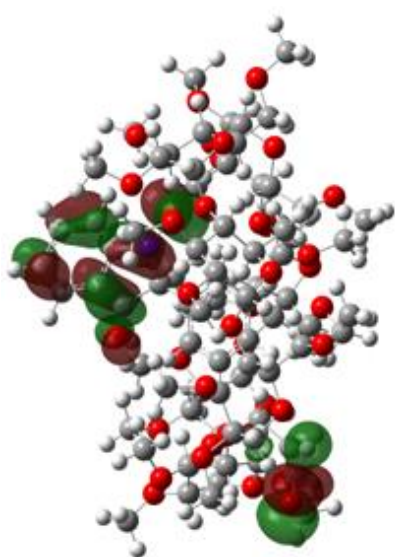
Le moment dipolaire électronique d'une molécule est une mesure importante pour évaluer l'asymétrie de la configuration de la charge électronique au sein de la molécule. Lors de l'analyse des interactions dipôle-dipôle non covalentes dans des complexes d'inclusion, cette mesure joue un rôle essentiel. De plus, cette valeur est utilisée pour l'analyse des interactions intermoléculaire [11].

D'après les tableaux IV.1 on note que les valeurs des moments dipolaires augmentent après complexation ce qui est une indication de l'augmentation de la polarité. Ainsi pour les modèles C1 et C2 sont respectivement de 21.27 Debye et 22.47 Debye pour le calcul m06-2X/ 6-31G (d) et de 23.13 Debye et 22.67 Debye pour le calcul WB97-XD/6-31G(d) et 10.97 Debye et 17.52 pour B3LYP-D3/6-31G(d) dans le vide.

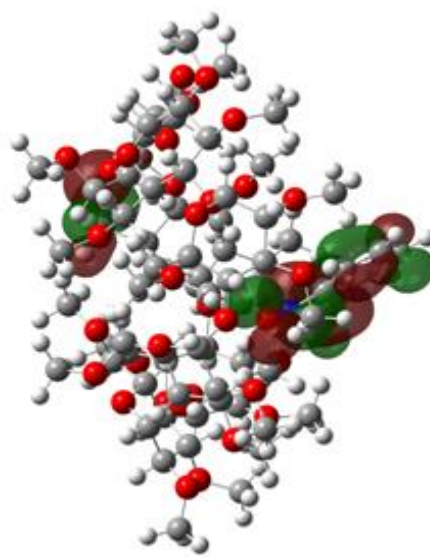
**Tableau IV.1:** Différentes composantes énergétiques et les énergies des orbitales HOMO, LUMO et les descripteurs globaux obtenus par les fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G, M06-2X/6-31G et WB97x-D/6-31G des deux complexes C1 et C2 le vide.

	<u>M06-2X/6-31G</u>		<u>WB97X-D/6-31G</u>		<u>B3LYP-D3/6-31G</u>	
In vacuum	C1 model	C2 model	C1 model	C2 model	C1 model	C2 model
$\Delta E$ complexation (kcal/mol)	-43.619	-45.114	-57.595	-56.477	-56.262	-57.173
$\Delta E_{\text{interaction}}$ (kcal/mol)	-120.803	-81.128	-141.442	-93.262	-76.077	-82.844
$E_{\text{DEFrad}}$ (kcal/mol)	54.247	12.554	52.786	12.077	8.855	5.096
$E_{\text{DEF}} (\beta\text{-CDM})$ (kcal/mol)	23.459	23.459	31.060	24.707	15.350	20.574
HOMO (ev)	-2.630	-2.685	-3.012	-3.050	-2.684	-1.905

LUMO (ev)	0.554	0.823	1.547	1.841	0.383	0.172
$\Delta$ (HOMO-LUMO)	-3.184	-3.508	-4.560	-4.892	-3.067	-2.0776
$\mu$	-1.038	-0.931	-0.732	-0.604	-1.504	-0.866
$\eta$	1.592	1.754	2.280	2.446	1.533	1.038
$\omega$	0.338	0.247	0.117	0.074	0.431	0.361
$\mu$ (Debye)	21.2711	22.4701	23.1369	22.6760	10.9767	17.5243

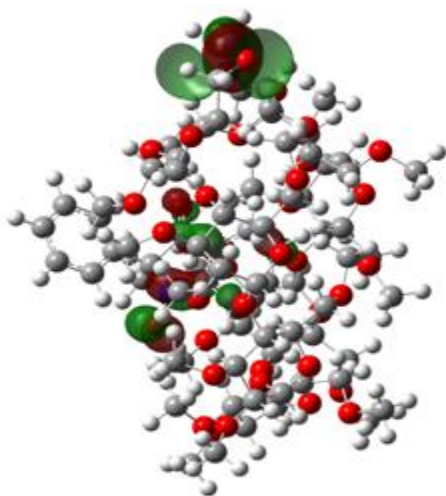


*HOMO*

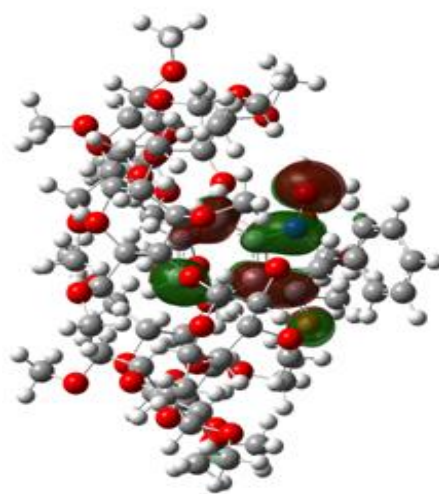


*LUMO*

*C1 model*



*HOMO*



*LUMO*

*C2 model*

Figure IV.2 : Les orbitales HOMO et LUMO.

Nous discutons ici uniquement des résultats des calculs B3LYP-D3/6-31G(d). Cette fonctionnelle donne des résultats bien précis.

Les résultats des énergies HOMO, LUMO et les descripteurs globaux obtenus par les fonctionnelles B3LYP-D3, en utilisant les bases 6-31G dans le vide des deux complexes C1 et C2 sont rassemblées dans le tableau IV.2.

Les affinités électroniques verticales IP et les potentiels d'ionisation verticaux EA ont été calculés. Les valeurs des descripteurs de réactivité globale par les potentiels d'ionisation et les affinités électroniques verticaux sont rapportées dans le Tableau IV.2.

Le paramètre de dureté ( $\eta$ ) est directement corrélé à la stabilité de la molécule, tandis que la mollesse (S) donne un aperçu de la réactivité chimique de la molécule.

La dureté chimique calculée ( $\eta$ ) de la 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl dans la cavité de RM- $\beta$ CD dans les modèles C1 et C2 est inférieure à celle de la molécule libre dans le vide et dans l'eau, reflétant sa stabilité moindre dans le complexe d'inclusion.

Le paramètre de mollesse pour le complexe d'inclusion (modèle C1 : 0,326 et modèle C2 : 0,477) est plus élevé que celui à l'état libre (0,277 dans le vide et 0,275 dans l'eau), indiquant que la 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl incluse dans la cavité de RM- $\beta$ CD est plus favorable au mécanisme de transfert de charge que dans sa forme libre.

**Tableau IV.2:** Les descripteurs HOMO, LUMO et la réactivité globale du radical nitroxyde indolinonique et du complexe radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ CD(B3LYP-D3/6-31G(d)).

eV	In vacuum	In water	C1 model	C2 model
$E_{\text{HOMO}}$	-5.723	-5.825	-2.684	-1.906
$E_{\text{LUMO}}$	-2.109	-2.185	0.383	0.189
$\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$	-3.614	-3.640	-3.067	-2.095
<b>IP</b>	2.109	2.185	-0.383	-0.189
<b>EAs</b>	5.723	5.825	2.684	1.906



$\eta$	1.807	1.820	1.534	1.048
<b>S</b>	0.277	0.275	0.326	0.477
$\chi$	3.916	4.005	1.151	0.852
$\mu$	-3.916	-4.005	-1.151	-0.852
<b>Dipôle moment(Debye)</b>	2.338	3.382	10.977	17.524

La caractéristique commune des mécanismes de capture d'électrons est d'attirer des électrons. Pour une meilleure compréhension de la réaction de transfert de charge, l'électronégativité ( $\chi$ ) doit être prise en compte. La négativité du potentiel chimique électronique,  $\mu$ , représente la capacité des molécules à attirer des électrons.

Conformément aux résultats, une plus faible électronégativité est attribuée à la 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl incluse dans la cavité de RM-  $\beta$ CD pour les modèles C1 et C2, ce qui indique qu'elle est plus apte à donner des électrons plutôt qu'à les capturer. Cela témoigne de sa capacité antioxydante plus élevée dans le complexe d'inclusion.

D'autre part, le potentiel chimique mesure la tendance d'un électron à s'échapper. Plus il devient négatif, plus il est difficile de donner un électron, mais il est préférable de le gagner.

Par conséquent, la valeur de  $\mu$  de la 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl incluse dans la cavité de RM-  $\beta$ CD est plus élevée que celle de sa forme libre. Ces descripteurs de réactivité chimique suggèrent que la molécule 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl incluse dans la cavité de RM-  $\beta$ CD constitue une cible quelque peu plus prometteuse pour les réactions de capture d'électrons, ce qui est étayé par une étude expérimentale.

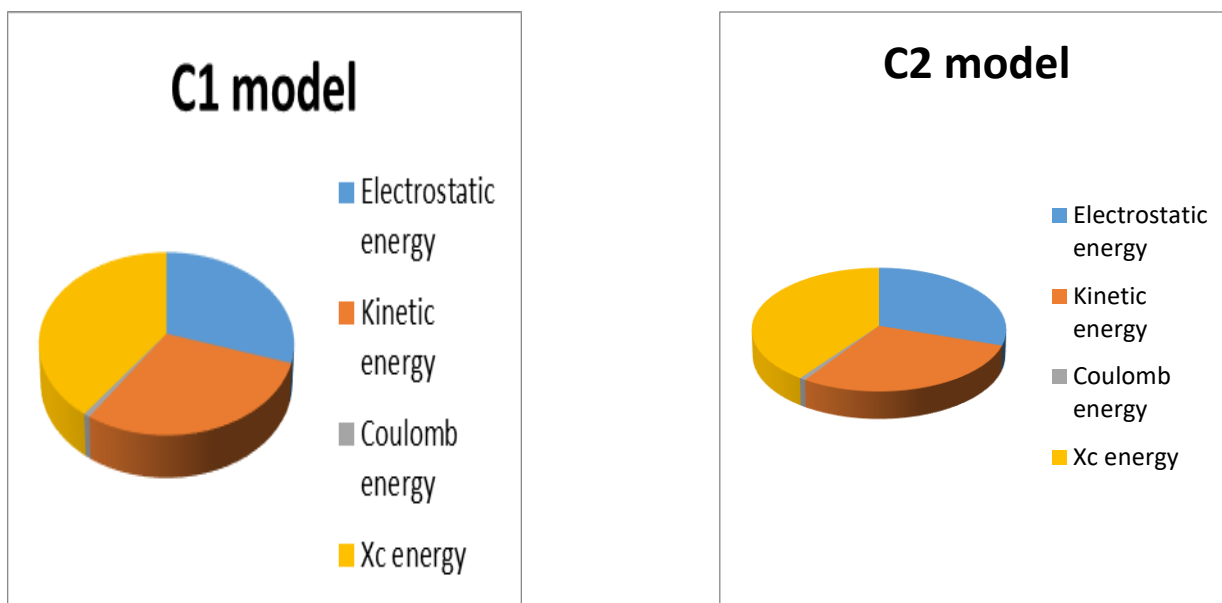
#### IV. 3.5 Analyse de décomposition de l'énergie

L'EDA, également connue sous le nom d'analyse de décomposition énergétique, est une technique robuste pour décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule [12]. En EDA, l'énergie de liaison totale ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), énergie cinétique ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), énergie de Coulomb ( $\Delta E_{\text{Coulomb}}$ ) et énergie de dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ).

Pour effectuer une analyse EDA, L'énergie d'interaction instantanée  $\Delta E_{\text{int}}$  entre deux fragments A (radical nitroxyde indolinonique) et B(RM-b-CD) dans une molécule A – B est divisé en trois termes, à savoir (1) l'interaction électrostatique quasi-classique  $\Delta E_{\text{elstat}}$  entre les

fragments ; (2) l'interaction d'échange répulsif (Pauli)  $\Delta E_{\text{Pauli}}$  entre les électrons de les deux fragments ayant le même spin, et (3) l'interaction orbitale (covalente)  $\Delta E_{\text{Orb}}$  qui provient de la relaxation orbitale et du mélange orbital entre les fragments.

L'analyse de la contribution totale de l'énergie de liaison Figure IV.2 du complexe d'inclusion nitroxyderadical indolinonique@RMb-CD donnée par l'analyse EDA mise en œuvre dans le cadre du programme ADF a mentionné que l'énergie de liaison est la somme des énergies.



**Figure IV.3 :** Contributions énergétiques par analyse de décomposition de l'énergie (EDA).

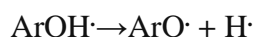
L'énergie de liaison totale est de 32554,17 kcal/mol pour le modèle C1 et de 32492,29 kcal/mol pour le modèle C2 avec la préférence du modèle C1 de 61,88 kcal/mol.

Les énergies électrostatique et Xc représentent la majorité dans la contribution totale de l'énergie de liaison. Ils quantifient les interactions intermoléculaires non covalents établies entre le radical nitroxyde indolinonique et le RM-b-CD lors de la formation du complexe d'inclusion.

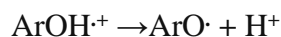
#### IV .4 Mécanisme de réactivité anti-oxydante

À partir de la littérature, trois mécanismes d'action antioxydant ont été considérés : HAT (transfert d'atomes d'hydrogène), SET – PT (transfert séquentiel d'électrons – transfert de protons) et SPLET (perte séquentielle de protons – transfert d'électrons) [13]. HAT est un mécanisme en une étape, tandis que SET – PT et SPLET se déroulent en deux étapes et impliquent la formation d'un intermédiaire [14-15].

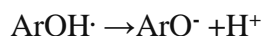
##### HAT



##### SEP-PT



##### SPLET



Dans HAT, la réactivité d'un ArOH peut être obtenue en calculant l'enthalpie de dissociation de la liaison O – H (BDE), où plus la valeur du BDE est faible, plus l'activité attendue est élevée.

Le mécanisme SET – PT est défini par le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) du cation radical ArOH.<sup>+</sup>. Les molécules avec de faibles valeurs IP et PDE devraient avoir une activité élevée.

L'enthalpie de réaction de la première étape du mécanisme SPLET correspond à l'affinité protonique (PA) de l'anion ArO<sup>-</sup>. L'enthalpie de réaction de l'étape suivante, l'abstraction d'électrons, a été appelée enthalpie de transfert d'électrons, ETE.

Les valeurs BDE (enthalpie de dissociation des liaisons), IP (potentiel d'ionisation), PDE (enthalpie de dissociation des protons), PA (affinité des protons) et ETE (enthalpie de transfert d'électrons) ont été calculées à 298,15 K comme suit

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{ArO}\cdot) + \text{H}(\text{H}\cdot) - \text{H}(\text{ArOH})\dots\dots(\text{IV.11})$$

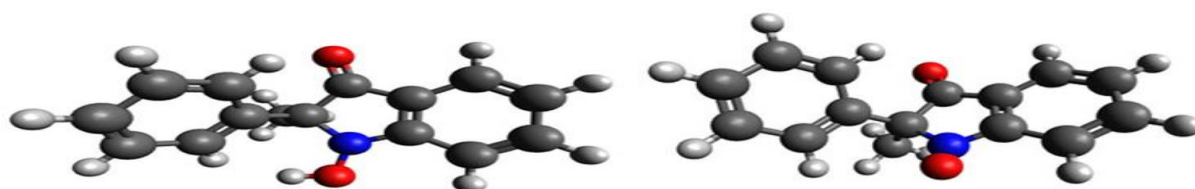
$$\text{IP} = \text{H}(\text{ArOH}^+) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArOH})\dots\dots(\text{IV.12})$$

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{ArO}\cdot) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}^+)\dots\dots(\text{IV.13})$$

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH})\dots\dots(\text{IV.14})$$

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}\cdot) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^-)\dots\dots(\text{IV.15})$$

Le calcul B3LYP/6-31G a été effectué pour analyser le mécanisme antioxydant préféré du composé antioxydant 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyle (figure IV.4).



**Figure IV. 4 :** Structure Chimique de 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl et son radicale

**Tableau IV.3 :** O–H BDE, IP, PDE, PA et ETE pour le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl au B3LYP/6-31G(d) Niveau de théorie sous vide et dans l'eau.

Kcal/mol	BDE	IP	PDE	PA	ETE
<b>In vacuum</b>	58.637	167.135	207.421	342.323	32.232
<b>In water</b>	60.005	130.641	245.282	299.765	76.158

D'après le tableau IV. 3. On observe que les énergies du BDE dans le vide et dans l'eau sont respectivement de 58,637 et 60,005 kcal/mol. Ces valeurs sont inférieures à celles de IP + PDE et PA + ETE sous vide et dans l'eau, ce qui signifie que les mécanismes de réaction SET-PT et SPLET impliquent des énergies plus élevées par rapport à celui de HAT.

En conséquence, nous pouvons suggérer que le mécanisme HAT est plus préférentiel en présence et en absence de solvant aqueux.

## IV.5 Structures des complexes optimisées

C1	C2
<i>M06-2X/6-31G(d)</i>	
C1	C2
<i>ωB97xD/6-31G(d)</i>	
C1	C2

*B3LYP-D3/6-31G(d)*

Les structures optimisées des deux modèles C1 et C2 dans le vide, obtenues à l'aide des méthodes M06-2X/6-31G(d) et  $\omega$ B97X-D/6-31G(d), B3LYP-D3/6-31G(d) sont représentés dans la figure.

L'inversion de l'orientation des invités dans RM- $\beta$ CD joue un rôle important dans la détermination stabilité et l'augmentation des interactions intermoléculaires entre l'hôte et l'invité. Tous les complexes d'inclusion optimisés radical nitroxyde indolinonique@RM-b-CD pour les modèles C1 et C2 sous vide ont montré une pénétration totale de l'invité dans la cavité de RM-b-CD.

On peut observer à partir des structures favorables proposées avec le calcul B3LYP-D3/6-31G(d) pour tous les complexes d'inclusion étudiés sur la figure IV.5, Dans le complexe C1 la molécule invitée est totalement encapsulée dans la cyclodextrine méthylée dont le groupement phenyl est piégé totalement dans la cavité hydrophobe alors que le cycle indolynique est dirigé vers l'ouverture large de la molécule hôte, Dans le cas du modèle C2, l'unité indolinonique est totalement insérée dans la cavité avec des groupes nitroxydes est fermée aux glucosidiques unités de RM- $\beta$ -CD. Dans le cas du modèle C2, l'unité indolinonique est totalement insérée dans la cavité avec des groupes nitroxydes est fermée aux glucosidiques unités de RM- $\beta$ -CD. Il existe des liaisons hydrogène intermoléculaires avec des distances O... H comprises entre 2,25 et 2,98 Å. Pour les deux complexe d'inclusion C1 et C2.

## IV.6 Charges atomiques de Mulliken

### IV.6.1 Transfert de charges

Dans le domaine des systèmes supramoléculaires, le calcul de la charge atomique revêt une importance significative dans les calculs de chimie quantique. En effet, les charges atomiques ont un impact direct sur les propriétés des molécules, notamment sur le moment dipolaire, la polarisabilité et la structure électronique des molécules [16].

**Le tableau IV.4:** Les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par les méthodes DFT au niveaux théoriques, respectivement : B3LYP-D3/6-31G (d) ; M06-2X/6-31G (d) et WB97-XD/6-31G (d).

Radicale nitroxyde indolinonique isolé				Radicale nitroxyde indolinonique /C1			Radicale nitroxyde indolinonique /C2			
1 C	-0.013	-0.012	0.003	-0.024	-0.041	0.024	-0.031	-0.029	0.033	0.033902
2 C	0.230	0.259	0.339	0.311	0.371	0.342	0.337	0.373287	0.3332	0.333269
3 C	-0.160	-0.189	-0.097	-0.031	-0.068	-0.064	-0.067	-0.109	-0.089	-0.089537
4 C	-0.162	-0.158	-0.144	-0.191	-0.184	-0.158	-0.196	-0.194	-0.176	-0.176385
5 C	-0.202	-0.215	-0.168	-0.164	-0.173	-0.139	-0.162	-0.179	-0.154	-0.154324
6 C	-0.128	-0.144	-0.129	-0.122	-0.135	-0.121	-0.082	-0.110	-0.116	-0.116274

7 C	0.253	0.270	0.227	0.309	0.315	0.278	0.304	0.318	0.324	0.324994
8 C	-0.069	-0.067	0.026	-0.030	-0.020	-0.005	-0.008	-0.001	0.010	0.010084
9 H	0.150	0.154	0.115	0.240	0.243	0.215	0.199	0.212	0.179	0.179303
10 H	0.113	0.118	0.072	0.156	0.165	0.115	0.217	0.221	0.177	0.177779
11 H	0.104	0.152	0.062	0.162	0.165	0.112	0.159	0.171	0.141	0.141662
12 H	0.146	0.152	0.108	0.198	0.203	0.147	0.218	0.232	0.205	0.205388
13 H	-0.380	-0.418	-0.358	-0.394	-0.440	-0.421	-0.383	-0.428	-0.409	-0.409337
14 H	0.136	0.143	0.128	0.140	0.147	0.120	0.192	0.206	0.243	0.243330
15 H	0.137	0.144	0.145	0.191	0.198	0.186	0.173	0.182	0.142	0.142843
16 H	0.142	0.151	0.126	0.213	0.233	0.213	0.169	0.177	0.133	0.133959
17 O	-0.512	-0.515	-0.526	-0.426	-0.417	-0.469	-0.414	-0.416	-0.465	-0.465174
18 N	-0.205	-0.216	-0.377	-0.388	-0.401	-0.380	-0.414	-0.407	-0.387	-0.387099
19 O	-0.600	-0.585	-0.560	-0.317	-0.323	-0.380	-0.333	-0.342	-0.367	-0.367540
20 C	-0.155	-0.161	-0.123	-0.175	-0.183	-0.165	-0.149	-0.155	-0.117	-0.117835
21 C	-0.184	-0.191	-0.140	-0.155	-0.170	-0.145	-0.171	-0.176	-0.139	-0.139394



22 C	-0.121	-0.133	-0.136	-0.170	-0.185	-0.180	-0.144	-0.155	-0.139	-0.139994
23 C	0.062	0.089	0.093	0.074	0.094	0.116	0.071	0.085	0.103	0.103814
24 C	-0.141	-0.155	-0.144	-0.149	-0.173	-0.159	-0.149	-0.159	-0.137	-0.137243
25 C	-0.183	-0.189	-0.139	-0.161	-0.161	-0.149	-0.172	-0.177	-0.131	-0.131417
26 H	0.116	0.121	0.082	0.182	0.171	0.138	0.148	0.153	0.114	0.114474
27 H	0.124	0.129	0.093	0.174	0.185	0.170	0.150	0.156	0.114	0.114688
28 H	0.202	0.202	0.174	0.188	0.194	0.176	0.191	0.193	0.164	0.164290
29 H	0.123	0.128	0.091	0.204	0.207	0.180	0.156	0.161	0.125	0.125976
30 H	0.175	0.179	0.155	0.191	0.198	0.169	0.201	0.203	0.166	0.166811

En examinant le tableau de plus près, il devient évident qu'il existe des écarts dans les charges des molécules invitées par rapport à celles qui sont encapsulées. Cela implique qu'un transfert de charge s'est produit de l'hôte vers les molécules invitées. Les résultats indiquent que les atomes d'hydrogène contiennent la majorité des charges positives, tandis que les atomes d'oxygène et d'azote contiennent les charges négatives. Il est intéressant de noter que les atomes de carbone ont des charges positives ou négatives.

## IV.7 Etude des interactions intermoléculaires

### IV.7.1 Analyse par les orbitales NBO

L'étude des interactions non covalentes est un sujet de recherche intrigant et stimulant. En règle générale, nous utilisons l'analyse NBO comme un outil puissant pour étudier les interactions mutuelles des liaisons hydrogène entre les différents partenaires supramoléculaires. L'analyse NBO sert également de base pratique pour examiner le transfert de charge ou les interactions conjuguées dans ces systèmes particuliers. L'examen des populations NBO mené dans cette étude validera le rôle qu'elles jouent dans la contribution à la stabilité du complexe.

Les énergies de stabilisation résultant de la théorie de micro-perturbations du second ordre sont rapportées selon l'équation [17-19]:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \dots\dots\dots (IV.16)$$

Où :  $q_i$  est l'occupation orbitale donneur.

$E_i$  et  $E_j$  : sont des éléments diagonaux (énergies orbitales) et  $F(i,j)$  : est l'élément de matrice NBO Fock hors diagonale.

D'après le tableau IV.5, l'énergie  $E^{(2)}$  est comprise entre 0,13 et 1,21 kcal/mol pour le modèle C1 et entre 0,03 et 2,06 pour le modèle C2, ces interactions se forment entre LP et C – H.

Des interactions donneur-accepteur sont observées pour la paire libre d'atomes d'oxygène du radical nitroxyde indolinonique et du RM-b-CD joue un rôle important en tant que radical nitroxyde indolinonique et donneur d'électrons RM-b-CD ; La plus grande interaction est observée entre LP (2) O225 et  $\sigma^*$  (1) C155-H158 (2,01 kcal/mol).

Ainsi, le radical  $\mathbf{O}^\bullet$  est un donneur d'électrons important lors de la stabilisation du processus d'inclusion. Le Mulliken la charge de O (225) est de 0,329, après interaction avec la molécule RM-b-CD, la charge nette deviennent respectivement 0,395 et 0,377 pour les modèles C1 et C2. Pour la liaison N-O, la longueur est de 1,308 (radical libre) 1,338 (modèle C1) et 1,326 Å (modèle C2).

**Tableau IV.5:** Orbitales donneurs et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation  $E^{(2)}$  dans le complexe 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl @RMB-CD donnée avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d)

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol	Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol
<b>C1 model</b>			<b>C2 model</b>		
<b>LP(1)O45</b>	$\sigma^*(1)C219-H222$	0.26	<b>LP(1)O47</b>	$\sigma^*(1)C210-H216$	1.33
<b>LP(1)O50</b>	$\sigma^*(1)C219-H221$	0.53	<b>LP(1)O50</b>	$\sigma^*(1)C209-H215$	0.29
<b>LP(2)O54</b>	$\sigma^*(1)C209-H221$	0.13	<b>LP(1)O54</b>	$\sigma^*(1)C 219-H220$	0.67
<b>LP(2)O55</b>	$\sigma^*(1)C209-H215$	1.10	<b>LP(2)O55</b>	$\sigma^*(1)C219-H220$	0.51
<b>LP(1)O63</b>	$\sigma^*(1)C227-H233$	1.21	<b>LP(1)O63</b>	$\sigma^*(1)C211-H217$	0.13
<b>LP(1)O74</b>	$\sigma^*(1)C219-H222$	0.86	<b>LP(1)O66</b>	$\sigma^*(1)C212-H218$	0.66
<b>LP(1)O76</b>	$\sigma^*(1)C231-H235$	0.88	<b>LP(1)O223</b>	$\sigma^*(1)C179-H182$	0.08
			<b>LP(3)O223</b>	$\sigma^*(1)C70 -H179$	0.03
			<b>LP(3)O223</b>	$\sigma^*(1)C163-H164$	0.04
			<b>LP(2)O225</b>	$\sigma^*(1)C147-H150$	0.40
			<b>LP(2)O225</b>	$\sigma^*(1)C155-H158$	2.01
			<b>LP(3)O225</b>	$\sigma^*(1)C9-H88$	0.12

### IV.7.2 Analyse par les atomes dans la molécule QTAIM

La théorie des atomes dans les molécules, telle que proposée par Bader, offre des perspectives et des connaissances remarquables.

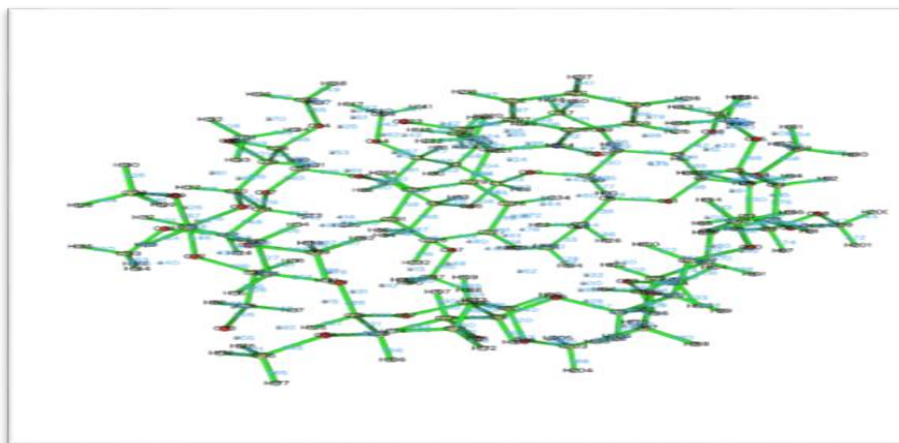
L'idée de liaison hydrogène est explorée à travers l'utilisation des caractéristiques topologiques de la densité électronique et de ses dérivés, en particulier celles liées aux points critiques CP et aux chemins de liaison que l'on peut trouver dans les agrégats moléculaires.

En utilisant cette théorie particulière, il devient possible d'établir une corrélation entre les aspects géométriques des liaisons hydrogène, en particulier la distance entre les atomes, et leurs traits topologiques correspondants. Cela permet une caractérisation approfondie de l'intensité des liaisons. Selon les principes de la théorie de Bader, le placement des liaisons peut également être évalué.

L'application QTAIM présente un avantage significatif grâce à la création de modèles qui établissent une corrélation entre la densité électronique  $\rho(\text{BCP})$  et la distance interatomique. Il a été observé que le BCP fonctionne généralement comme un indicateur fiable de la force des interactions, celle-ci étant plus élevée pour des distances interatomiques plus courtes.

Les valeurs de densité électronique, notées  $\rho(r)$ , aux points critiques correspondant aux liaisons présentent de faibles valeurs allant de [0.002 - 0.04] [20–23] unités atomiques. En revanche, les valeurs correspondantes pour le Laplacien se situent dans l'intervalle de [0,0240,139] unités atomiques.

Dans la molécule du complexe radical nitroxyde indolinonique@RM- $\beta$ -CD, les BCPs, indices de l'existence d'une liaison entre deux atomes, sont représentés par des sphères comme le montre la figure IV5.



**Figure. IV5 :** Points critiques représentés dans la molécule du complexe par des sphères.

Le calcul AIM a été effectué sur la base des structures optimisées B3LYP-D3/6-31G(d) dans le vide pour les modèles C1 et C2.

Les paramètres topologiques calculés correspondant aux interactions intermoléculaires des deux complexes tels que les densités électroniques ( $\rho$ ), le Laplacien de densité électronique ( $\nabla^2(\rho)$ ), la densité d'énergie cinétique locale  $G(r)$ , la densité d'énergie potentielle locale  $V(r)$ , l'énergie cinétique hamiltonienne  $H(r)$ , le rapport  $-G(r)/V(r)$ , la fonction de localisation des électrons (ELF), le localisateur orbital localisé (LOL) et les énergies de liaison aux BCP de liaison intermoléculaire sont répertoriés dans le Tableau IV.6.

**Tableau IV.6** : Les paramètres topologiques obtenus à partir de l'analyse QTAIM pour les Complexes C1 et C2. Toutes les valeurs de  $\rho(r)$ ,  $\nabla^2(\rho)$ ,  $G(r)$  et  $V(r)$  en unités atomiques EHB en kcal/mol, longueur de liaison en Å.

	$d_{H...X}$	$\rho(r)$	$\nabla^2(\rho)$	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$	$-G/V$	LOL	ELF	$E_{HB}$
<b>Complexe C1 B3LYP-D3/6-31G(d)</b>										
<b>C155-H158...O225</b>	2.29	0,01	0,0475	0,0114	-0,0109	0,00045	1,0458	0,1794	0,0455	0,00545
<b>C9-H88...O225</b>	2.47	0,008	0.0310	0,0068	-0,0058	0,00094	1,1724	0,13557	0,0239	0,0029
<b>C131-H134...O223</b>	2.28	0,01	0,0485	0,0109	-0,0096	0,00123	1,1354	0,15736	0,0336	0,0048
<b>C209-H215...O55</b>	2.35	0,008	0,0304	0,0064	-0,0053	0,00115	1,2075	0,1329	0,0228	0,00265
<b>C219-H221...O50</b>	2.63	0,006	0,0254	0,00530	-0,0042	0,00106	1,2619	0,11461	0,0164	0,0021
<b>C219-H222...O74</b>	2.53	0,008	0,0308	0,0068	-0,0058	0,00091	1,1724	0,13325	0,0230	0,0029
<b>Complexe C2 B3LYP-D3/6-31G(d)</b>										
<b>C155-H158...O225</b>	2.61	0.006	0.0239	0.0050	-0.0040	0.00095	1.23	0.1204	0.0183	0.0020
<b>C147-H150...O225</b>	2.25	0.0153	0.0491	0.0120	-0.0117	0.00029	1.02	0.1849	0.0494	0.0058
<b>C220-H219...O55</b>	2.52	0.009	0.0339	0.0076	-0.0067	0.00086	1.13	0.1343	0.0234	0.0033
<b>C179-H182...O223</b>	2.76	0.005736	0.0214	0.00441	-0.0034	0.0009	1.28	0.1068	0.0140	0.0017

<b>C210-H216...O47</b>	2.39	0.01	0.0410	0.00971	-0.0091	0.0005	1.06	0.1624	0.0361	0.0045
<b>C211-H217...O63</b>	2.76	0.00562	0.0237	0.0047	-0.003	0.00049	1.34	0.1006	0.0123	0.0017

À partir du Tableau IV.6, nous constatons que la densité électronique obtenue et le Laplacien au niveau des BCP intermoléculaires sont tous positifs pour les deux complexes, montrant la nature des interactions intermoléculaires non covalentes, d'autre part les résultats ont montré que : dans le vide, les valeurs de  $\rho$  sont comprises entre 0.0057 et 0.0153 a.u. et la quantité maximale de densité électronique (0.0153 a.u.) attribuée à l'interaction (C147-H150...O225) est liée à la plus petite distance interatomique (2.25 Å). De la même manière, le BCP lié à l'interaction entre (C179-H182...O223) présente également une densité de charge moins importante (0.005736 u. a) et une distance égale à 2.76 Å.

Notant que plus la distance est courte, plus l'accumulation de la densité électronique est importante.

Sur la base de Rozas et al. [24], les liaisons hydrogène sont classées comme suit :

- Liaisons hydrogène faibles :  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) > 0$ ;
- Liaisons hydrogène modérées:  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) < 0$ ;
- Liaisons hydrogène fortes ou très fortes:  $\nabla^2\rho(r) < 0$  and  $H(r) < 0$ .

Pour tous les BCP,  $\nabla^2\rho(r) > 0$ ,  $H(r) > 0$  et les énergies d'interaction EHB ne dépassent pas 10

kcal/mol. Sur la base des résultats topologiques et énergétiques ci-dessus, on peut conclure que les interactions intermoléculaires dans les complexes C1 et C2 sont faibles et approuvent le comportement électrostatique de ces interactions [25].

De plus, le rapport  $-G(r)/V(r)$  est  $> 1$ , soutenant l'existence d'une faible liaison intermoléculaire entre l'hôte et l'invité dans les deux complexes [26]. D'autre part, les petites valeurs de ELF et de LOL confirment la nature électrostatique des interactions entre les molécules hôte et invitée, ce qui montre que les électrons ne sont pas très localisés au niveau des BCP.

#### IV.7.4 Carte de potentiel électronique moléculaire (MEP)

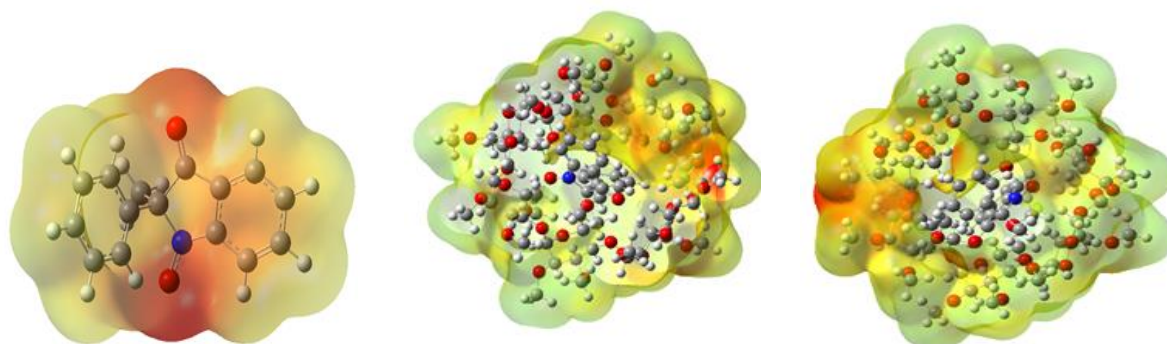
Les graphiques illustrant le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) sont couramment utilisés. Les capacités tridimensionnelles de ces outils sont indéniablement utiles, car elles facilitent une visualisation claire de la manière dont la charge est répartie.

Dans le domaine de la chimie organique, la composition des molécules, ainsi que leur taille et leur configuration, jouent un rôle essentiel dans l'étude du sujet [27-28]. L'application du MEP s'est avérée être un outil précieux pour anticiper le comportement de molécules complexes. Ces informations nous permettent de mieux comprendre les propriétés physicochimiques du système et leur relation avec la structure moléculaire et la réactivité aux attaques électrophiles et nucléophiles. Le potentiel électronique négatif maximal est le site préféré pour l'attaque électrophile, qui est indiqué en rouge, tandis que le potentiel électrostatique positif indiqué en bleu sera attiré par les molécules chargées ou les radicaux.

Le PEM du radical 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl a été calculé au niveau B3LYP-D3/6-31 G(d) pour les géométries optimisées présentées dans la figure IV.6. L'illustration MEP du radical 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl montre clairement que la densité électronique se concentre uniquement sur les atomes d'oxygène des groupes C = O et OH, tandis que la couleur bleue domine la majeure partie de la molécule.

Dans le complexe d'inclusion pour les modèles C1 et C2, la couleur rouge autour de certains atomes d'oxygène interglucosidiques de la RM-b-CD, ce qui indique que ces atomes d'oxygène ne sont pas impliqués dans les interactions hôte-invité. La région de couleur jaune domine la surface d'interactions entre les deux molécules. Ainsi, un transfert de charge a eu lieu lors de la formation du complexe d'inclusion.





1,2-dihydro-2-methyl-2

-phenyl-3H-indole-3-one-1-oxyl C1 model

C2 model

**Figure IV.6 :** Isosurface MEP de complexe 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl @RMB-CD obtenue avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) dans le vide.

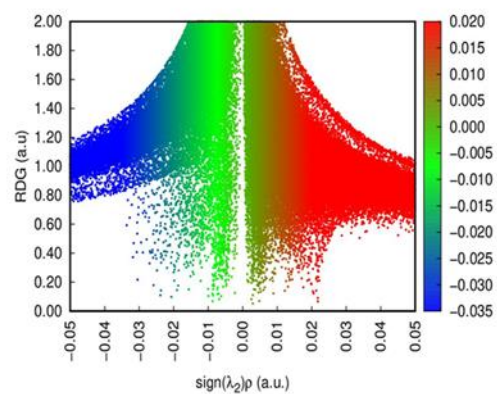
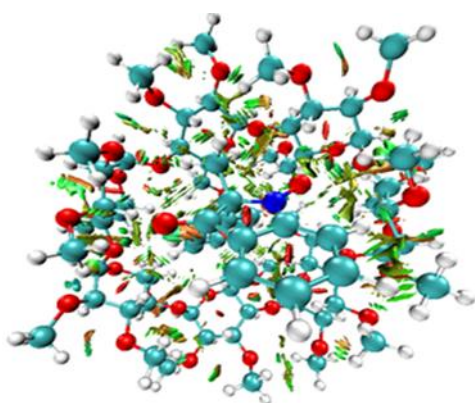
### IV.7.3 Analyse du Gradient Réduit de la Densité des Interactions Non- Covalentes

L'analyse menée par NCI-RDG offre une représentation visuelle de la zone où se produisent les interactions, présentée sous forme graphique.

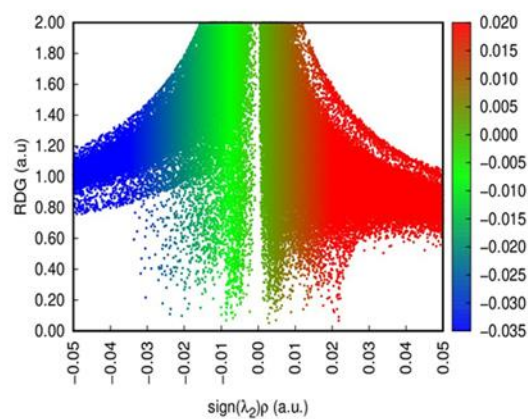
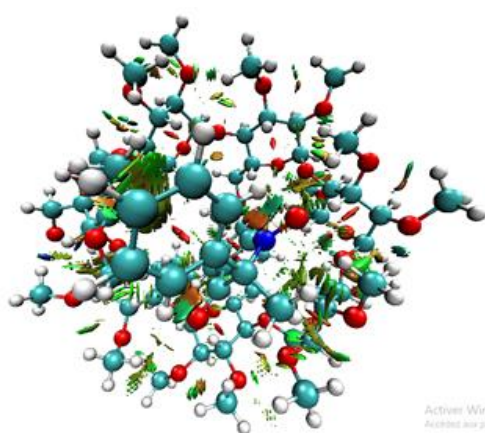
L'analyse en espace réel des interactions non covalentes est illustrée dans [la figure IV.7](#), où les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives sont facilement identifiées grâce à l'utilisation d'un code couleur [29]. L'identification de ces interactions repose sur l'examen de la densité électronique, du laplacien et du gradient de densité réduit. L'analyse NCI fournit des informations sur le type d'interaction présente, qui est déterminé en évaluant le signe de la deuxième valeur propre,  $\lambda_2$ .

L'interprétation de la force et de la nature des interactions peut être déduite du signe du produit, également appelé Signe  $\lambda_2$ , tel qu'indiqué sur les surfaces iso RDG. Lorsqu'il s'agit d'interactions, une force attractive est désignée par (signe  $\lambda_2$ )  $\rho < 0$ , tandis qu'une force répulsive est indiquée par (signe  $\lambda_2$ )  $\rho > 0$ . Les forces de van der Waals faibles, en revanche, ont une valeur d'environ (signe  $\lambda_2$ )  $\rho \approx 0$ . Dans l'isosurface RDG, ces forces sont représentées respectivement par les couleurs bleu, rouge et vert, pour une identification facile [30].

L'illustration des interactions intermoléculaires entre le radical nitroxyde indolinonique et le RMB-CD est dominée par la couleur verte et turquoise qui indique les interactions de van Der waals et de Hbonds. La couleur rouge est également observée près du noyau phényle en raison de la répulsion.



C1



C2

**Figure IV.7** : Isosurface NCI et graphique du gradient de densité réduit (RDG) par rapport au signe  $\lambda_2 \cdot \rho(r)$  du complexe d'inclusion radical nitroxide indolinonique@RM- $\beta$ -CD

## Références

- [1] P. Sua, Z. Chena, W. Wu, *J. Chem. Phys. Lett.*, (2015),635, 250.
- [2] Damiani E, Tursilli R, Casolari A, Astolfi P, Greci L, Scalia S. Effect of complexation with randomly methylated beta-cyclodextrin on the aqueous solubility, photostability and antioxidant activity of an indolinonic nitroxide radical. *Free Radic Res.* (2005) Jan; 39.
- [3] M. C. Krishna, and A. Samuni, *Nitroxides as Antioxidants*, *Methods in Enzymology*, 234, (1994): 580–9.
- [4] A. Samuni, and M. C. Krishna, *Antioxidant Properties of Nitroxides and Nitroxide SOD Mimics*, *In Handbook of Synthetic Antioxidants*, edited by L. Packer, and E. Cadenas, New York: Marcel Dekker, (1997),351–73.
- [5] R. F.W. Bader, *J. Chem. Rev*, (1991), 91, 893.
- [6] G. Meryem, K. Rabah, M. Fatiha, N. Leila, B. A. Aziz, D. Imane, and M. Rachid, *Computational Investigation of Vanillin@ Beta-Cyclodextrin Inclusion Complex: Electronic and Intermolecular Analysis*, *Journal of Molecular Liquids* , (2021),321: 114839.
- [7] 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, et al, *Gaussian 09*, revision A.01,(2013).
- [8] T. Lu, and F. Chen, *Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer*, *Journal of Computational Chemistry* 33, no. 5, (2012): 580–92.
- [9] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD: Visual Molecular Dynamics,” *Journal of Molecular Graphics* 14, no. 1 (1996).
- [10] E. J. Baerends, T. Ziegler, A. J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Berces, F. M. Bickelhaupt, C. Bo, P. M. Boerrigter, et al, *ADF: SCM, Theoretical Chemistry*, VrijeUniversiteit, Amsterdam, The Netherlands, (2017). <http://www.scm.com>.
- [11] Mariappan. G, Sundaraganesan. N, Spectral and structural studies of the anti-cancer drug flutamide by density functional theoretical method, *Spectrochim. ActaA*,(2014),117,604, 613.
- [12] Chadhuri. S, Charaborty. S, Sengupta. P.K, *Encapsulation of serotonin in  $\beta$ -cyclodextrin nanocavities: fluorescence spectroscopic and molecular modeling studies*, *J MolStruct*, (2010),975. 160– 165.
- [13] 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, no. (2020), 32, 20382–90.
- [14] Y. Xue, Y. Zheng, L. An, Y. Dou, and Y. Liu, *Density Functional Theory Study of the*

- Structure Antioxidant Activity of Polyphenolicdeoxybenzoins*, Food Chemistry , (2014),151: 198–206.
- [15] A. Baj, J. Cedrowski, E. Olchowik-Grabarek, A. Ratkiewicz, and S. Witkowski, *Synthesis, DFT Calculations, and in Vitro Antioxidant Study on Novel Carba-Analogs of Vitamin E*, Antioxidants ,(2019), no 8. 12, 589.
- [16] O. Tamer, D. Avaci, Y. Atalay. J. Appl. Spectroscopy. (2014), 80, 971-982.
- [17] D. K. Madhu, and J. Madhavan, *Quantum Chemical Analysis of Electronic Structure and Bonding Aspects of Choline Based Ionic Liquids*, Journal of Molecular Liquids, (2018), 249: 637–49.
- [18] E. Zarie-Moghaddam, and M. Zahedi-Tabrizi, *QTAIM, NBO, and NMR Studies of Hydrogen Bonds in Capecitabine*, Monatshefte fur Chemie ,(2019): 1267–74.
- [19] A. Gholipour, *Mutual Interplay between Pnictogen–p and Tetrel Bond in PF<sub>3</sub>?X–Pyr SiH<sub>3</sub>CN Complexes: NMR, SAPT, AIM, NBO, and MEP Analysis*, Structural Chemistry 29 (2018): 1255–63.
- [20] R. F. W. Bader, Atoms in Molecules. A Quantum Theory, Oxford Science Publications, (1990).
- [21] C. F. Matta, R. J. Boyd, Wiley, Weinheim, (2007).
- [22] P. S. V. Kumar, V. R. Vendra, V. Subramanian, J. Chem Sci. (2016), 10, 1527-1536.
- [23] H. A. Yahia, O.A. Yahia, D. E. Khatmi, R. Belghiche, A. Bouzitouna, Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. (2018), 89, 353-365
- [24] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, J. Am. Chem. Soc.,122, 11154 ,(2000).
- [25] M. Tahenti, S. Gatfaoui, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani,Journal of Molecular Structure, (2020).
- [26] N. S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, J. Mol. Graph. Model. (2017),78, 48
- [27] T.H. Wang, I.T. Wang, S.H. Lin, L.Y. Huang, S.K. Chen, J. Org. Chem., (2014),757, 36-41.
- [28] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, Comp. Theor.Chem, (2015),1073, 9-19.
- [37] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang,J. Am. Chem. Soc. (2010), 132, 6498.
- [38] G. Saleh, C. Gatti, L. Lo Presti, J. Contreras-Garcia, J. Chem., (2012),18, 15523

## Conclusion générale

Le travail de recherche réalisé au laboratoire avait trois objectifs majeurs :

- ❖ La caractérisation par spectroscopie IR-FT et fluorescence de deux variété d'huile d'olive d'Algérie en l'occurrence Chemlal et Blanquette de Guelma.
- ❖ La richesse de l'huile d'olive en antioxydants, nous a conduit à une focalisation sur la teneur en antioxydants naturels et en particulier les polyphénols.
- ❖ L'étude a été étendue à un analogue du polyphénol naturel Apigénine à un antioxydant synthétique le 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl.

D'autre part, nous avons réalisé une étude théorique détaillée de l'inclusion de la molécule invitée 1,2-dihydro-2-méthyl-2-phényl-3H-indole-3-one-1-oxyl dans la molécule hôte  $\beta$ -Cyclodextrine méthylé (RMb-CD) en utilisant la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) incorporant diverses fonctionnelles hybrides d'échange-corrélation: B3LYP-D3, M06-2X et WB97X-D avec la valence double Zêta 6-31G(d) dans le vide.

Les résultats des énergies de complexation sont en faveur de l'orientation C2. De plus, la fonctionnelle B3LYP-D3 est plus précise que la fonctionnelle M06-2X et WB97X-D. L'investigation théorique effectuée nous a permis de prédire, quantifier et caractériser les différentes interactions impliquées dans la formation des complexes d'inclusion.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure ce qui suit:

- ❖ Du point de vue énergétique (énergie de complexation, d'interaction) les modèles C1 et C2 sont stables, en particulier le modèle C2 est plus stable dans le vide.  
Le RM-bCD est plus déformée que le radical nitroxyde indolinonique dans le vide ce qui montre qu'il est plus flexible quant à la réception de l'invité.  
Le gap énergétique  $\Delta E(\text{HOMOLUMO})$  et les descripteurs de réactivité globaux des molécules libres sont plus importants que leurs partenaires complexées, laissant prévoir la formation d'un complexe plus stable.
- ❖ L'analyse EDA montre également que les deux modèles C1 et C2 sont stables ( $\Delta E_{\text{bonding}}$  négatif) et proposent que l'énergie électrostatique et l'énergie de la dispersion sont les composants majeurs du  $\Delta E_{\text{bonding}}$

- ❖ Le calcul des charges atomiques de l'invité par la méthode de Mulliken a permis de déterminer que le radical nitroxyde indolinonique est un site accepteur d'électrons.
- ❖ Le mécanisme HAT est le plus favorisé pour la formation du radical sous vide et dans eau (modèle IEFPCEM). Les descripteurs calculés du moment dipolaire et de la réactivité globale du les radicaux sont améliorés après complexation en RM-bCD, donnant cette solubilité et cet antioxydant l'activité est augmentée après les interactions du radical nitroxyde indolinonique avec le RM-bC
- ❖ Pour améliorer la précision de l'identification, des examens plus approfondis ont été menés avec une attention plus particulière.
- ❖ L'étude des interactions intermoléculaires utilisant les méthodes NBO, QTAIM, NCI et MEP est menée afin d'examiner les facteurs qui contribuent à l'incorporation et à la stabilisation du complexe.
- ❖ En utilisant les méthodes AIM et NBO, les interactions intermoléculaires ont été examinées pour élucider l'essence de la liaison hydrogène. Sur la base des résultats, il a été déterminé que la liaison hydrogène joue un rôle primordial dans l'établissement et la durabilité des complexes d'inclusion.
- ❖ Enfin l'analyse NCI, il a été établi que la formation des deux complexes d'inclusion était attribuée à la coexistence de liaisons hydrogène, aux interactions de Van der Waals et à la répulsion stérique. Selon le NCI, il existe une concordance avec l'analyse NBO, indiquant que le complexe d'inclusion est fortifié à la fois par les interactions de Van Der Waals et par les liaisons hydrogène.
- ❖ Après analyse finale, cette étude a élargi et renforcé notre compréhension. L'étude actuelle des complexes supramoléculaires offre un vaste champ de recherche fondamentale et offre d'importantes opportunités de découverte. Les conclusions de cette étude confirment son efficacité, comme en témoignent les résultats obtenus.

## Perspective

Comme perspective à ce travail, nous envisageons de compléter ce travail en utilisant :

1. L'inclusion d'un antioxydant naturel l'apigénine dans la  $\beta$ -cyclodextrine méthylée

En présence et absence du solvant.

2. Application des nouvelles techniques d'analyses computationnelle.