

N° d'ordre

Thèse confidentielle

Université LILLE 1- SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Ecole doctorale de
Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LILLE 1 - SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Mention : Molécules et matière condensée

Présentée et soutenue par

Clémentine MARTEAU

**ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES PHENOLS :
MECANISMES, CINETIQUES, EFFETS DE SOLVANTS ET SYNERGIES**

Thèse dirigée par :

Pr. Jean-Marie Aubry et Pr. Véronique Nardello-Rataj

soutenue le 12 Juillet 2013

devant le Jury composé de :

Rapporteurs :

Pr. Monique Gardès-Albert - Université Paris Descartes
Pr. Olivier Dangles - Université d'Avignon

Examineurs :

Dr. Elena Giménez-Arnau - Université de Strasbourg
Dr. Dominique Favier - Société International Flavors & Fragrances

Directeurs :

Pr. Jean-Marie Aubry - Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille
Pr. Véronique Nardello-Rataj - Université Lille 1

« Une femme sans parfum est une femme sans avenir »

Coco Chanel

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire « Oxydation et physico-chimie de la Formulation », équipe d'accueil Chimie Moléculaire et Formulation (EA. 4478), sous la direction du Pr. Jean-Marie Aubry. Je tiens à lui adresser mes remerciements pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, d'avoir encadré cette thèse, et surtout de m'avoir fait confiance dans la réalisation de ces travaux. Je n'oublie pas votre aide précieuse apportée lors de la rédaction de ce manuscrit. La pertinence de vos critiques a été plus que constructive et utile.

J'adresse mes plus vifs remerciements à ma co-directrice de thèse, le Pr. Véronique Nardello-Rataj. Je la remercie pour sa disponibilité, son écoute, son soutien, sa bonne humeur et, surtout, merci pour toutes ces discussions et ces bons moments passés ensemble. Son soutien et sa confiance en moi m'ont été d'une aide précieuse. Sois assurée de mon amitié sincère.

Je tiens, plus particulièrement, à adresser mes sincères remerciements ainsi que toute ma gratitude au Dr. Dominique Favier, responsable R&D de la société IFF. Je vous remercie de m'avoir offert la possibilité de réaliser cette thèse, de m'avoir accordée votre confiance et de m'avoir toujours soutenue personnellement et professionnellement. Vous m'avez mis sur le chemin de ce qui est devenue pour moi une passion : la recherche et je vous en suis reconnaissante.

Je tiens ensuite à remercier l'ensemble des membres du jury : le Pr. Monique Gardès-Albert, Professeur à l'université de Paris Descartes, le Pr. Olivier Dangles, Professeur à l'université d'Avignon, pour avoir accepté de juger ce travail et le Dr. Elena Giménez-Arnau, Chargée de recherche CNRS, à l'université de Strasbourg d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce manuscrit.

Merci aux personnes qui ont contribué à ce travail, Raiana, Clément, Marion, Valeryia, Audrey et Gaëlle. J'ai pris plaisir à partager avec vous. Merci également à Stéphanie Woimant et Gaël-François, de la société IFF, pour leur accueil, leur sympathie et leur aide.

Un grand merci à Christel Pierlot et Valérie Molinier, maîtres de conférences, pour votre accueil et votre aide. Merci également à Christophe Penverne, Ingénieur d'études et Raphaël Lebeuf, maître de conférences, pour votre aide si précieuse dans la réalisation de certains de ces travaux ! Ce fût un plaisir pour moi de me prêter au jeu des travaux pratiques et de la taquinerie !

J'adresse mes chaleureux remerciements à mes collègues de bureau, Loïc Leclercq, maître de conférences, et Adrien, doctorant, pour ses 3 années folles passées ensemble. Me supporter au quotidien n'est pas chose facile mais vous l'avez fait dans la bonne humeur et la joie. Merci !

Je remercie aussi tous les doctorants du laboratoire pour leur bonne humeur et leur générosité : Bing, Roberto, Adrien, Fermin et Thomas. Merci d'avoir instauré un climat si sympathique et polyglotte.... Merci également aux jeunes docteurs, Aurélie, Marion et Morgan de nous avoir montré le chemin...

Qu'elles soient blondes, rousses ou brunes, Delphine, Laurianne et Andréa, un grand merci à vous 3 pour votre soutien infaillible, votre écoute et votre bonne humeur. Vous m'avez été d'une aide précieuse au quotidien ! Un merci plus particulier à Delphine et Mathieu pour tout ce que vous m'avez apportée pendant ces 3 ans (amitié, soutien, rires...).

Je remercie tous mes amis et plus particulièrement, Cédric, d'avoir été si présent tout au long de ces 3 ans ! Mes deux lillois d'adoption, Charlotte et Steve qui ont eu la lourde tâche de m'aider à traverser cette période si difficile qu'est la rédaction. Vous m'avez écouté, encouragé, soutenu et surtout vous m'avez fait rire ! Merci à vous ! Merci également à Justine, Pauline, Romain...

Je remercie mes parents qui ont toujours cru en moi, et qui ont toujours su me montrer à quel point, ils sont fiers de moi. Une pensée également à ma famille d'adoption, la fratrie Roussy qui m'a soutenu pendant ces 3 années.

Enfin, parce qu'il faut, comme on dit, garder le meilleur pour la fin, je remercie celui qui a probablement le plus contribué à la réalisation de cette thèse : Julien. Si je devais énumérer les raisons de mes remerciements, il me faudrait bien plus que cette thèse. Tu m'as écoutée, rassurée, motivée, soutenue dans tous mes choix et surtout tu as toujours cru en moi. Sans ta patience et ton soutien infaillible, je n'en serai pas là. Parce que les mots les plus simples sont parfois les plus justes: Un grand Merci à toi.

Résumé

De nombreux produits quotidiens (détergents, produits d'hygiène, cosmétiques, eaux de toilette...) contiennent des parfums dont certaines molécules sont sujettes à l'autoxydation au contact de l'air. Cette dégradation oxydante peut entraîner une perte des propriétés olfactives, l'apparition d'odeurs désagréables, le virage des couleurs et la formation de substances irritantes ou allergisantes. L'ajout d'antioxydants est donc nécessaire pour stabiliser les formules. Cependant, les antioxydants synthétiques tels que le BHA ou le BHT suscitent la méfiance des consommateurs et sont ou seront interdits par les futures directives européennes. Des solutions alternatives doivent donc être trouvées en cherchant parmi les antioxydants naturels les plus efficaces et les plus inoffensifs et en exploitant au mieux les synergies, souvent constatées mais rarement comprises, entre les antioxydants et les autres ingrédients de la formule. C'est dans ce contexte que ce travail de thèse a été réalisé avec un triple objectif : élucider les mécanismes de fonctionnement des antioxydants, seuls ou en association, comprendre les effets de matrices sur leur activité et, identifier et rationaliser les effets de synergie. La cible moléculaire était une fragrance aldéhydique (décanal) connue pour être très sensible à l'oxygène et difficile à stabiliser. Quant aux antioxydants, le choix s'est porté sur les phénols (synthétiques, naturels ou « parfumés ») qui inhibent les processus d'oxydation radicalaire en chaîne en transférant un H[•] aux radicaux oxygénés intermédiaires.

La première partie était consacrée aux antioxydants phénoliques pris isolément. Nous avons calculé par DFT les énergies des liaisons ArO-H et avons vérifié qu'elles étaient corrélées aux constantes de vitesse apparentes k_{app} de la réaction entre les phénols et le radical $dp\dot{p}h$ sauf pour les phénols très encombrés. Ensuite, nous avons étudié les effets de matrice en mesurant k_{app} dans une large gamme de solvants et avons ainsi montré que la valeur du pK_a des phénols et la polarité du milieu avaient une profonde influence sur la vitesse de réaction et sur le mécanisme de transfert de H[•] (HAT vs SPLET). Une analyse chimique des produits d'oxydation des phénols a révélé que les radicaux ArO[•] formés après le transfert de H[•], évoluent selon leurs structures soit par dismutation soit par dimérisation. La mesure du pouvoir inhibiteur des phénols sur la vitesse d'autoxydation du décanal par O₂, a confirmé l'ordre d'efficacité des antioxydants établi auparavant par les approches théorique et cinétique. Enfin, l'étude de l'influence des substituants des phénols nous a amenés à greffer un motif propényle en position *ortho* de la fonction phénol pour aboutir à de nouveaux antioxydants efficaces.

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés aux interactions entre phénols et/ou additifs de la parfumerie. Nous avons trouvé que les énergies des liaisons ArO-H de l'antioxydant primaire (ex : α -tocophérol) et du co-antioxydant ainsi que leurs concentrations relatives sont les paramètres clés gouvernant l'apparition de synergies ou d'antagonismes. Un mécanisme général a pu être proposé pour expliquer les différents comportements. En effet, le radical issu de l'antioxydant primaire évolue différemment selon la labilité de l'hydrogène du co-antioxydant. Quand ce dernier est suffisamment réactif, il cède un H[•] en régénérant l'antioxydant primaire et une synergie apparaît. Parfois, le radical ArO[•] issu du co-

antioxydant transfère un H[•] encore plus facilement que l'antioxydant et le co-antioxydant eux-mêmes et, dans ce cas, l'effet de synergie est beaucoup plus marqué. En revanche, certains co-antioxydants donnent des radicaux qui dégradent l'antioxydant primaire, ce qui explique l'effet antagoniste. Enfin, nous avons montré que les milieux polaires empêchent la régénération de certains antioxydants primaires et inhibent donc les synergies.

Mots clefs : Parfums, aldéhydes, antioxydants, phénols, solvants, synergie, BDE, dpph

Abstract

Many everyday products (detergents, hygiene products, cosmetics, colognes ...) contain fragrances in which some molecules are prone to autoxidation in the presence of oxygen. This oxidative degradation can lead to the loss of olfactory properties, the appearance of off-notes or colors and the formation of irritant or allergenic substances. The antioxidants addition is necessary to stabilize formulas. However, consumers distrust the synthetic antioxidants such as BHA or BHT which are or will be banned by future European directives. New alternatives must be found either by identifying the most efficient and the most harmless natural antioxidants, or by taking benefits from the synergies between antioxidants and other ingredients in the formula which are often observed but rarely understood. In this context, the three aims of this work were: to establish mechanisms of antioxidant action, alone or in mixture, to identify the matrix effects on their efficiency and to rationalize synergies. The target molecule was a fragrant aldehyde (decanal) known to be very sensitive to oxygen and difficult to stabilize. Concerning antioxidants, the choice fell on phenols (synthetic, natural or "fragrant") which inhibit the free radical chain oxidation by transferring a H^\bullet to oxygen radical intermediates.

The first part was focused on the study of phenolic antioxidants alone. We calculated by DFT the bond dissociation energies of ArO-H and we verified that they were correlated with apparent rate constants k_{app} of the reaction between phenols and $dpph^\bullet$ radical except for hindered phenols. Then, we studied the matrix effects by measuring k_{app} in a wide range of solvents and we showed that the pK_a value of the phenol and the medium polarity had a major influence on kinetics rate and the mechanism of the hydrogen transfer reaction (HAT vs. SPLET). An analysis of some phenols oxidation products showed that ArO $^\bullet$ radicals formed after the hydrogen transfer, react either by disproportionation or by dimerisation, according to their chemical structure. Measurement of phenols inhibitory capacity on the decanal autoxidation rate, confirmed the antioxidant efficiency order previously established by theoretical and kinetics approaches. Finally, the study of the influence of phenol substituents has led us to introduce a propenyl group *ortho* to the phenolic moiety of phenols in order to obtain new efficient antioxidants.

In a second part, we are interested in the interactions between phenols and/or cosmetics additives. We found that the bond dissociation energies of ArO-H and the relative concentrations of the primary antioxidant (e.g. α -tocopherol) and co-antioxidant are the key parameters responsible for the synergistic or antagonist effects. A general mechanism has been proposed to explain the different behaviors. Indeed, the radical derived from the primary antioxidant reacts differently according to the lability of the co-antioxidant hydrogen. When this one is sufficiently reactive, it transfers a H^\bullet , regenerating the primary antioxidant and leading thus to a synergistic effect. Sometimes the ArO $^\bullet$ radical derived from co-antioxidant transfers a H^\bullet more easily than the antioxidant and the co-antioxidant themselves and in this

case, the synergistic effect is more important. On the contrary, some co-antioxidants give radicals which are able to degrade the primary antioxidant explaining the antagonist effect. Finally, we have shown that polar environments prevent the regeneration of some primary antioxidants and thus inhibit synergies.

Keywords: Perfume, aldehydes, antioxidants, phenols, solvents, synergy, BDE, DPPH

Table des matières

REMERCIEMENTS	V
RESUME	VII
ABSTRACT	IX
TABLE DES MATIERES	XI
LISTE DES ABREVIATIONS LES PLUS UTILISEES	XV
LISTE DES SYMBOLES LES PLUS UTILISES	XVI
GLOSSAIRE DES MOLECULES	XVII
INTRODUCTION GENERALE	1
-CHAPITRE 1-INHIBITION DE LA DEGRADATION OXYDANTE DES ALDEHYDES PAR LES PHENOLS	11
I.1. Etat de l'art de la dégradation oxydante des molécules de la parfumerie et action des antioxydants	12
I.2. Méthodes de mesure du pouvoir antioxydant	18
I.2.1. Mesure de la consommation des substrats ou de la formation des produits d'oxydation	19
I.2.2. Tests basés sur la détection des radicaux libres	22
I.2.3. Procédures sélectionnées pour déterminer le pouvoir antioxydant de phénols	23
I.3. Propriétés thermodynamiques des phénols	24
I.3.1. Définition des paramètres BDE, IP et pK _a	25
I.3.2. Détermination du caractère antioxydant des phénols par le calcul de la BDE	26
I.3.3. Evaluation de la stabilité des phénols par le calcul du potentiel d'ionisation	38
I.3.4. Evaluation de l'acidité des phénols	42
I.3.5. Conclusions	44
I.4. Détermination de l'efficacité antioxydante des phénols de la parfumerie	45
I.4.1. Principe du test au dpph [•] ou 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl radical	45
I.4.2. Sélection des phénols étudiés	51
I.4.3. Mesure de la constante de transfert d'hydrogène par le test dpph [•] en solvant apolaire aprotique : construction d'une échelle de réactivité	52
I.4.4. Effet de solvant sur la réactivité anti-radicalaire de l' α -tocophérol, de l'isoeugénol et de l'eugénol.	55
I.4.5. Détermination du nombre stœchiométrique de phénols de la parfumerie	67
I.4.6. Activité antioxydante des phénols de la parfumerie vis-à-vis de l'oxydation d'un aldéhyde : le décanal	70
I.4.7. Conclusions	80
I.5. Efficacité antioxydantes des phénols naturels	81

I.5.1. Choix des phénols naturels	82
I.5.2. Evaluation de la labilité des fonctions phénoliques	86
I.5.3. Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph [*] dans différents solvants.	87
I.5.4. Interprétation de la réactivité des phénols naturels et de l'effet de solvant	96
I.5.5. Conclusions	97
I.6. Protection des aldéhydes contre la dégradation oxydante par les phénols	98
I.6.1. Sélection des phénols	98
I.6.2. Discussion du pouvoir antioxydants de 9 phénols	99
I.6.3. Conclusions	103
I.7. Amélioration des propriétés antioxydantes de phénols	104
I.7.1. Réaction de greffage du groupement propényle en position <i>ortho</i> .	105
I.7.2. Propriétés antioxydantes des phénols <i>o</i> -substitués par un groupement propényle	107
I.7.3. Etude des propriétés antioxydantes d'un <i>ortho</i> -propényl- <i>para</i> -méthyl-phénol	111
I.7.4. Conclusions	112
CONCLUSIONS DU CHAPITRE 1	115
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 1	119
-CHAPITRE 2-ETUDE DES PHENOMENES DE SYNERGIE ENTRE LES ANTIOXYDANTS PHENOLIQUES, LES PHENOLS ET LES ADDITIFS DE LA PARFUMERIE.	137
II.1. Introduction aux phénomènes de synergie	138
II.2. Etude des phénomènes de synergie entre phénols	144
II.2.1. Présentation de 3 cas de synergies et des mécanismes impliqués. ^{106,219}	144
II.2.2. Phénomènes de synergie liée à l'activité de l'antioxydant phénolique le plus efficace : l' α -tocophérol	147
II.2.3. Phénomène de synergie avec le TBHQ comme antioxydant	192
II.2.4. Phénomène de synergie de régénération du BHT	196
II.2.5. Synergie à 3 ou 4 phénols lors de l'oxydation du décanal	199
II.2.6. Conditions d'application de la synergie α -tocophérol/BHT pour la protection d'aldéhydes	201
II.2.7. Conclusions	203
II.3. Etude détaillée de la synergie α-tocophérol/BHT par la méthode dpph[*]	205
II.3.1. Effet de solvant sur la synergie α -tocophérol/BHT	206
II.3.2. Exaltation du phénomène de synergie par les alcools.	213
II.3.3. Identification des produits d'oxydation de l' α -tocophérol et du BHT seuls ou en mélange	218
II.3.4. Conclusions	225
II.4. Etude des synergies induites par un additif particulier de la cosmétique : l'acide citrique	225
II.4.1. Etude de la synergie α -tocophérol/acides organiques	228
II.4.2. Synergie du gallate de propyle et des dérivés du catéchol avec les acides organiques	241
II.4.3. Suppression de l'effet antagoniste du mélange α -tocophérol/gallate de propyle par l'ajout d'acide citrique	244
II.4.4. Exemple de produits commerciaux exploitant cette synergie antioxydant/acide organique.	245
II.4.5. Conclusions	255

CONCLUSIONS DU CHAPITRE 2	257
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2	261
CONCLUSIONS GENERALES	271
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	281

Liste des abréviations les plus utilisées

abréviation	Nom complet
tocophérol	α -tocophérol
BHT	hydroxytoluène butylé
BHA	hydroxyanisole butylé
AIBN	azobisisobutyronitrile
IOU	Inhibited Oxygen Uptake
LDL	Low Density Lipoproteines
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
BDE	Bond Dissociation Energy or Enthalpy
dpph[•]	Radical 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
IP	Potentiel d'ionisation
DFT	Density Functional Theory
HAT	Hydrogen Atom Transfer
SET-PT	Sequential Electron Transfer-Proton Transfer
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
hept.	heptane
KSE	Kinetics Solvent Effects
TBHQ	<i>tertio</i> -butylhydroquinone
<i>m</i>-xyl	<i>m</i> -xylène
Tol.	toluène
EtOH	éthanol
MTBE	methyl <i>tertio</i> -butyl éther
AcOEt	acétate d'éthyle
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
MeOH	méthanol
BuOH	butanol
Oct-ol/oct-OH	octanol
TC	citrate de triéthyle
MI	myristate d'isopropyle
DBE	dibutyl éther
DP	diéthylphtalate
Oct-one	octanone
GC-MS/CG-SM	Chromatographie Gazeuse- Spectrométrie de Masse
HPLC/CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
DMF	Diméthyl formamide
AMVN	2,2'-azobis (2,4-diméthylvaleronitrile)
MPTZ	1,9-diméthylphenotiazine
PG	gallate de propyle
ACN	acétonitrile
PrOH	propanol
DMSO	diméthyl sulfoxyde
DPG	dipropylène glycol
MSTFA	N-Méthyl-N-(triméthylsilyl) trifluoroacétamide
EDTA	acide éthylène diamine tétraacétique

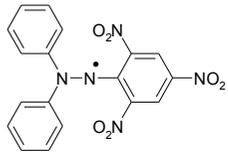
Liste des symboles les plus utilisés

Symbole	Nom complet
R^\bullet	radical alkyle
RCO^\bullet	radical acyle
$RC(O)O^\bullet$	radical acyloxyle
$RC(O)OO^\bullet$	radical acylperoxyde
ROO^\bullet	radical peroxyde
$ROOH$	hydroperoxyde
$RC(O)OOH$	peracide
$ArOH$	phénol
RH	substrat
AH_2	antioxydant
$CoAH_2$	co-antioxydant
AH^\bullet	radical phénoxyde de l'antioxydant
$CoAH^\bullet$	radical phénoxyde du co-antioxydant
A	produit d'oxydation final de l'antioxydant
CoA	produit d'oxydation final du co-antioxydant
QH_2	hydroquinone
QH^\bullet	radical de l'hydroquinone
Q	quinone
α	descripteur du caractère donneur de liaison d'hydrogène des phénols
β	descripteur du caractère accepteur de liaison hydrogène du solvant
σ	nombre stoechiométrique de la réaction d'inhibition
ϵ	constante diélectrique
k_p	constante de vitesse de l'étape de propagation
k_t	constante de vitesse de l'étape de terminaison
R_i	taux d'initiation
k_{inh}	constante de vitesse de l'étape d'inhibition
τ	période d'induction
P	pression
V	volume
k_{antiox}	constante de vitesse de l'étape d'inhibition de l'antioxydant
$k_{coantiox}$	constante de vitesse de l'étape d'inhibition du co-antioxydant
k'_{antiox}	constante de vitesse de la seconde étape d'inhibition de l'antioxydant
$k'_{coantiox}$	constante de vitesse de la seconde étape d'inhibition du co-antioxydant
k_{dism}	constante de vitesse de l'étape de dismutation
k_{dim}	constante de vitesse de l'étape de dimérisation
k_{syn}	constante de vitesse de l'étape de synergie
k_{decomp}	constante de vitesse de l'étape de décomposition du dimère
K_r	constante d'équilibre de la réaction de transfert d'hydrogène entre les phénols (antioxydant et co-antioxydant)

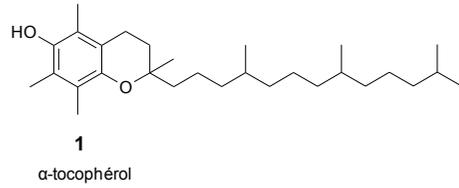
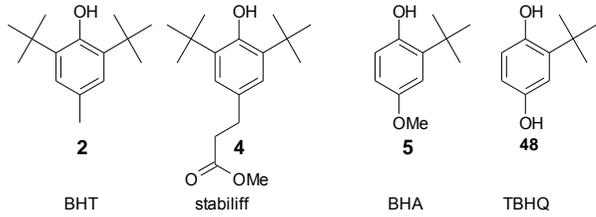
Glossaire des molécules

Glossaire Chapitre 1

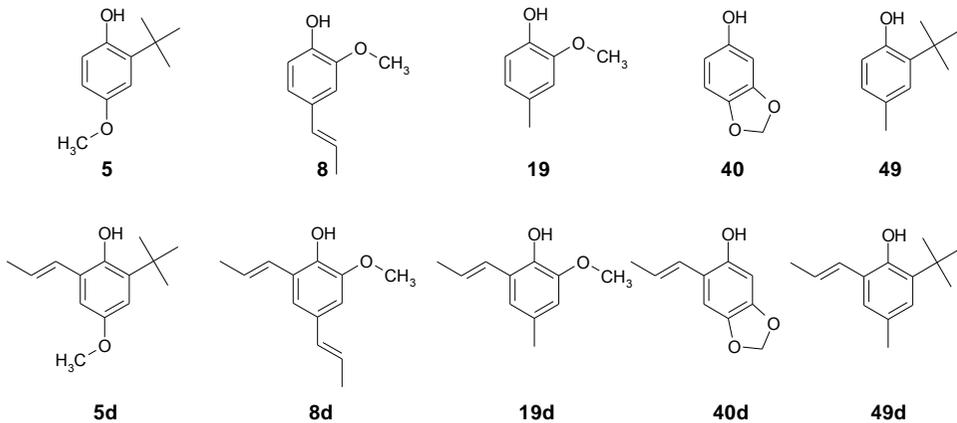
Radical DPPH[•]



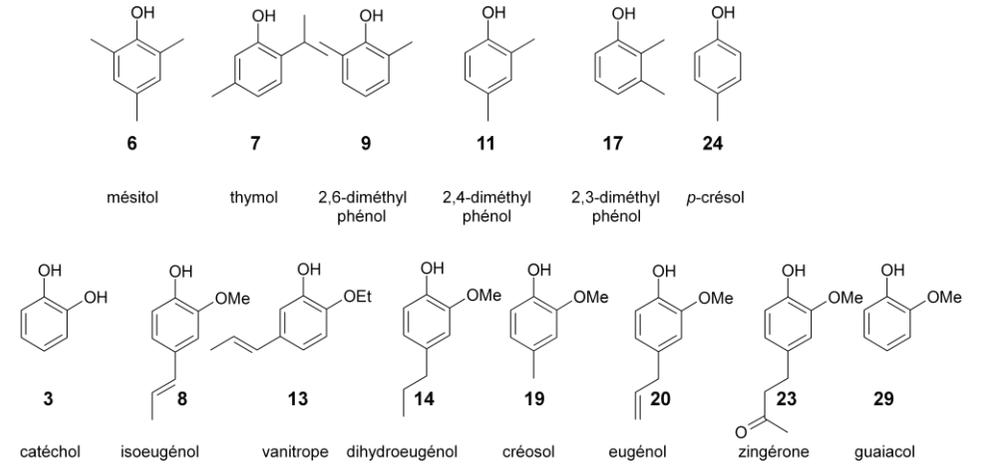
Antioxydants classiques



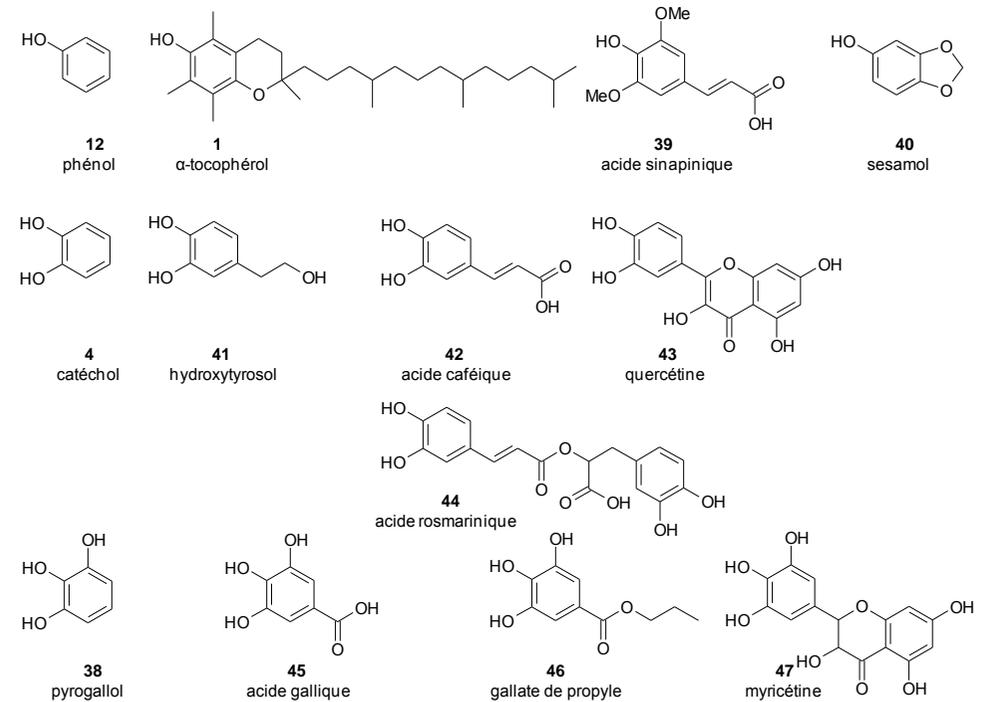
Phénols synthétisés :



Phénols odorants :

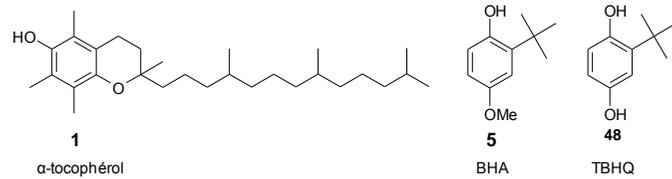
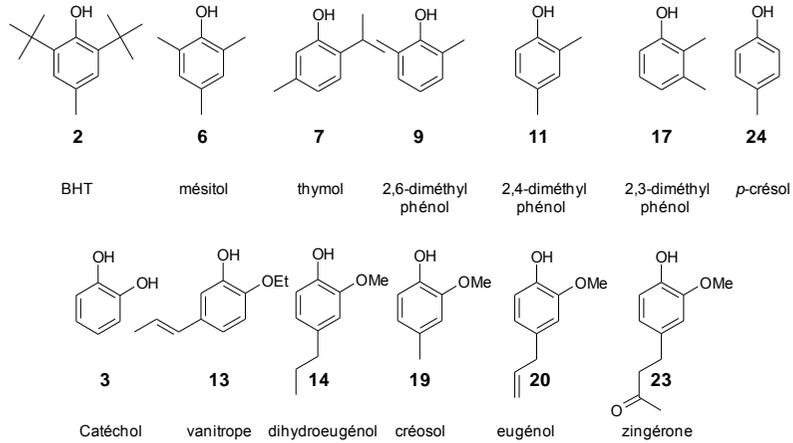


Phénols « naturels » :

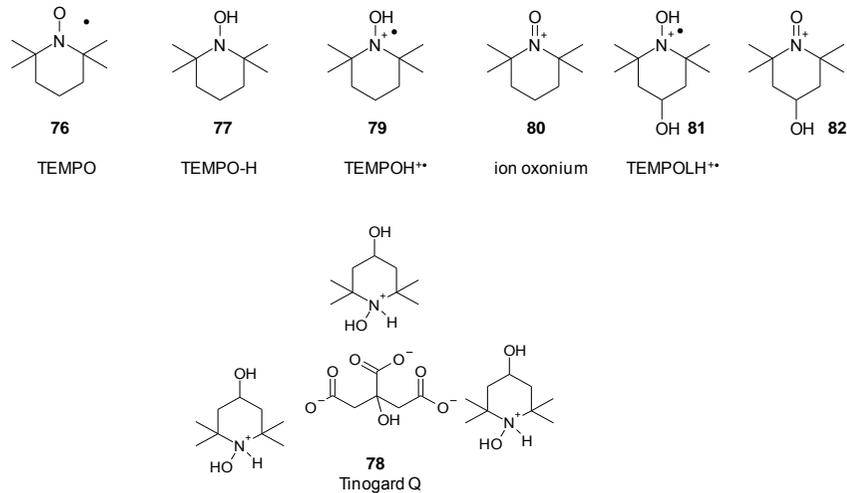


Glossaire Chapitre 2

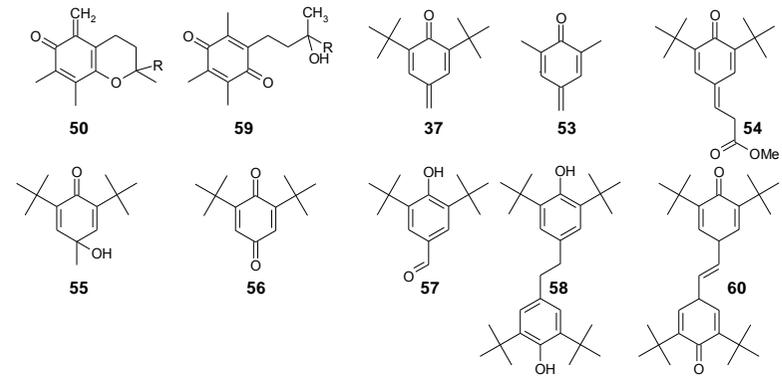
Phénols de la parfumerie et antioxydants classiques:



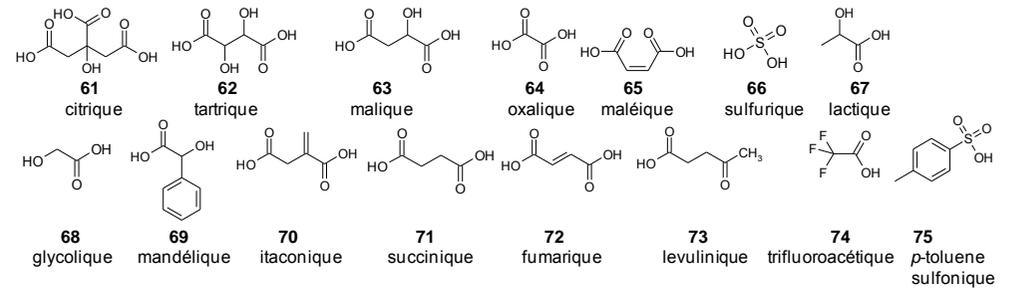
Dérivés hydroxylamine, nitroxydes...



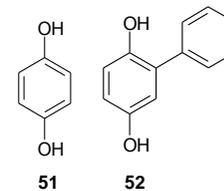
Produits d'oxydation:



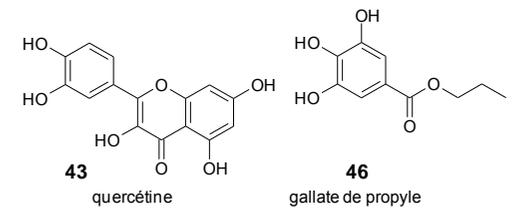
Acides organiques et minéraux :



Dérivés de l'hydroquinone :



Dérivés du catéchol et pyrogallol :



Introduction générale

Le mot « parfum » est apparu dans la langue française en 1528. Dérivé du verbe « fumer », il évoque des substances odoriférantes destinées à être brûlées tel que l'encens. Ce n'est qu'au XVII^e siècle qu'il prend le sens connu actuellement. Les premiers parfums, à base d'encens, étaient initialement offerts aux divinités et élaborés par les prêtres parfumeurs.¹ Tous les peuples antiques en consommaient abondamment, et plus particulièrement les Égyptiens et les Grecs qui se parfumaient à l'image des Dieux pour obtenir protection et bienveillance. Dès l'antiquité, le parfum connaît un usage profane par les femmes qui, depuis tous temps, s'en aspergent pour séduire.² Au Moyen Âge, les parfums sont de plus en plus associés à leurs vertus médicinales censées « combattre les émanations malsaines » : ils sont alors fabriqués par le parfumeur apothicaire.



Figure 1: A gauche : Des femmes Egyptiennes dont le plus grand plaisir était de parfumer leur chevelure avec des petits cônes de graisses et de résines. A droite : un homme de la renaissance portant un pomander (une pomme de senteur).

Ce n'est que bien plus tard, en Occident, que le parfum se développe à mesure que l'hygiène recule. On l'utilise alors pour camoufler les mauvaises odeurs et parfumer les vêtements, et plus particulièrement les gants.³ Les artisans gantiers deviennent ainsi parfumeurs et concurrencent le médecin, surtout à partir du XVI^e siècle lorsque Catherine de Medicis introduit en France la mode italienne du gant parfumé. La légende raconte même qu'elle se débarrassait des personnages en disgrâce en leur faisant cadeau d'une paire de gants parfumés et empoisonnés. À partir du XIX^e siècle, avec l'industrialisation de la parfumerie et le développement de nouveaux parfums de synthèse, le parfumeur est associé au chimiste, à l'industriel, voire au couturier ou à l'artiste.⁴ Le début du XX^e siècle marque définitivement l'association de la parfumerie au monde de la mode, devenant ainsi une industrie du luxe. Les parfumeurs, à l'origine des artisans, sont désormais dans l'ombre des marques et sont considérés comme des prestataires des clients pour lesquels ils créent, sans y être exclusivement attachés.⁵

Le plus grand succès mondial, le N^o 5 de Chanel, est un parfum créé en 1921 par Ernest Beaux pour la couturière Coco Chanel qui désirait un parfum épuré en accord avec sa mode : « *Un parfum artificiel, je dis bien artificiel comme une robe, c'est-à-dire fabriqué. Je*

*suis un artisan de la couture. Je ne veux pas de rose, de muguet, je veux un parfum qui soit un composé ».*⁶ D'après la légende, le nom de ce parfum à succès, a même été dicté par la date de lancement de sa collection de prêt-à-porter « *Je lance ma collection le 5 mai, cinquième mois de l'année, laissons lui le numéro ... et ce numéro 5 lui portera chance ».*⁶



Figure 2: A gauche : Flacon du Chanel N°5, A droite : Coco Chanel, célèbre couturière des années 20 et commanditaire du Chanel n°5.

A l'image des nouvelles matières textiles, comme le jersey que Coco Chanel a réussi à imposer, se développent de nouvelles tendances olfactives dans les parfums comme les aldéhydes, utilisés pour la première fois dans Chanel N°5. Le 2-méthyl undécanal, un aldéhyde synthétique, obtenu par la réaction de Darzens, développée en 1904 (Figure 3), représente l'odeur majeure de la note de tête parmi un total de 80 ingrédients.⁷ Les aldéhydes apportent de la puissance et de la fraîcheur aux parfums mais également améliorent le pouvoir de diffusion des compositions.

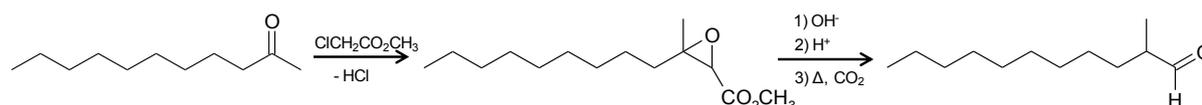


Figure 3: Schéma réactionnel de la synthèse du 2-méthyl undécanal par la réaction de Darzens.

De nos jours, les parfums au sens large, se retrouvent dans des produits manufacturés variés comme les cosmétiques, les détergents, les produits d'hygiène, de soin corporels ou encore les désodorisants d'intérieur ou de voiture. Ils confèrent une dimension hédonique à ces produits et font partie des principaux critères de choix du consommateur. En raison de leur usage très répandu, l'exposition de la population aux parfums est intense. A côté des effets olfactifs désirés et bénéfiques, il faut garder à l'esprit que les parfums sont de savants mélanges de quelques centaines de molécules, qui peuvent parfois présenter des effets négatifs pour le consommateur : une certaine toxicité, une irritation potentielle de la peau et un risque d'allergies de contact.⁸ A ces problèmes s'ajoutent également ceux liés au vieillissement de la composition parfumée. Ce phénomène, exalté par leur sensibilité à l'air, à la chaleur ou à la lumière peut induire une modification des propriétés physico-chimiques de

certaines molécules, une altération des propriétés organoleptiques du parfum (couleur et odeur) et surtout l'apparition d'allergènes.⁹

La dégradation des compositions parfumées et de leurs molécules résulte le plus souvent d'un processus d'oxydation complexe dépendant de nombreux facteurs.¹⁰ Parmi les 3000 fragrances à disposition du parfumeur, les **aldéhydes** et les **terpènes** représentent les familles de molécules les plus sensibles à l'oxydation.¹¹ La composition du Chanel N°5, riche en aldéhydes (e.g. dérivés du décanal, de l'undécanal, et du dodécanal) rend donc ce parfum extrêmement fragile. De façon générale, les réactions d'oxydation, dont les principaux acteurs sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les radicaux peroxytes, sont étudiées depuis longtemps car elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques et dans la dégradation de nombreux produits manufacturés tels que les produits alimentaires (e.g. corps gras insaturés),¹² les polymères (e.g. polypropylène, polyisoprène),¹³ les cosmétiques (e.g. squalène), etc.¹⁴

Pour minimiser cette dégradation oxydante, le formulateur n'a d'autre choix que d'anticiper le problème en optimisant au mieux les conditions de stockage des matières premières (e.g. absence de lumière et de chaleur) et les procédés de fabrication des parfums. Il peut également incorporer dans sa formulation des additifs, en particulier des antioxydants.¹⁵ Ces précautions garantissent aux consommateurs une meilleure stabilité du produit en termes de propriétés fonctionnelles et une utilisation sans risque. Les **antioxydants** exercent leurs propriétés protectrices à différentes étapes du processus d'oxydation et selon différents mécanismes (Figure 3). En fonction des ROS cibles, on distingue **deux familles d'antioxydants** : les antioxydants dits « **primaires** », qui piègent les radicaux libres et interrompent les réactions radicalaires en chaîne et les antioxydants dits « **secondaires** » qui agissent en prévention sur les espèces chimiques susceptibles d'intervenir au cours de la dégradation oxydante.^{15, 16} Les antioxydants primaires sont les plus utilisés et il s'agit le plus souvent de phénols, d'origines naturelle ou synthétique. Le choix de ces antioxydants se fait en fonction de leur capacité antioxydante, leur sensibilité au pH, leur prédisposition à engendrer des odeurs désagréables ou des couleurs, de leur disponibilité, de leur "toxicité" acceptable vis-à-vis de l'application et de leur coût.¹⁵

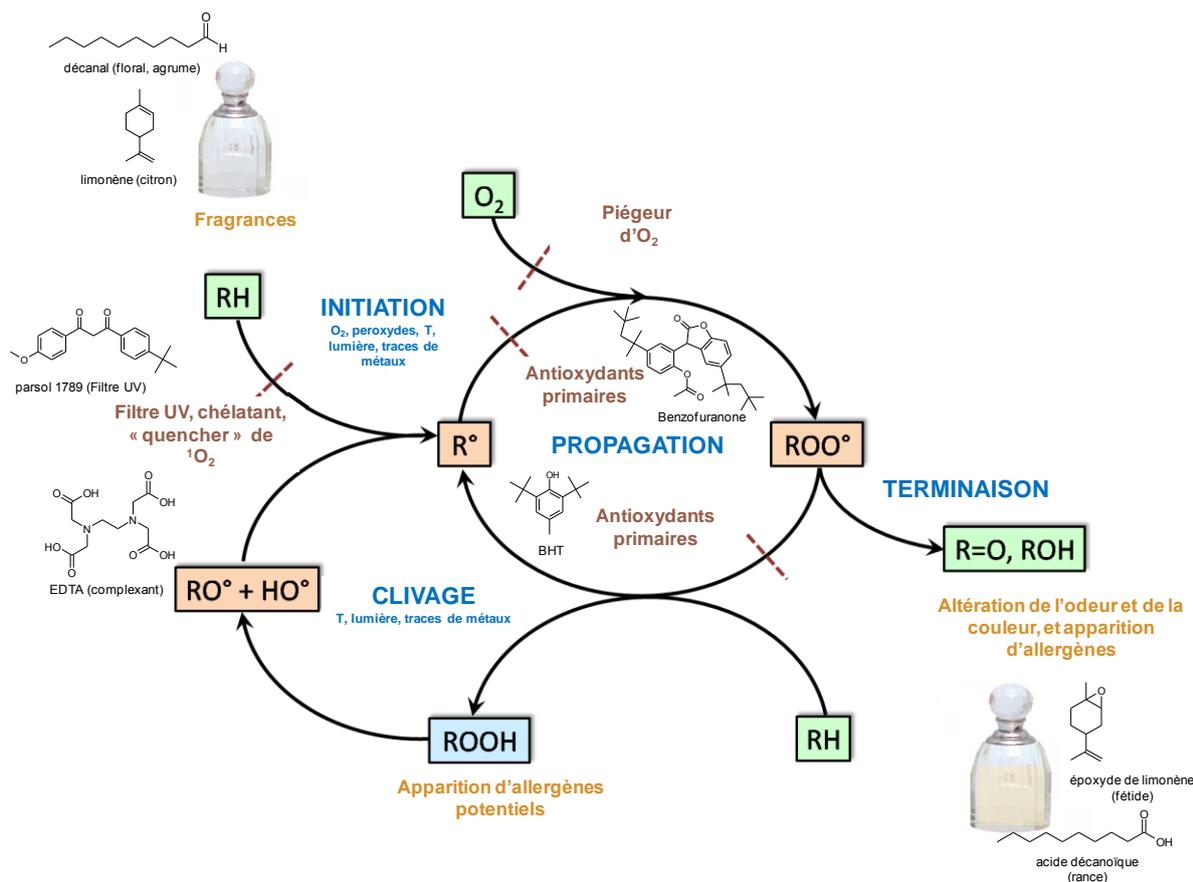


Figure 4: Mécanisme d'action des antioxydants lors de l'autoxydation d'une fragrance.¹⁷

Les antioxydants phénoliques synthétiques les plus utilisés sont actuellement le **butylhydroxytoluène (BHT)**, le **butylhydroxyanisole (BHA)**, la **butylhydroquinone (TBHQ)** et le **gallate de propyle**.

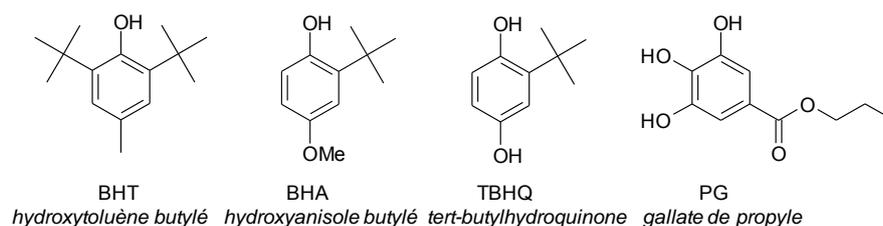


Figure 5: Structures chimiques des principaux phénols synthétiques.

Ces phénols sont capables de transférer rapidement un hydrogène aux radicaux peroxydes ou acylperoxydes et ainsi inhibent la réaction d'oxydation radicalaire en chaîne.¹⁶ Pour des raisons de toxicité ou des risques d'irritation, certains antioxydants acceptables et efficaces dans le domaine des matériaux (polymères, caoutchouc) ne le sont plus lorsque les produits sont destinés à être ingérés ou en contact avec la peau. En cosmétique, le BHT et le BHA restent les plus utilisés mais depuis quelques années, ils font l'objet de nombreuses études quant à leur toxicité et sont sujets à des polémiques laissant présager une interdiction prochaine de les utiliser.^{15, 18, 19} Le BHA a déjà été interdit en tant qu'ingrédients de la

parfumerie.¹⁵ Des études de toxicité par voie orale ont montré que le BHT induirait, à doses aiguës comme à doses modérées chroniques, des dommages hépatiques et rénaux chez les rats.¹⁹ En plus des effets sur le foie et les reins quand il est ingéré, **le BHT, appliqué sur la peau**, aurait des effets toxiques sur les tissus pulmonaires.²⁰ Enfin, les particules de BHT inhalées favoriseraient l'apparition de crise d'asthme, et par voie orale, causeraient une aggravation de la maladie chez l'animal.²¹

*Tableau 1: Toxicités démontrées ou supposées du BHA et du BHT pour l'homme et l'animal.*¹⁵

Effets	BHA	BHT
Chez l'homme (suspectés)		Augmente le risque de cancer Perturbateur hormonal Neurotoxique Hypertrophie du foie Toxique pour la peau, le foie et les reins Ralentit la croissance cellulaire Augmente les réactions allergiques
Chez les animaux (suspectés ou démontrés)	Favorise les tumeurs du foie et de l'estomac A forte dose conduit à des lésions du foie et des reins Altération des organes génitaux Diminue l'activité d'enzymes hépatiques Diminue le sommeil Diminue les réflexes Forme des lésions de la thyroïde	Favorise le cancer des poumons Effet hémorragique Altère le taux de cholestérol Altération du système immunitaire Diminue le sommeil Augmente l'agressivité Modification du comportement Endommage l'ADN des organes gastro-intestinaux Action négative sur l'apprentissage Augmente la toxicité de plusieurs composés

Les industriels sont de plus en plus confrontés à des problèmes de santé publique, notamment liés à l'utilisation de matières premières synthétiques dans les produits cosmétiques. Le manque de données des toxicités à long terme de ces produits conduit à la réduction progressive de leur utilisation. Dans ce contexte, ils se tournent donc de plus en plus vers des composés naturels. Ces produits alternatifs sont parfois plus sûrs aux yeux du consommateur mais sont surtout un moyen de le rassurer quant à leur innocuité. Ainsi, on voit apparaître de plus en plus sur le marché des produits à base d'huiles essentielles comme substituts des antioxydants synthétiques ou des composés issus de matières végétales.¹⁵ L' **α -tocophérol**, l'antioxydant naturel le plus utilisé en cosmétique, peut être introduit dans les formulations à des concentrations plus élevées que le BHA et le BHT sans provoquer de problèmes de santé pour le consommateur du fait de sa plus faible toxicité. Son activité en tant qu'antioxydant est largement prouvée dans la littérature.²² En plus de cette tendance du retour au naturel, qui ne déroge pas pour autant à la contrainte des quantités autorisées, les industriels et les scientifiques s'intéressent aux propriétés des mélanges d'antioxydants, qui présentent les intérêts majeurs de mieux protéger de la dégradation oxydante, de diminuer la quantité d'antioxydants potentiellement toxiques dans les produits finaux et d'exploiter les propriétés antioxydantes des phénols odoriférants présents dans la plupart des huiles essentielles.

L'exploitation des phénomènes de synergie est courante dans les produits formulés complexes car ils permettent de gagner en efficacité tout en diminuant les quantités d'additifs.

Cette synergie est même parfois indispensable pour assurer le bon fonctionnement d'un additif. A titre d'exemple, les filtres UV présents dans les produits solaires ou en parfumerie fine, doivent répondre aux critères d'efficacité et de stabilité. Cependant, la plupart des filtres UVA disponibles sur le marché actuellement, sont peu stables photochimiquement.²³ La réglementation n'autorisant qu'une quantité limitée de filtres solaires dans les formulations, il est indispensable de rajouter un composé capable de stabiliser ces filtres UV. Le mélange butylméthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789, F₁) et le diphenylcyanoacrylate (Uvinul 539, F₂) illustrent ce propos.²⁴

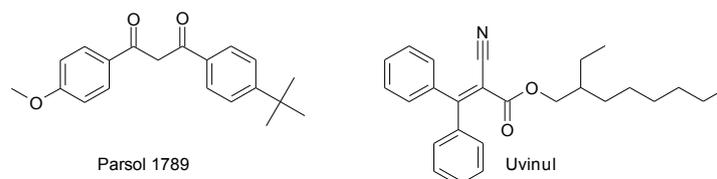
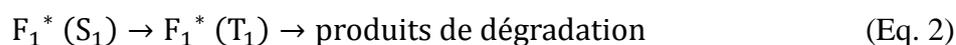
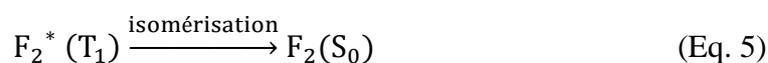
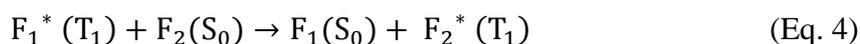


Figure 6: Structures chimiques des filtres UV Parsol 1789 et Uvinul 539.

Ces deux composés couvrent un large spectre UV (UVA et UVB). Sous l'action de la lumière, le Parsol 1789 se dégrade après photo-excitation (Eq. 1.) et transfert inter-système (Eq.2).²⁵



Toutefois, lorsqu'ils sont en mélange, l'Uvinul 539 désactive l'état triplet excité du Parsol 1789 (Eq. 4) et convertit l'énergie emmagasinée par isomérisation (Eq. 5).²³



Alors qu'après 4h d'exposition à une lumière simulée du soleil, 56 % du Parsol 1789 a été dégradé, en présence d'Uvinul, seul 16 % est dégradé.²³ Ainsi, dans les produits solaires, l'ajout de 10% d'Uvinul 539 à 2% de Parsol 1789, permet d'augmenter le pourcentage de produits actifs résiduels de 10 à 80 %, améliorant ainsi considérablement la protection solaire. Cette démarche de développement et de conception de mélanges de filtres UV très efficace peut être transposée à la problématique de protection des parfums à la dégradation oxydante.

Dans la littérature scientifique, très peu d'articles concernant ces problèmes majeurs de stabilité et de préservation des parfums sont reportés et la plupart des travaux réalisés dans ce domaine par les industriels du secteur sont gardés confidentiels afin de ne pas dévoiler leurs stratégies de recherche. Au contraire, il existe une bibliographie considérable sur les

mécanismes d'action des antioxydants protégeant les lipides et les acides gras (poly)insaturés présents dans le corps humain et dans les produits alimentaires.¹⁶ La compréhension des phénomènes de synergies entre antioxydants constitue donc un défi scientifique et technique majeur pour les chercheurs et les industriels. En effet, sur la Figure suivante représentant le nombre d'articles répondant aux croisements des mots clés « fragrance, perfume, aldehyde ou flavor » avec les mots clés « antioxydant et/ou synergistic », nous constatons que cette littérature est relativement pauvre et les quelques articles référencés ne sont souvent pas pertinents. Par exemple, des articles référencés ici, traitent du pouvoir antioxydant d'huiles essentielles mais ne discutent pas de l'effet des antioxydants sur l'oxydation des parfums.

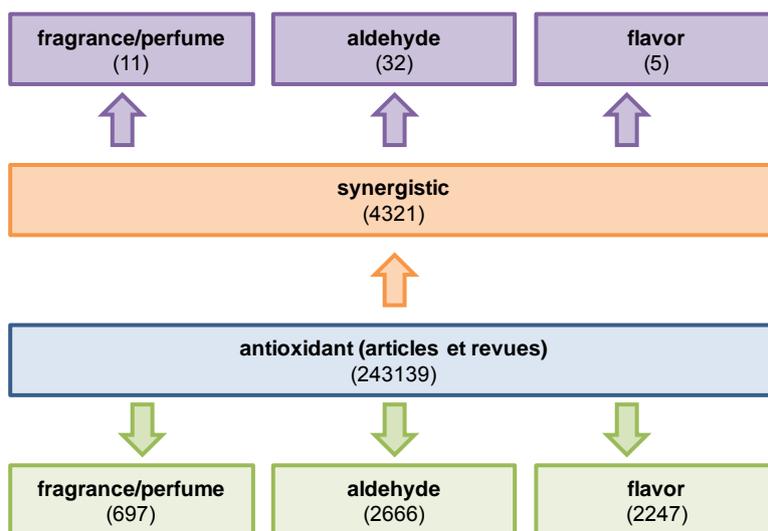


Figure 7: Nombre d'articles répondant aux croisements des mots clés (antioxydants, fragrance, aldehyde, flavors et synergistic) sous Sci Finder.

Les travaux décrits dans ce mémoire s'inscrivent dans cette problématique. Ils ont été conduits en partenariat avec la **société IFF**, l'un des leaders mondiaux dans le domaine des parfums et arômes. Notre objectif était triple :

- Tout d'abord, présenté dans le premier chapitre, il s'agissait de comprendre les modes d'action des antioxydants vis-à-vis de l'autoxydation de molécules de parfums aldéhydiques, qui sont les plus difficiles à stabiliser et pour lesquelles aucune étude de l'action des antioxydants n'est disponible.
- Dans un second chapitre, nous nous sommes attachés à mettre en évidence des synergies entre antioxydants et à élucider les mécanismes d'action.
- Enfin, dans ce même chapitre, nous avons tenté d'exploiter les propriétés synergisantes de phénols ou d'additifs utilisés en parfumerie.

Dans tous les cas, nous avons examiné l'effet de matrice dont les modes d'action des antioxydants sont très dépendants. En effet, les antioxydants peuvent avoir à protéger des parfums dans des matrices hydrophiles (eau, éthanol aqueux, solutions micellaires) et/ou hydrophobes (huiles essentielles, huiles cosmétiques, silicones). A titre d'exemples de compositions parfumées complexes, nous pouvons citer les parfums en solution éthanolique,

les écrans solaires, les détergents et enfin les produits de soins corporels. Même les huiles essentielles, contiennent une multitude de composés (de 50 à plus de 200 composés) et constituent un mélange complexe. Pour aborder l'effet de matrice, nous avons utilisé une série de solvants classiques (toluène, acétate d'éthyle, acétone...) ainsi que des solvants et des matières premières, plus spécifiques au monde de la parfumerie (myristate d'isopropyle, citrate de triéthyle...).

Le premier chapitre est consacré à l'étude des propriétés antioxydantes d'une cinquantaine de phénols vis-à-vis de la protection des aldéhydes. Pour cela, nous avons tout d'abord déterminé les propriétés thermodynamiques (énergies de liaisons, potentiel d'ionisation et pKa) de plus de 30 phénols de la parfumerie puis nous avons mesuré les cinétiques de réaction de transfert d'hydrogène par le test au radical diphenylpicrylhydrazyl dpph^{\bullet} pour une série plus restreinte de 18 phénols de la parfumerie et d'antioxydants classiques ainsi qu'une série de 15 phénols naturels. A l'issue de ces premiers tests, nous avons examiné l'activité antioxydante des phénols les plus efficaces lors de l'autoxydation d'un aldéhyde particulièrement sensible à l'oxydation (le décanal). Enfin, sur la base de l'influence des effets structuraux sur les propriétés antioxydantes des phénols, nous avons synthétisé 5 nouveaux antioxydants phénoliques dont nous avons testé l'efficacité.

Le second chapitre est consacré à l'élucidation des mécanismes à l'origine des phénomènes de synergie entre antioxydants. Nous identifierons les conditions nécessaires au déclenchement d'un tel phénomène et plus particulièrement nous discuterons l'influence des différences d'énergie des liaisons ArO-H de l'antioxydant primaire et les co-antioxydants phénoliques, du rapport de leurs concentrations relatives, des cinétiques des différentes étapes. Ensuite, nous essayerons de proposer divers mécanismes d'interaction entre l'antioxydant principal (α -tocophérol, BHT, TBHQ) et les divers co-antioxydants (phénols, polyphénols, acides α -hydroxylés) qui conduisent à une exaltation des propriétés antioxydantes. Puis, nous étudierons l'effet de la polarité de la matrice sur un mélange d'antioxydants synergisants (α -tocophérol/BHT). Finalement, nous nous consacrerons à la compréhension de mode d'action antioxydant d'additifs de la cosmétique (acide citrique, Tinogard Q).

-Chapitre 1-

Inhibition de la dégradation oxydante des aldéhydes par les phénols

I.1. Etat de l'art de la dégradation oxydante des molécules de la parfumerie et action des antioxydants

L'**oxydation** par l'oxygène moléculaire est la principale cause de **dégradation des molécules** odorantes et certaines fragrances, de la famille des aldéhydes et des terpènes y sont plus particulièrement sensibles.²⁶ Les mécanismes impliqués sont complexes et sont fonction de la nature de l'espèce oxydée. Ils diffèrent par la nature des radicaux impliqués et des produits d'oxydation formés, mais également par leur vitesse de dégradation.¹¹ De manière générale, le processus d'oxydation se produit selon un **mécanisme radicalaire en chaîne**, constitué des étapes d'initiation, de propagation et de terminaison.¹¹

La première phase, l'**initiation**, peut être déclenchée sous l'effet de la chaleur, de la lumière, de traces de métaux catalyseurs, et de la présence d'espèces instables... Elle conduit à la formation de radicaux de type alkyle R^\bullet ou acyle $RC(O)^\bullet$ (selon que le composé soit terpénique ou aldéhydique) qui réagissent avec l'oxygène moléculaire à l'état fondamental 3O_2 pour former des radicaux peroxydes (ROO^\bullet) ou acylperoxydes ($RC(O)OO^\bullet$). Ces radicaux, responsables de la **propagation** de l'oxydation, arrachent un hydrogène au substrat (terpène ou aldéhyde) pour former respectivement des hydroperoxydes $ROOH$ et des peracides $RC(O)OOH$, et à nouveau les radicaux alkyles ou acyles. Les différents types de radicaux peuvent se recombinaison à tout moment et conduire à des produits non radicalaires : il s'agit de l'étape de **terminaison**.²⁷

Les produits d'oxydation primaires (hydroperoxydes ou peracides), se décomposent à leur tour en de nouveaux produits d'oxydation, tels que des alcools, des cétones, des aldéhydes... dans le cas des terpènes, et à des acides, des formiates d'alkyles, des aldéhydes, des alcools et des cétones lors de l'oxydation des aldéhydes.^{11, 28}

Les différents mécanismes d'oxydation sont illustrés ci-après sur deux exemples de la parfumerie : le limonène et le lilial.^{27, 29, 30} Ces deux composés font partie de la liste des 26 fragrances allergènes ou précurseurs d'allergènes dont l'utilisation nécessite une indication sur le packaging du produit cosmétique ou détergent. Le limonène, en présence d'oxygène, s'oxyde rapidement et conduit majoritairement à deux hydroperoxydes, connus pour présenter des propriétés allergisantes.³¹ Ces espèces, généralement instables, se décomposent, par exemple, en carvéol, carvone ou le 1,2-époxyde limonène.^{27, 29, 30, 32} Cette liste de produits d'oxydation n'est pas exhaustive.

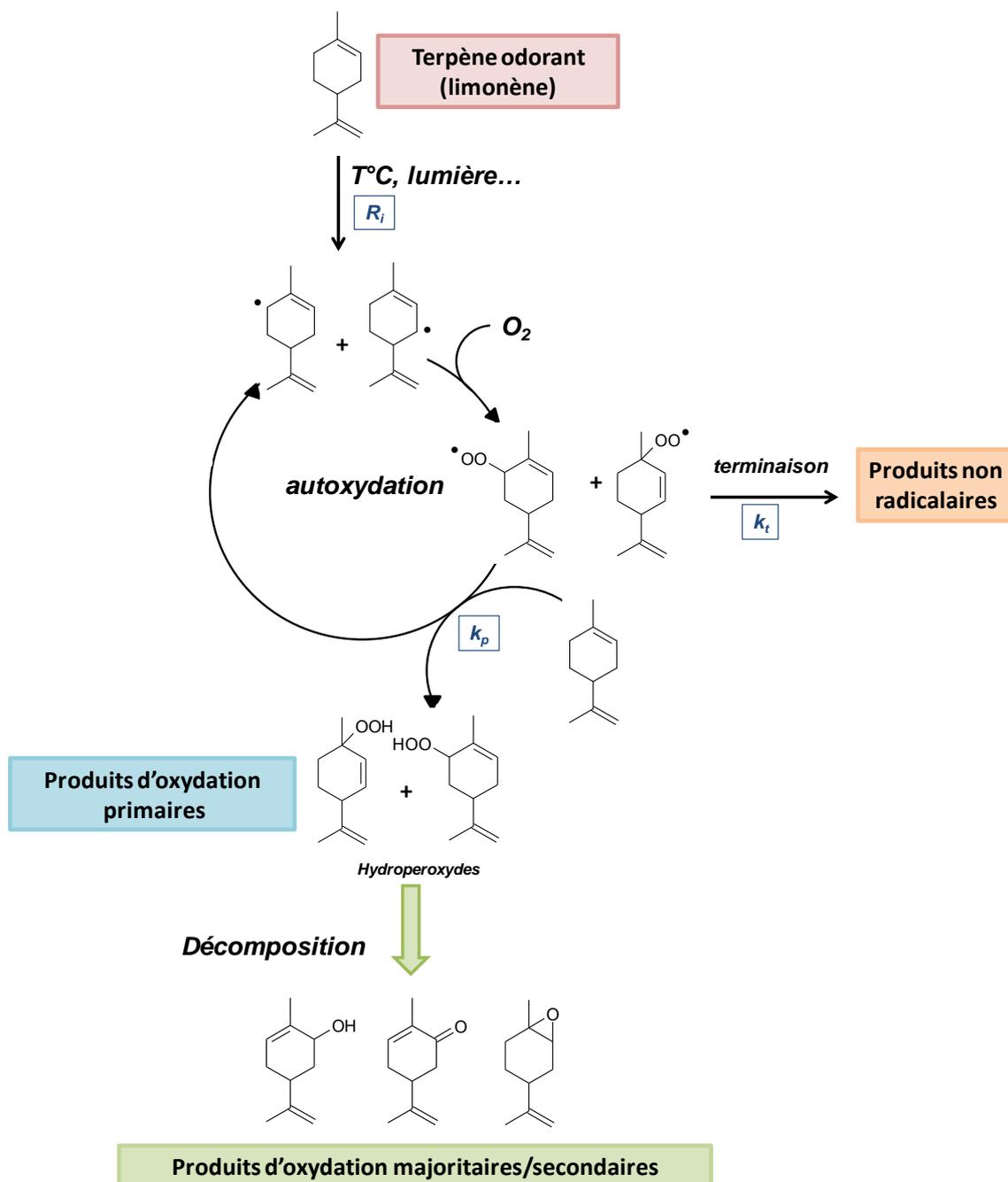


Figure 8: Mécanisme général d'autoxydation des terpènes proposé et illustré sur l'exemple du limonène.^{4,7,8}

Les aldéhydes, quant à eux, s'oxydent plus rapidement encore et forment des peracides qui réagissent par réaction de Baeyer-Villiger avec les aldéhydes.²⁸ Cette réaction conduit principalement à l'acide carboxylique correspondant et dans une moindre mesure, au formiate d'alkyle, si l'aldéhyde possède en position α du groupement carbonyle, un groupement capable de migrer (ex : méthyle). D'autres produits d'oxydation minoritaires peuvent également se former et s'expliquent par une décomposition du peracide en hydroperoxyde.

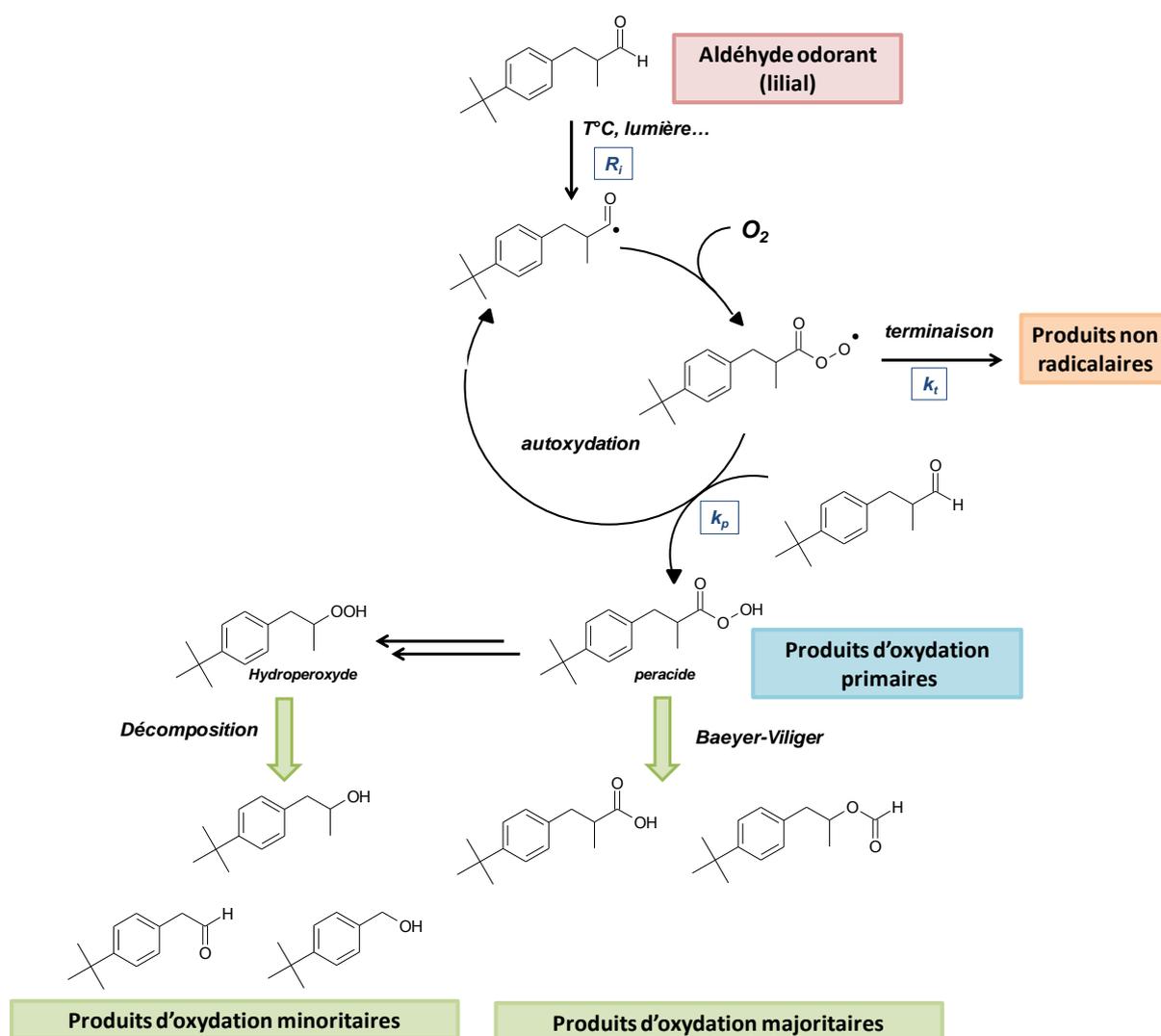


Figure 9: Mécanisme d'autoxydation des aldéhydes illustré sur l'exemple du lilyal. ²⁸

La vitesse globale d'autoxydation des aldéhydes est plus élevée que celles des terpènes. Cette différence de cinétique s'explique par la réaction de transfert d'hydrogène des aldéhydes aux radicaux acylperoxy, plus favorable énergétiquement que celle des terpènes aux radicaux peroxy ($\Delta E_p \approx -12$ et -7 kcal mol⁻¹ respectivement) conduisant à des vitesses de propagation plus élevées dans le cas des aldéhydes.¹¹

Lors de l'autoxydation d'un substrat RH, la vitesse de disparition de l'oxygène est déterminée par la relation suivante : ^{11,33}

$$\Delta[\text{O}_2] = - \frac{k_p[\text{RH}]\sqrt{R_i}}{\sqrt{2k_t}} \quad (\text{I.1})$$

où $\Delta[\text{O}_2]$ représente la concentration d'oxygène consommée lors de l'autoxydation du substrat RH en concentration $[\text{RH}]$ et caractérisée par les constantes de vitesse de propagation (k_p) et de terminaison (k_t) définies aux figures précédentes et le taux d'initiation (R_i).

Le rapport $(k_p/(2k_t)^{-1/2})$, représentatif de l'oxydabilité des molécules, a été reporté pour les différentes familles de molécules de la parfumerie (hydrocarbures saturés ou insaturés, cétones, éthers, alcools et aldéhydes) (Figure 10).¹¹ Plus ce paramètre est élevé, plus la molécule est sensible à l'oxydation. Pour une même structure de base, nous constatons que les alcanes et les alcools sont peu sujets à l'oxydation, comparés aux cétones et éthers qui le sont davantage. Les aldéhydes se révèlent être la famille de molécules la plus sensible à l'oxydation.

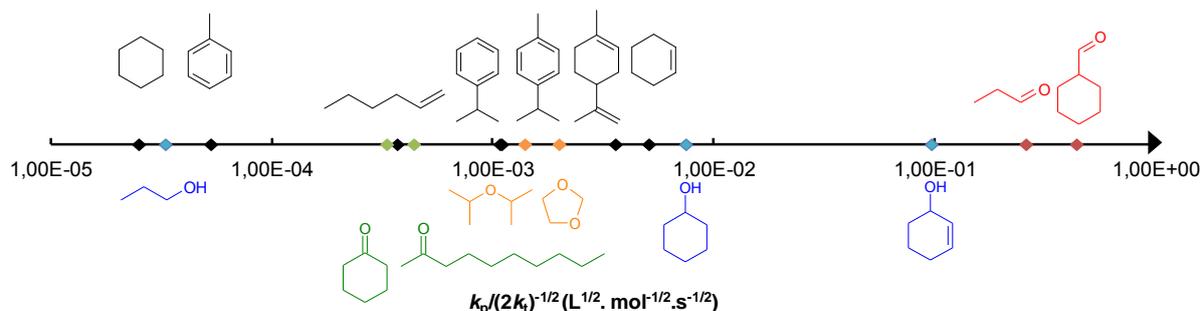


Figure 10: Représentation des familles de molécules de la parfumerie en fonction du paramètre $(k_p/(2k_t)^{-1/2})$ à 333 K, à l'exception des aldéhydes (points rouges) pour lesquels la température de référence est 276K.¹¹

Nous constatons que les hydrogènes des chaînes alkyles sont plus faciles à arracher, lorsqu'il sont en position α d'une insaturation (cyclohexane vs cyclohexène, $2,5 \times 10^{-5}$ vs $5,1 \times 10^{-3} \text{ L}^{1/2} \cdot \text{mol}^{-1/2} \cdot \text{s}^{-1/2}$).¹¹ Lorsque le cycle est monosubstitué, l'hydrogène situé sur le carbone tertiaire est davantage labile car il forme un radical stable, favorable à la réaction d'oxydation (cyclohexane vs cyclohexanol, $2,5 \times 10^{-5}$ vs $7,5 \times 10^{-3} \text{ L}^{1/2} \cdot \text{mol}^{-1/2} \cdot \text{s}^{-1/2}$). De plus, cet effet est d'autant plus marqué si l'hydrogène est en position α d'une insaturation (cyclohexanol vs cyclohexénol, $7,5 \times 10^{-3}$ vs $9,7 \times 10^{-2} \text{ L}^{1/2} \cdot \text{mol}^{-1/2} \cdot \text{s}^{-1/2}$). Toutefois, quelle que soit la structure, les hydrogènes des groupements carbonyles des **aldéhydes** (propanal, cyclohexanal) sont très faciles à arracher faisant d'eux, des composés très sensibles à l'oxygène (Figure 10).

Il apparaît donc nécessaire de stabiliser ces molécules dès lors qu'elles seront utilisées, comme actif en parfumerie fine ou comme additif dans toute autre formulation, détergente par exemple. L'ajout d'**antioxydants** constitue le meilleur moyen de les préserver de l'oxydation. Ces composés sont en effet capables de ralentir les phénomènes d'oxydation par le biais de processus physiques ou chimiques. Ils se décomposent en deux catégories selon leur mécanisme d'action : les antioxydants dits primaires ou inhibiteurs de chaînes et les antioxydants dits secondaires ou préventifs qui agissent davantage en dehors du cycle d'oxydation (Figure 11).¹⁶

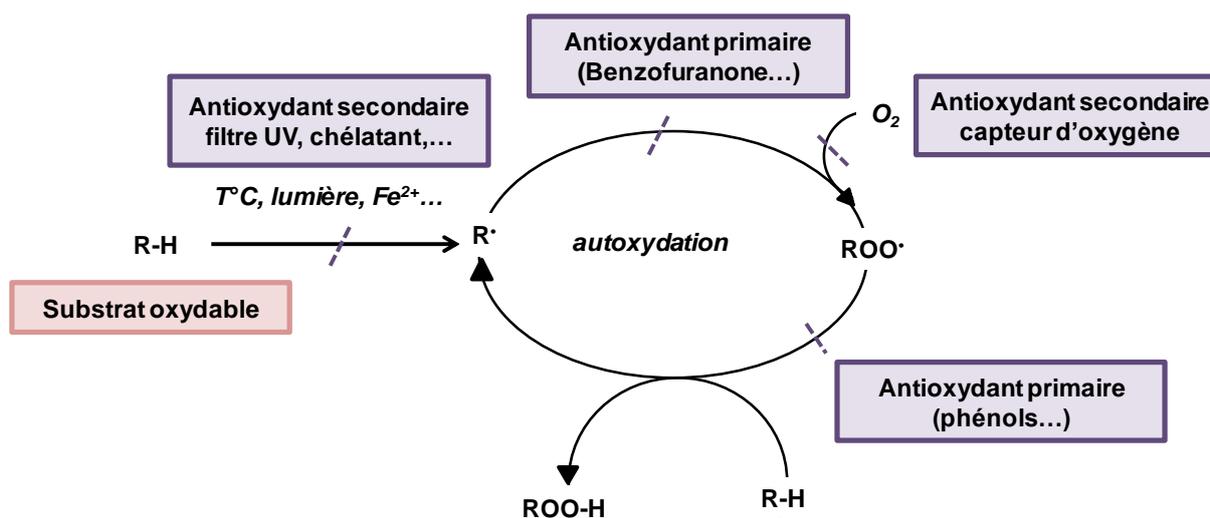
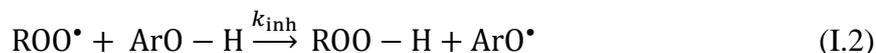


Figure 11: Mécanismes d'action des antioxydants primaires et secondaires lors de l'autoxydation du substrat RH.

L' α -tocophérol, le BHT, 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol ou hydroxytoluène butylé, est un exemple typique d'**antioxydants primaires**, il convertit les radicaux libres (peroxydes ou acylperoxydes) en produits plus stables (hydroperoxydes ou peracides) par transfert d'hydrogène et rompt ainsi le mécanisme radicalaire en chaîne d'oxydation (Eq.I.2).



La consommation d'oxygène en présence de ces antioxydants s'écrit alors :³⁴

$$\Delta[\text{O}_2] = - \frac{k_p[\text{RH}]R_i}{\sigma k_{\text{inh}}[\text{ArOH}]} \quad (\text{I.3})$$

Où σ et k_{inh} représentent respectivement le **nombre stœchiométrique** de l'antioxydant, c'est-à-dire le nombre de radicaux désactivés par molécule d'antioxydant, et la **constante de vitesse** de l'étape d'inhibition en présence d'une concentration donnée en antioxydant.

Les seconds, dits **préventifs**, n'agissent pas directement sur les radicaux mais peuvent en revanche éviter leur formation en chélatant les traces de métaux catalyseurs (cas de l'acide citrique), en désactivant l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, généré par exemple, sous l'action combinée de l'oxygène, de la lumière et d'un colorant (cas des caroténoïdes), en absorbant les rayons UV (cas de certains filtres UV tel que le Parsol 1789 ou 1-(4-tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)-propane-1,3-dione) ou encore en désactivant l'oxygène moléculaire $^3\text{O}_2$.³⁵

Les **phénols** sont les antioxydants les plus couramment rencontrés. Les sociétés de parfumerie et de cosmétique les utilisent pour neutraliser l'oxydation de leurs fragrances... Ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Les antioxydants phénoliques

hydroxyanisole butylé (BHA, 2-*tert*-butyl,4-methoxyphénol) et hydroxytoluène butylé (BHT) sont les plus classiques. Néanmoins, ces phénols sont à l'origine de réactions d'allergie et sont suspectés de causer des problèmes de santé plus sérieux pour le consommateur.³⁶ En effet, il a été montré que des doses orales de BHT provoquent des tumeurs du foie et des décès chez les rats.^{19, 37-39} Ainsi, l'agence internationale pour la recherche contre le cancer a classé le BHA comme agent cancérigène potentiel pour les humains et l'union européenne, quant à elle, a interdit son utilisation comme ingrédient cosmétique et a restreint les doses de BHT autorisées.⁴⁰ Les sociétés cosmétiques cherchent donc des alternatives à ces ingrédients.

La tendance actuelle se tourne vers l'utilisation d'**antioxydants naturels**, tels que l' α -tocophérol, les caroténoïdes, les flavonoïdes, les acides hydroxycinnamiques et les dérivés de la coumarine. Cependant, à l'exception de l' α -tocophérol, pour lequel le pouvoir antioxydant est clairement démontré, les autres composés présentent des propriétés antioxydantes discutables.⁴¹ En effet, à titre d'exemple, les polyphénols représentent les antioxydants naturels les plus prometteurs mais sont suspectés de jouer le rôle inverse, à savoir être pro-oxydant.⁴¹ Il est donc nécessaire d'être prudent avec ces composés lorsqu'ils sont utilisés dans les produits cosmétiques. Une autre alternative consiste à tirer profit des propriétés antioxydantes de certaines **molécules de la parfumerie**, dont les phénols, tels que l'eugénol ou l'isoeugénol mais ceci suppose que ces molécules jouent un rôle sacrificiel dans la formulation ce qui peut engendrer des modifications olfactives non désirées et non contrôlées. Enfin, la solution la plus viable et probablement la plus prometteuse consiste à exploiter les **phénomènes de synergies** entre les additifs cosmétiques (antioxydants, filtre UV...) et les matières parfumées pour diminuer les quantités d'antioxydants introduites et obtenir des systèmes encore plus stables.

Dans ce contexte, le premier chapitre a pour objectif d'évaluer le **pouvoir antioxydant** de plus d'une trentaine de phénols et de comprendre les mécanismes d'action des antioxydants dans des matrices de polarités différentes, caractéristiques des situations rencontrées en parfumerie. Les phénomènes liés aux mélanges d'antioxydants et de phénols seront étudiés dans le chapitre suivant.

Nous commencerons par un bref rappel des méthodes permettant d'évaluer le pouvoir antioxydant puis, nous déterminerons par des méthodes de calcul les propriétés thermodynamiques de phénols et d'antioxydants couramment rencontrés dans le milieu de la parfumerie, qui nous serviront de base à la compréhension des mécanismes d'action des phénols. Nous évaluerons ensuite, par le test au dpph^\bullet et le suivi de la consommation d'oxygène lors d'une autoxydation de substrat, le pouvoir antioxydant de phénols, naturels et synthétiques. Enfin, nous essayerons de modifier la structure chimique de quelques phénols dans l'espoir d'aboutir à des antioxydants très efficaces.

I.2. Méthodes de mesure du pouvoir antioxydant

Les méthodes utilisées pour mesurer la bio-activité des antioxydants dans le corps humain diffèrent énormément de celles permettant d'évaluer la capacité de molécules à protéger un substrat de l'oxydation.⁴² C'est pourquoi, dans cette partie bibliographique, nous ne recenserons que les tests consacrés à l'évaluation du pouvoir antioxydant lors d'oxydation de substrats, tels que les lipides ou les fragrances. De plus, nous nous concentrerons uniquement sur les tests permettant de discuter l'efficacité des antioxydants primaires dits de « rupture de chaînes », c'est-à-dire ceux qui inhibent les radicaux par transfert d'hydrogène. Ce choix s'est fait car ces antioxydants représentent la seule solution pour stopper l'oxydation une fois amorcée et que leur efficacité est difficile à prévoir et comprendre. De plus, une restriction du domaine d'étude s'imposait étant donné la littérature importante concernant ce sujet.

Le mécanisme d'action des antioxydants dépend fortement des conditions, c'est pourquoi, des activités contradictoires sont reportées pour un bon nombre d'antioxydants reconnus.⁴² En effet, la plupart des procédures d'évaluation font appel à une oxydation accélérée et initiée. Ces effets sont causés par l'augmentation de la température et de la pression partielle, par l'ajout de traces de métaux catalyseurs, par une exposition à la lumière ou par l'introduction d'une source de radicaux.⁴³⁻⁴⁵ De telles contraintes peuvent entraîner des changements dans les mécanismes d'oxydation et d'action des antioxydants, modifiant ainsi les résultats.⁴⁶⁻⁴⁸ Il est donc indispensable de choisir des tests et des conditions proches de celles des applications de ces matières premières sensibles à l'oxydation et de toujours confronter plusieurs procédures pour discuter de l'efficacité des antioxydants.

Les méthodes d'évaluation expérimentales les plus fréquentes se basent sur des mesures directes ou indirectes de 1) la **consommation du substrat ou de l'oxygène**, 2) la **formation des produits d'oxydation** et 3) la **formation ou la consommation d'une sonde de radicaux libres** (Figure 12).⁴² Dans les deux premiers cas, quel que soit le mécanisme, l'activité de l'antioxydant est définie par son effet inhibiteur de l'oxydation et plus précisément, soit par la constante de vitesse d'inhibition ou soit par des descripteurs spécifiques pour chaque test. Dans le troisième cas, il est supposé que l'oxydation est principalement inhibée par capture des radicaux libres initiés ou propagés lors de l'oxydation. Généralement, une bonne corrélation de ces différentes méthodes est constatée.⁴² Les procédures les plus utilisées sont donc présentées dans cette partie.

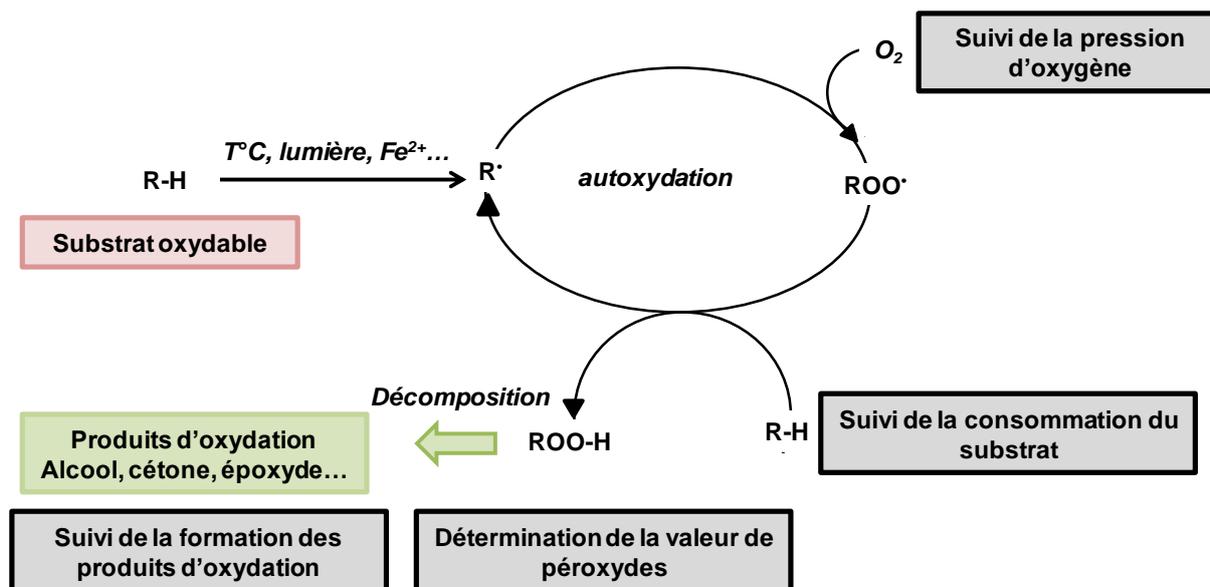


Figure 12: Mécanisme d'oxydation d'un substrat (RH) et possibilités de suivi analytique permettant de mesurer le degré d'oxydation.

I.2.1. Mesure de la consommation des substrats ou de la formation des produits d'oxydation

I.2.1.1. Méthode IOU (Inhibited Oxygen Uptake)

Une des premières méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant consiste à suivre la **consommation d'oxygène** lors de l'oxydation d'un substrat de référence en présence d'antioxydants.^{49, 50} En pratique, l'oxydation s'effectue généralement à l'aide d'un initiateur (azoisobutyronitrile ; AIBN) dans le chlorobenzène sous une atmosphère d'oxygène à 30 °C et la pression d'oxygène est mesurée au cours du temps et convertie en concentration d'oxygène consommée.³⁴ La vitesse de disparition de l'oxygène s'exprime alors par la relation suivante :

$$\Delta[\text{O}_2]_t = - \frac{k_p[\text{RH}]}{k_{\text{inh}}} \ln\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \quad (\text{I.4})$$

où [RH] représente la concentration du substrat, k_p et k_{inh} , les constantes de vitesse de la réaction de propagation du substrat et d'inhibition et τ , la période d'induction, c'est-à-dire, la période pendant laquelle l'oxydation est inhibée.

En connaissant la constante de vitesse de propagation du composé dans ces conditions, et en déterminant expérimentalement la période d'induction, il est possible d'obtenir la constante de vitesse de l'étape d'inhibition de l'antioxydant sélectionné.³⁴ Les substrats les plus largement utilisés sont le styrène et le cumène, pour lesquels les constantes de vitesse de propagation sont connues à 30 °C (41,0 et 0,32 M⁻¹.s⁻¹).⁵¹⁻⁵³ La Figure ci-dessous illustre les courbes obtenues lors de l'autoxydation du styrène en absence d'antioxydant ou en présence du 2,4-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol et de l' α -tocophérol.³⁴ Ces deux antioxydants se

distinguent en termes d'efficacité : l'un inhibe clairement la réaction et l'autre ne fait que la ralentir. Ces deux comportements seront discutés plus en détails au sein de ce manuscrit.

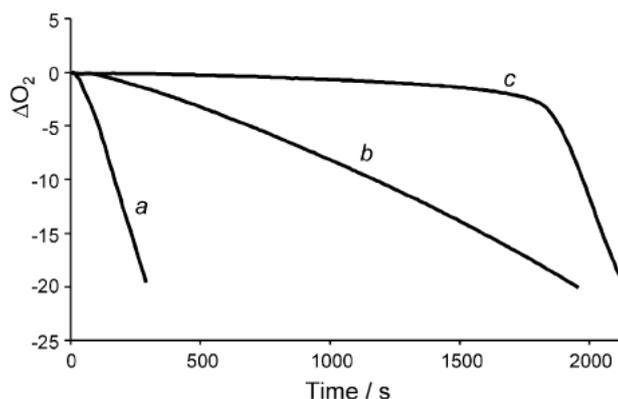


Figure 13: Consommation d'oxygène lors de l'autoxydation du styrène (4,2 M) dans le chlorobenzène amorcée par l'AIBN : (a) sans antioxydant ou inhibée par 5×10^{-6} M de (b) 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol ou (c) d'α-tocophérol.³⁴

Toutefois, cette méthode présenterait des inconvénients : 1) les données expérimentales sont collectées dans des conditions éloignées de la réalité (pression en oxygène élevée), 2) la précision du suivi de la consommation d'oxygène, notamment lorsque la vitesse d'oxydation est faible, est insuffisante, 3) les concentrations en antioxydants utilisés industriellement sont généralement plus faibles que celles conseillées pour ce test et des mesures à de telles concentrations sont imprécises, 4) la période d'induction n'est pas toujours bien définie causant ainsi des erreurs importantes sur la détermination de la constante de vitesse d'inhibition.^{49,54}

I.2.1.2. Quantification des produits d'oxydation de l'acide linoléique par spectrométrie UV.

Cette seconde méthode consiste à amorcer l'autoxydation de **l'acide linoléique** par ajout de cuivre Cu^{2+} ou d'AIBN et de suivre son avancement par **spectrométrie UV** à 234 nm.^{55, 56} En effet, les hydroperoxydes diéniques de l'acide linoléique formés lors de cette oxydation, possèdent une absorbance maximale à 234 nm permettant ainsi de quantifier simplement les produits d'oxydation. Cette méthode présente l'avantage de nécessiter 10 fois moins de substrat et d'initiateur radicalaire que la procédure précédente et la réaction peut être suivie en milieux homogènes ou hétérogènes (solvant organique ou en micelles), après un traitement préalable de l'échantillon. Une courbe typique obtenue par ce test est présentée sur la figure suivante.^{49, 55}

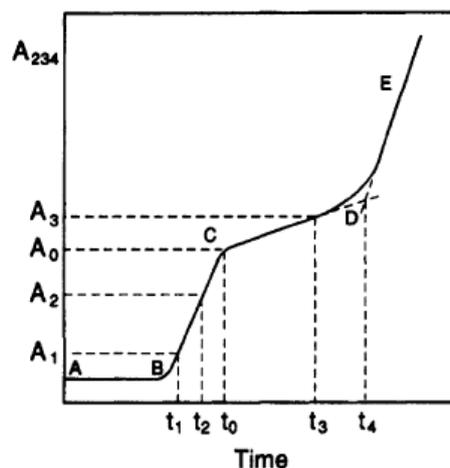


Figure 14: Tracé représentatif du suivi UV (234 nm) de l'autoxydation de l'acide linoléique inhibée à 0,10 M dans le SDA/0,05 tampon de phosphate. AB : oxydation spontanée sans initiateur, B : ajout de l'initiateur, C : ajout du tocophérol (10^{-4} M), D : point de rencontre de la courbe de l'oxydation non inhibée ou inhibée, t_0 : temps où l'antioxydant est ajouté, t_4 : temps correspondant au point D. ^{49,55}

En absence d'initiateur radicalaire, la réaction d'oxydation est négligeable (phase AB) alors qu'une fois l'initiateur ajouté (AIBN), l'oxydation démarre et les produits d'oxydation s'accroissent rapidement dans le milieu (phase BC). L'ajout d'un antioxydant ralentit leur formation : l'oxydation est inhibée (phase CD). Une fois, l'antioxydant complètement consommé, la réaction d'oxydation retrouve sa vitesse initiale (phase DE). De cette manière, l'activité antioxydante peut être mesurée par la durée de la phase CD (période d'induction) et plus souvent en reportant cette durée en fonction de l'inverse de la concentration en antioxydant ajouté dans le milieu. Les inconvénients de cette technique sont qu'il est difficile de mesurer avec précision les changements d'absorbance, souvent faibles, et que de nombreux composés organiques rencontrés dans l'agroalimentaire par exemple, absorbent à 234 nm limitant ainsi l'usage de ce test. ^{49,57}

I.2.1.3. Mesure headspace de l'hexanal, produit d'oxydation des LDL (Low-Density Lipoproteins)

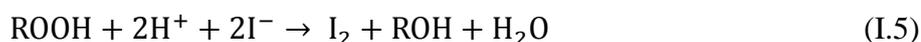
Une façon similaire de déterminer le pouvoir antioxydant est basée sur l'oxydation des lipoprotéines à faible densité (Low-Density Lipoproteins : LDL) en présence d'un initiateur (Cu(II)).⁵⁸ De manière pratique, elle consiste à suivre la formation du produit d'oxydation volatil, l'hexanal, par une technique appelée headspace, en présence ou non d'antioxydants.⁵⁹ Cette technique permet de détecter et quantifier les produits de faible volatilité d'un échantillon. Le pouvoir antioxydant est défini par comparaison à un échantillon de référence oxydé sans antioxydant.

L'inconvénient principal de cette technique est qu'il n'est pas évident que la concentration en hexanal détectée soit un marqueur objectif du degré d'oxydation des LDL. En effet, l'hexanal est un produit d'oxydation secondaire, c'est-à-dire issu de la décomposition du produit d'oxydation primaire, l'hydroperoxyde et que d'autres produits sont formés lors de ce processus. De plus, l'hexanal possède un point d'ébullition relativement élevé (131 °C) et à

température ambiante, sa pression de vapeur est faible entraînant ainsi une concentration élevée de produit solubilisé dans le liquide, et donc une erreur sur la concentration mesurée par headspace non négligeable.⁴⁹ Cette technique est donc peu précise et incertaine pour déterminer un pouvoir antioxydant.

I.2.1.4. Dosage des hydroperoxydes lors de l'oxydation de lipides

Les **hydroperoxydes** représentent les produits d'oxydation primaires de l'autoxydation des lipides ou des graisses et jouent un rôle central dans le processus d'oxydation. Leur quantification permet d'évaluer le degré d'oxydation des matières en cours de dégradation. Il s'agit de la méthode la plus ancienne et la plus communément utilisée pour suivre l'oxydation de substrats lipidiques. Généralement, elle peut se faire par titration iodométrique.⁶⁰ En milieu acide, les hydroperoxydes et les peroxydes réagissent avec l'ion iodure, pour générer de l'iode qui est titré en retour par une solution de thiosulfate de sodium en présence d'empois d'amidon.



Les limites de cette procédure sont bien connues : de faibles sensibilité et sélectivité, l'apparition de réactions parasites comme l'addition de l'iode sur les doubles liaisons des lipides ou l'oxydation de l'iode par l'oxygène dissout, et enfin une réactivité variable des hydroperoxydes.⁴² Pour toutes ces raisons, d'autres méthodes de détermination des espèces ROOR ont été développées mais la titration iodométrique reste néanmoins la procédure standard.⁶¹

I.2.2. Tests basés sur la détection des radicaux libres

I.2.2.1. Résonance Paramagnétique Electronique

La **résonance paramagnétique électronique** (RPE) est la seule méthode analytique capable de détecter spécifiquement les radicaux libres, espèces responsables de la propagation des processus d'oxydation.⁶²⁻⁶⁴ Cependant, bien que cette technique présente une bonne sensibilité aux radicaux libres stables tels que les radicaux di-*tert*-butylnitroxyde,⁶⁵ la RPE ne détecte pas les radicaux libres formés lors d'oxydation dont la durée de vie est trop courte pour être détecté. De nombreuses méthodes pour pallier ce problème ont été mises en place, comme la radiolyse pulsée, la photolyse UV et l'addition de spin-trap.⁶⁶⁻⁶⁸

Dans le cadre de l'étude du pouvoir antioxydant de phénols, Pedulli et *al.* ont eu recours à la RPE pour déterminer l'énergie de la liaison hydrogène du phénol rompue lors de l'étape de transfert d'hydrogène, appelée Bond Dissociation Energy, BDE.⁶⁹ Elle constitue jusqu'à lors la technique expérimentale la plus précise pour déterminer cette grandeur thermodynamique.

Cette technique est souvent appliquée aux antioxydants phénoliques.³⁴ Expérimentalement, elle consiste à mesurer la constante d'équilibre de transfert d'hydrogène entre un phénol donné ArO-H et un radical aryloxy Ar'O• dont la valeur de BDE est connue.⁷⁰

$$-RT \ln\left(\frac{[\text{ArOH}][\text{Ar}'\text{O}^\bullet]}{[\text{ArO}^\bullet][\text{Ar}'\text{OH}]}\right) = \text{BDE}(\text{ArOH}) - \text{BDE}(\text{Ar}'\text{OH}) \quad (\text{I.8})$$

Les inconvénients majeurs de la RPE sont l'accessibilité à un équipement coûteux ainsi que la mise en place d'une procédure adaptée et parfois difficile à mettre en œuvre.⁴²

I.2.2.2. Test au *dpph*•

Le **test au *dpph*•**^{42, 49} est couramment retenu pour évaluer le pouvoir antioxydant de composés simples. Il utilise un radical organique stable, le **diphenylpicrylhydrazyl ou *dpph*•** (Figure 15) présentant un maximum d'absorption vers 515-520 nm (violet). En présence d'antioxydants, la réduction du *dpph*• (transfert d'un hydrogène du phénol au radical) est simplement suivie par spectrométrie UV-visible. Ce test donne accès aux cinétiques de transfert d'hydrogène des antioxydants et à la stœchiométrie de la réaction.

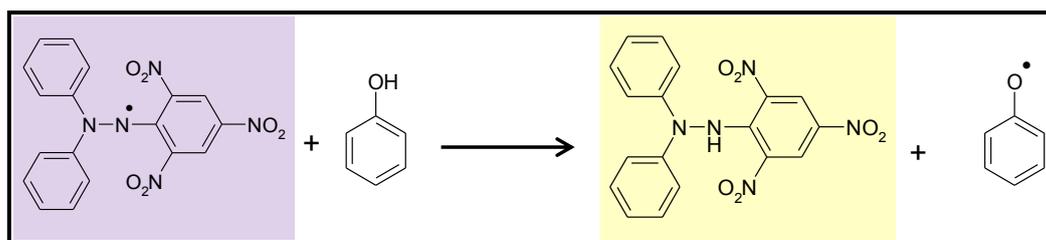


Figure 15: Réaction de réduction du radical *dpph*• par le phénol.

Généralement, peu de résultats cinétiques sont reportés mais la réponse principale discutée par ce test est le paramètre EC₅₀ correspondant à la quantité d'antioxydant nécessaire pour inhiber 50% de la quantité initiale en radicaux. La popularité de ce test est attribuée à sa simplicité d'utilisation, la rapidité de son analyse, sa bonne sensibilité liée à la forte absorption du radical *dpph*• et au fait qu'elle soit peu coûteuse en réactifs et en instrumentation. Néanmoins, les données générées par cette procédure sont à considérer avec beaucoup de précaution, car ces essais sont fortement dépendant du solvant et de l'encombrement stérique des composés.^{71, 72}

I.2.3. Procédures sélectionnées pour déterminer le pouvoir antioxydant de phénols

Les matières premières de la parfumerie les plus sensibles à l'oxydation sont les **aldéhydes** et certains **terpènes**. Par conséquent, il n'est pas approprié de sélectionner des méthodes faisant appel à des substrats insaturés, moins réactifs que les aldéhydes, comme le test avec l'acide linoléique ou la titration des hydroperoxydes. Nous avons préféré tester

directement les propriétés antioxydantes des phénols lors de l'autoxydation d'un aldéhyde. Pour cela, nous avons basé notre discussion sur trois méthodes complémentaires d'évaluation du pouvoir antioxydant :

- La détermination de la valeur de BDE à l'aide de méthode de calcul (**approche de modélisation moléculaire**)
- Le test au dpph[•] (**approche cinétique**)
- La mesure de la consommation d'oxygène lors de processus d'oxydation (**approche globale**).

Les deux premières méthodes présentent l'avantage d'être indépendantes du substrat et de permettre de comparer rapidement les antioxydants potentiels.⁷³ La première apporte une information quant à la thermodynamique de la réaction et la seconde est, dans notre cas, principalement utilisée pour mimer la cinétique **de transfert d'hydrogène** de ces antioxydants. La dernière méthode permet, quant à elle, de vérifier les résultats précédents lors de l'oxydation accélérée de différentes matières premières de la parfumerie. Ces méthodes nous semblent être les plus appropriées et les plus pertinentes. Les différentes procédures seront plus largement détaillées par la suite.

I.3. Propriétés thermodynamiques des phénols

Les radicaux libres jouent un rôle important dans les processus de dégradation des aliments et de matières chimiques diverses. Ils sont également impliqués dans de nombreux processus biologiques, comme le vieillissement de la peau ou encore l'apparition de certaines maladies.⁷⁴ Depuis plusieurs années, la recherche d'antioxydants efficaces permettant de réduire les dommages de ces radicaux et possédant une faible toxicité suscite un intérêt croissant.⁷⁵⁻⁷⁷

Il est communément accepté que les facteurs clés définissant le potentiel antioxydant d'une molécule sont :⁷⁸

- une **faible valeur d'énergie de dissociation de liaison** (Bond Dissociation Enthalpy or Energy : BDE) facilitant la réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical⁷⁹⁻⁸⁸
- une **valeur** relativement **élevée du potentiel d'ionisation** (IP) qui défavorise la réaction de transfert d'électron du phénol à l'oxygène, réduisant ainsi le potentiel pro-oxydant de la molécule⁸⁷⁻⁸⁹
- la génération d'un **radical stable** après le transfert d'hydrogène limitant ainsi la toxicité de l'antioxydant^{89, 90}
- une bonne **solubilité** de l'antioxydant au sein de la matière à protéger^{91, 92}

Les phénols répondent en général à l'ensemble de ces critères, requis pour obtenir une activité antioxydante efficace. Toutefois, selon Wright et *al.* entre autres, il est indispensable

de considérer en premier lieu les valeurs de **BDE** et d'**IP** lors du développement d'un nouvel antioxydant.^{78, 87, 93-104} Généralement, ces valeurs sont déterminées par calcul selon la **Density Functional Theory (DFT)**.^{78, 87, 93-104} Elles permettent d'avoir une idée rapide de l'efficacité antioxydante et de la stabilité de ces composés.

Dans un premier temps, nous avons donc déterminé ces deux grandeurs pour une série de phénols rencontrés en parfumerie fine et nous les avons comparées aux données d'antioxydants plus classiques tels que le **BHT**, le **BHA** et l' **α -tocophérol**.¹⁰⁵ Nous avons effectué ces calculs avec une méthode DFT *via* Gaussian 03 et nous avons comparé les valeurs obtenues à celles de la littérature (calculées ou déterminées expérimentalement).^{69, 106-108} A partir de toutes ces données, des règles quant à l'influence de la nature des substituants sur les valeurs de BDE et IP ont pu être proposées. Ces règles nous serviront ensuite de guide à la compréhension des mécanismes d'action des antioxydants. L'effet du solvant a également été étudié par cette méthode car il peut influencer la structure chimique adoptée par les phénols (isomères...), modifier les énergies de liaison ArO-H et les mécanismes d'action de ces composés.^{109, 110} Puis, nous nous sommes intéressés à un dernier paramètre très important dans les milieux polaires, le **pK_a**.

I.3.1. Définition des paramètres BDE, IP et pK_a

Il est souvent reporté que les antioxydants phénoliques (ArO-H) inhibent les radicaux libres (X[•]) par transfert d'hydrogène selon trois types de mécanismes respectivement dépendants des paramètres thermodynamiques BDE, IP et pK_a.

Le premier est le **mécanisme radicalaire HAT (Hydrogen Atom Transfer)** par lequel le phénol transfère un atome d'hydrogène. D'un point de vue thermodynamique, ce mécanisme est gouverné par l'enthalpie de dissociation de la liaison -O-H du phénol (**BDE**) définie de la façon suivante :^{87, 111, 112}



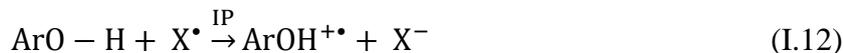
$$\text{BDE}(\text{ArO} - \text{H}) = \Delta H_f^0(\text{ArO}^{\bullet}) + \Delta H_f^0(\text{H}^{\bullet}) - \Delta H_f^0(\text{ArO} - \text{H}) \quad (\text{I.10})$$

où X[•] est le radical inhibé, X-H le substrat formé. $\Delta H_f^0(\text{ArO}-\text{H})$, $\Delta H_f^0(\text{ArO}^{\bullet})$ et $\Delta H_f^0(\text{H}^{\bullet})$ sont les enthalpies de formation du phénol, du radical phénoxy et de l'atome d'hydrogène radicalaire.

C'est principalement par cette voie que les antioxydants en milieux peu polaires agissent. Plus la valeur de la BDE est faible, meilleures sont les propriétés antioxydantes du composé. En effet, la cinétique de transfert d'hydrogène est liée à l'énergie d'activation (E_a), elle-même liée aux valeurs de BDE.¹¹³

$$E_a \propto \text{BDE}(\text{ArO} - \text{H}) - \text{BDE}(\text{X} - \text{H}) \quad (\text{I.11})$$

Ce mécanisme est souvent opposé à un mécanisme appelé **SET-PT** (Sequential Electron Transfer- Proton Transfer) où le phénol transfère d'abord un électron puis un proton.^{87,111, 112}

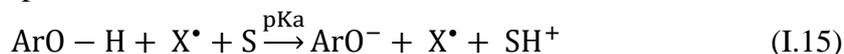


$$\text{IP}(\text{ArO} - \text{H}) = \Delta\text{H}_f^0(\text{ArO} - \text{H}^{+\bullet}) + \Delta\text{H}_f^0(\text{e}^-) - \Delta\text{H}_f^0(\text{ArO} - \text{H}) \quad (\text{I.14})$$

$\Delta\text{H}_f^0(\text{ArO}-\text{H})$, $\Delta\text{H}_f^0(\text{ArO}-\text{H}^{+\bullet})$ et $\Delta\text{H}_f^0(\text{e}^-)$ sont les enthalpies de formation du phénol, du cation et de l'électron.

L'étude de l'effet isotopique de la réaction de transfert d'hydrogène de différents phénols, dont l' α -tocophérol, indique que l'étape limitante de la cinétique de la réaction d'inhibition est un transfert d'un atome d'hydrogène, infirmant ainsi le mécanisme en deux étapes (SET-PT).⁸⁷ Toutefois, le paramètre (IP) est généralement utile pour discuter de la stabilité de la molécule en présence d'oxygène.⁸⁸ C'est donc dans cette optique que nous nous intéressons au paramètre IP.

Enfin, un troisième mécanisme, dit **SPLET** (Sequential Proton Loss Electron Transfer) a été proposé il y a quelques années.^{72, 114, 115} Il implique deux étapes : le phénol se dissocie dans le milieu puis transfère un électron au radical, qui capte par la suite un proton labile dans le milieu. Ce mécanisme dépend fortement de l'acidité du phénol et de la polarité du solvant. Le pK_a du phénol peut être calculé par DFT¹¹⁶ mais par faute de temps, nous nous sommes référés aux valeurs expérimentales de la littérature.¹¹⁷



S : solvant

Les différents mécanismes **HAT** et **SPLET** peuvent entrer en compétition pour un même phénol selon la matrice et être plus ou moins favorisés en fonction de la structure du phénol. La prédominance de ces mécanismes dans différents solvants et fragrances sera plus largement discutée dans la suite de cette partie I.3. Les calculs des paramètres de BDE et d'IP servent de travail préliminaire et consistent à discuter de l'influence de la nature des substituants sur les différents paramètres (BDE, IP, pK_a) et donc indirectement, sur l'activité antioxydante potentielle des phénols rencontrés en parfumerie dans les différentes matrices (apolaire aprotique comme l'heptane ou polaire protique comme l'eau).

I.3.2. Détermination du caractère antioxydant des phénols par le calcul de la BDE

De nombreux auteurs ont mis en évidence des relations thermodynamiques reliant la cinétique ou l'énergie d'activation de la réaction de transfert d'hydrogène des phénols aux

radicaux aux valeurs de BDE de la liaison phénolique.^{71, 113} Par exemple, Mohajeri et Asemani ont établi une relation linéaire entre les valeurs de BDE et les barrières énergétiques de réaction de transfert d'hydrogène des phénols aux radicaux hydroperoxydes.¹¹³ Ces corrélations soulignent la possibilité de prédire le pouvoir antioxydant des phénols par les valeurs de BDE.

L'apparition tardive de la notion de BDE (Bond Dissociation Energy or Enthalpy) en 1990 (Figure 16) est à mettre en regard de l'apparition des mécanismes radicalaires, et plus particulièrement ceux concernant les antioxydants. En effet, ces mécanismes ont été découverts dans les années 1930. Ils ont été étudiés plus en détails dans les années 1960-1970, et appliqués aux antioxydants à partir de 1980 (Figure 16 et 17). Le concept de BDE n'est donc apparu que 20 à 30 ans après la découverte des réactions radicalaires. Cependant, nous constatons que cet outil « BDE » est de plus en plus utilisé, notamment grâce aux nouvelles possibilités de calculs de plus en plus précises et rapides.

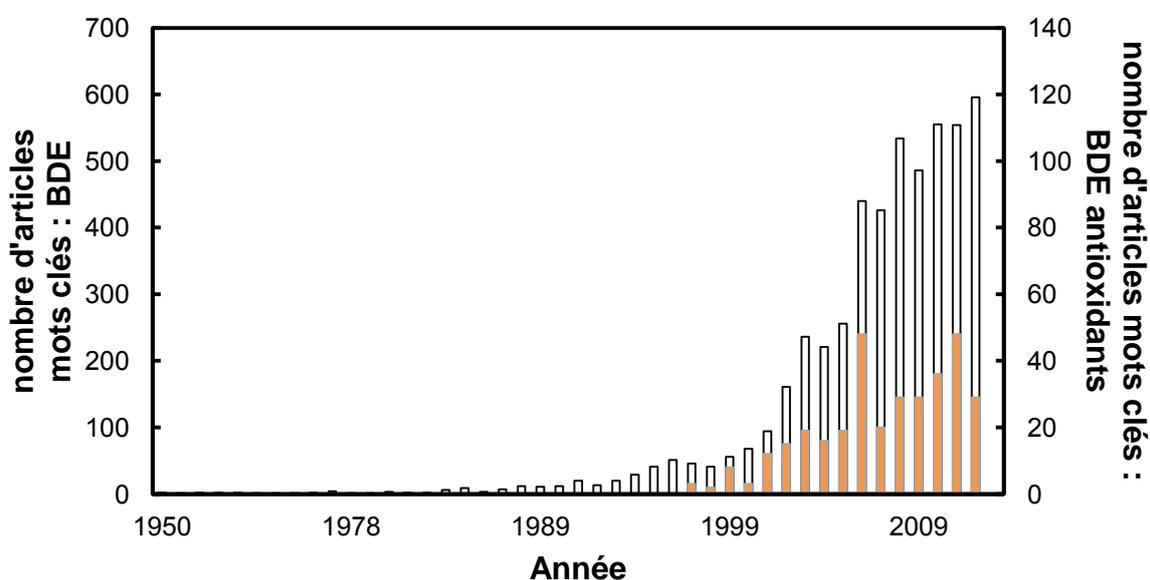


Figure 16: Nombre d'articles scientifiques répondant au mot-clé « BDE » (axe primaire, en noir) ou au croisement des mots-clés " BDE +antioxydants" (axe secondaire, en orange) en fonction des années sous la base de données « Sci Finder ».

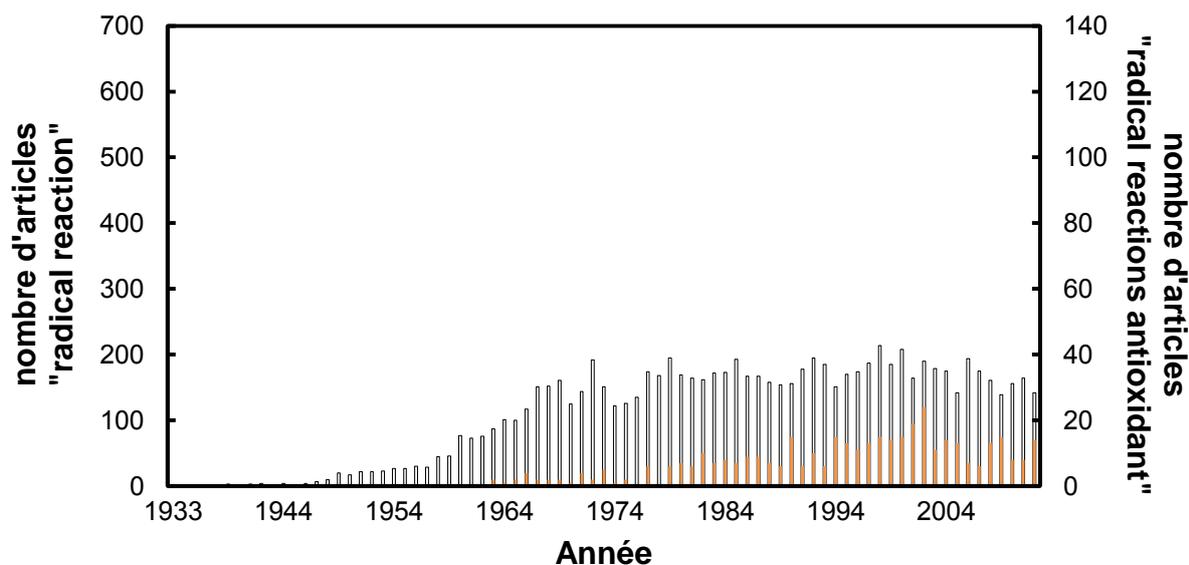


Figure 17: Nombre d'articles répondant au croisement des mots clés: « radical reaction » (axe primaire, en noir) ou "radical reaction + antioxidant" (axe secondaire, en orange) en fonction des années.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la technique expérimentale la plus répandue pour déterminer les valeurs de BDE, est la spectroscopie RPE.^{69, 70} Cette technique expérimentale présente l'intérêt d'être très précise car même si la détermination des concentrations des espèces radicalaires présente une erreur significative, celle-ci se répercute de manière logarithmique sur la valeur de la BDE et devient donc négligeable. Le principal inconvénient de cette méthode est qu'elle est difficilement applicable aux phénols dont les radicaux phénoxyles sont sujets à l'oxydation car leur temps de vie devient trop court pour permettre une mesure du spectre du mélange par RPE.¹⁰⁸ Néanmoins, cet obstacle peut être surmonté par l'ajout d'un tampon. Un autre inconvénient est qu'il est difficile d'allier simplicité de réaction, précision des résultats et rapidité.¹⁰⁸

Comme alternative à cette technique, des méthodes théoriques de calculs se sont développées allant de simples traitements semi-empiriques (AM1, PM3...) jusqu'à l'utilisation d'une méthode plus complexe : la **DFT**. L'avantage majeur de ces méthodes est qu'elles permettent de comparer avec fiabilité les valeurs de BDE de composés d'une même famille et d'interpréter les effets des substituants.⁸⁶ Dans notre étude, puisqu'il s'agit de comparer le caractère antioxydant des phénols de la parfumerie à celui d'antioxydants classiques et de discuter les effets des groupements, nous avons privilégié les méthodes de calcul pour la détermination des valeurs de BDE. De nombreuses variantes existent et diffèrent par les hypothèses considérées. Dans un souci de temps de calcul et de précision des résultats, nous avons utilisé la **fonctionnelle hybride B3LYP** (Becke, Lee Yang Parr). Cette fonctionnelle est dite hybride car elle regroupe des techniques ab initio basées sur l'approximation de Hartree-Fock et de la DFT. La base de calcul sélectionnée est la 6-311 G++ (2d,2p) qui allie précision des résultats et rapidité de calcul.^{87, 88, 96, 111}

Les enthalpies de formation du phénol et du radical phénoxy ont été calculées séparément. La molécule est tout d'abord optimisée rapidement par une méthode semi-

empirique PM3, qui permet d'accélérer la seconde optimisation par la méthode DFT-B3LYP 6-311G (d,p). Cette méthode permet de considérer l'ensemble des électrons. L'énergie de formation du composé et la fréquence au point zéro est finalement déterminée par un calcul d'énergie de la structure optimisée selon la méthode B3LYP 6-311G ++ (2d,2p). Dans le cas où la molécule peut présenter plusieurs conformères, tous seront modélisés et le conformère possédant l'énergie la plus basse sera considéré comme le plus favorable. C'est à ce dernier que se réfèrent les valeurs de BDE calculées. L'absence de fréquence imaginaire dans le calcul de fréquence au point zéro, permet de savoir si la structure considérée possède l'énergie la plus basse.

Pour l'optimisation du radical, la structure du phénol optimisée est reprise et un hydrogène lui est arraché. De cette façon, la molécule est pré-optimisée. La procédure est identique à celle du phénol (optimisation de la structure puis calcul de l'énergie). Les valeurs sont calculées selon une méthode isodesmique, c'est-à-dire que nous conservons les mêmes liaisons tout au long de la réaction (Figure 18). Les valeurs sont calculées par comparaison à la valeur expérimentale de BDE du phénol ($86,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et détaillée dans la partie expérimentale.¹¹⁸



Figure 18: Réaction considérée pour le calcul des BDE selon une méthode isodesmique.

Les valeurs de BDE calculées dans le vide de 36 phénols de la parfumerie (fragrances, additifs) ou d'antioxydants classiques sont présentées dans le Tableau 2. Ces phénols ont été choisis au sein de la large gamme de phénols disponibles en parfumerie car ils sont fréquemment utilisés et leurs différentes structures chimiques permettent de discuter des effets apportés par les différents groupements. Les substituants sont précisés en fonction de leur position sur le cycle aromatique.

I.3. Propriétés thermodynamiques des phénols

Tableau 2: Valeurs de BDE (kcal.mol^{-1}) de l'hydrogène phénolique (ArO-H) pour les phénols **1-36** calculées dans le vide selon une méthode DFT B3LYP 6-311 G ++ (2d, 2p). Les phénols sont classés par valeurs de BDE croissantes. Leurs substituants sont reportés en fonction de leur position sur le cycle aromatique. Les antioxydants classiques sont représentés en italiques.

Nom usuel en parfumerie	N°	CAS	odeur	<i>ortho</i> -	<i>para</i> -	<i>meta</i> -	BDE
<i>α-tocophérol</i>	1	59-02-9	aucune	2x -CH ₃	Chromane	Chromane -CH ₃	74,6
<i>BHT</i>	2	128-37-0	aucune	2x -C(CH ₃) ₃	-CH ₃		76,6
catéchol	3	120-80-9	phénolique	-OH			77,1
stabiliff	4	6386-38-5	aucune	2x -C(CH ₃) ₃	-CH ₂ -CH ₂ -C(O)O-CH ₃		77,2
<i>BHA</i>	5	25013-16-5	aucune	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃		78,4
mésitol	6	527-60-6	cuir, mousse	2x -CH ₃	-CH ₃		80,3
thymol	7	89-83-8	thym	-CH-(CH ₃) ₂		-CH ₃	80,7
isoeugénol	8	97-54-1	épicé, clou de girofle	-OCH ₃	-CH=CH-CH ₃		81,5
2,6-diméthyl-phenol	9	576-26-1	balsamique, vanille	2x -CH ₃			82,2
4-vinyl-guaiacol	10	7786-61-0	épicé	-OCH ₃	-CH=CH ₂		82,3
2,4-diméthyl-phenol	11	105-67-9	cuir, mousse	-CH ₃	-CH ₃		82,4
phénol	12	108-95-2	phénolique				82,5
vanitrope	13	94-86-0	balsamique, vanille	-O-CH ₂ -CH ₃		-CH=CH-CH ₃	82,6
dihydroeugénol	14	2785-87-7	épicé, clou de girofle	-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		83,0
carvacrol	15	499-75-2	épicé, thym	-CH ₃		-CH-(CH ₃) ₂	83,8
2,5-diméthyl-phenol	16	95-87-4	cuir, mousse	-CH ₃		-CH ₃	83,9
2,3-diméthyl-phenol	17	526-75-0	cuir, mousse	-CH ₃		-CH ₃	84,1
océanol	18		-	-CH ₃	-C(O)O-CH ₃	-OH	84,1
créosol	19	93-51-6	balsamique, vanille	-OCH ₃	-CH ₃		84,2

eugénol	20	97-53-0	épicé, clou de girofle	-OCH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂		84,2
methyl dianthilis	21	5595-79-9	sucrée, épicée, vanille	-O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -OCH ₃		84,2
isobutyl phénol	22	93804-61-6	-	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂			84,3
zingerone	23	122-48-5	balsamique, vanille	-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-CH ₃		84,3
para-crésol	24	106-44-5	phénolique		-CH ₃		84,5
vanilwhite	25		balsamique	-OCH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃		84,6
oxyphenylon	26	5471-51-2	-		-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-CH ₃		85,0
chavicol	27	501-92-8	anisée		Allyl		85,3
ultravanyl	28	2563-07-7	-	-O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₃		85,6
guaiacol	29	9009-62-5	balsamique, vanille	-OCH ₃			85,7
3,5-diméthyl-phénol	30	108-68-9	cuir, mousse			2x -CH ₃	85,9
vanillin	31	8014-42-2	vanille	-OCH ₃	-C(O)-H		87,2
benzyl salicylate	32	118-58-1	florale, balsamique	-C(O)-O-CH ₂ -(C ₆ H ₅)			94,8
orcynyl	33	3209-13-0	-			-CH ₃ ; -OCH ₃	97,1
cis-3-hexenyl salicylate	34	65405-77-8	florale, verte	-C(O)-O-(CH ₂) ₂ - CH=CH-CH ₂ -CH ₃			98,4
methyl salicylate	35	119-36-8	verte, camphrée	-C(O)-O-CH ₃			98,5
cyclohexyl salicylate	36	25485-88-5	fraiche	-C(O)-O-(C ₆ H ₁₁)			99,6

 Unité : en kcal.mol⁻¹

Comme attendu, les antioxydants couramment utilisés présentent les valeurs de BDE les plus faibles ($BDE < 79 \text{ kcal.mol}^{-1}$). En fonction de la nature des substituants portés par le cycle aromatique, les phénols de la parfumerie, autres que les dérivés salicylates, possèdent des valeurs de BDE variables mais toujours inférieures à 88 kcal.mol^{-1} ($BDE: 80,3\text{-}87,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$). A l'inverse, les dérivés de type salicylates, généralement ajoutés dans les solutions parfumées pour leur odeur ou auparavant, pour leur rôle de filtre UV, ne semblent pas posséder de propriétés antioxydantes au vue de leurs BDE élevées ($BDE > 98 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Le nombre relativement important de phénols considérés nous a permis d'évaluer l'effet des substituants sur la BDE en fonction de leur nature et de leur position sur le cycle aromatique. Le Tableau ci-dessous résume l'ensemble de ces effets en fonction des substituants que nous avons classés selon trois familles : les **alkyles** (-R), les **hydroxy** (-OH) et les **méthoxy** (-OR), et les **carbonyles** (-C(O)-R).

Tableau 3 : Contribution de chaque substituant à la valeur de BDE estimée à partir des valeurs de BDE calculées pour 36 phénols dans le vide.

	<i>ortho</i> -	<i>para</i> -	<i>meta</i> -	Δ BDE calc.	Δ BDE litt. ³⁴	Comparaison Phénols
-R	-CH ₃			-2,1	-1,8	11 vs 24
		-CH ₃		-1,9 à -1,5	-1,7	6 vs 9 ou 19 vs 29
			-CH ₃	-1,2	-0,5	30 vs 12
	2x -CH ₃			-4,2	-3,5	6 vs 24
	2x -C(CH ₃) ₃			-8,0	-4,8	2 vs 24
		-CH ₂ -CH=CH ₂		-1,5	-	20 vs 29
		-CH=CH-CH ₃		-4,2	-3,9	8 vs 29
			-CH=CH-CH ₃	-2,0	-	13 vs 29
-OR	-OH			-6,1	-5,4	3 vs 12
	-OCH ₃			-0,3	-2,5	24 vs 19
		-OCH ₃			-5,5	2 vs 5
-C(O)-R	-C(O)-R			+15,5	-	34 vs 12
		-C(O)-R		+1,5	+1,4	31 vs 29

Les valeurs de Δ BDE calculées dans le vide par notre méthode sont corrélées à celles obtenues expérimentalement dans le benzène par RPE par Pedulli et *al.*³⁴ (Figure 19). L'erreur systématique générée par notre méthode de calcul est acceptable, à l'exception des substituants $-\text{OCH}_3$ et $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ en position *ortho*- pour lesquels la différence entre nos valeurs et celles de la littérature (expérimentales) est très importante.

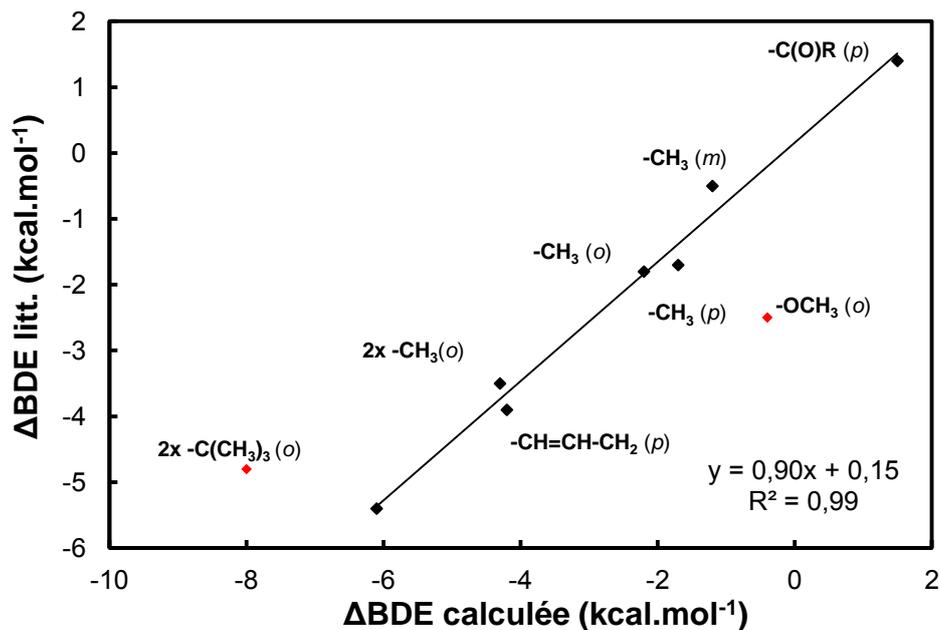


Figure 19: Corrélation entre les variations des BDE calculées par notre méthode DFT et celles obtenues expérimentalement par RPE par Pedulli et al.³⁴

L'absence de fréquence imaginaire indique que les structures modélisées correspondent à des minimums énergétiques. Cependant, l'écart obtenu dans le cas du substituant méthoxy est très important et il peut s'expliquer par le fait que l'on ait considéré un conformère qui ne soit pas le plus stable générant ainsi une erreur de calcul supérieure à l'erreur reportée pour ce type de calcul (2 kcal.mol⁻¹). En effet, pour les *ortho*-méthoxyphénols, plusieurs conformères, différant par l'orientation de la liaison -O-H peuvent être considérés : cette liaison est orientée soit vers le groupement méthoxy (liaison Hydrogène intramoléculaire) soit vers l'extérieur. Bien que nous ayons basé notre calcul d'énergie sur le conformère possédant une liaison intramoléculaire, indiqué dans la littérature comme celui présentant la plus faible énergie, il semblerait que notre modélisation soit erronée, ce que nous n'avons pas réussi à corriger.^{86, 119} Néanmoins, cette erreur sera prise en compte dans la discussion des mécanismes par la suite.

Dans le cas d'un groupement *tert*-butyle -C(CH₃)₃, comme dans le cas de la molécule de BHT, la différence ΔBDE calculée est plus faible que la valeur expérimentale de 3 kcal.mol⁻¹. Cette différence est identique à celle observée lors du calcul de la BDE du BHT selon la base B3LYP proposée par Wright et al.⁸⁷ L'hydrogène phénolique du BHT est proche des hydrogènes des méthyles des groupements *tert*-butyles, ce qui cause une contrainte importante sur la liaison -O-H, qui déstabilise le phénol parent (état initial) et diminue ainsi la BDE. Cette contrainte disparaît lorsque l'on passe au radical. Dans un solvant, l'hydrogène phénolique du BHT a tendance à sortir du plan, de manière à diminuer sa contrainte stérique et de la même façon, son énergie.⁸⁷ La méthode de calcul DFT B3LYP ne permet pas de considérer cette conformation réellement adoptée dans un solvant et surestime l'énergie du phénol, entraînant une diminution plus importante de la BDE.

A partir des valeurs calculées, nous constatons que les groupements alkyles, à caractère électro-donneur, diminuent la valeur de BDE quelle que soit leur position ($\Delta BDE = -4,3$ à $-1,2$ kcal.mol⁻¹) alors qu'à l'inverse, un groupement carbonyle à caractère électro-attracteur tend à l'augmenter comme dans le cas des dérivés salicylates ($\Delta BDE = 1,5$ à $15,5$ kcal.mol⁻¹). En présence du groupement $-C(O)R$ en position *ortho*-, l'hydrogène phénolique est engagé dans une liaison hydrogène avec l'oxygène du groupement ester qui tend à augmenter la BDE. Cet effet sera plus longuement discuté par la suite. Le cas des groupements hydroxy et des méthoxy diverge et sera également davantage discuté par la suite. Les contributions variables des groupements s'expliquent par leurs effets inductifs donneurs ou attracteurs ainsi que les structures adoptées par le phénol.

De manière générale, une substitution par un groupement **électro-donneur** (méthyle, hydroxy, méthoxy et amino-) **diminue** la valeur de BDE à **contrario** d'un groupement **électro-attracteur** (formyle, acétyl carboxyle, ester).⁸⁷ Lorsque l'on passe de la forme phénol à la forme radicalaire phénoxye, le groupement phénolique hydroxy (-OH) initialement électro-donneur devient fortement accepteur sous forme radicalaire (-O[•]). Ainsi, la présence initiale de deux groupements électro-donneurs sur le cycle aromatique augmente la répulsion électronique (et déstabilise le phénol) alors qu'à l'état final, les deux effets inductifs sont complémentaires et stabilisent le radical. A l'inverse, un groupement électro-attracteur induit une stabilisation du phénol initial mais son effet sur la stabilité du radical est plus difficile à évaluer car celui-ci est variable selon qu'il y ait délocalisation ou non de la paire d'électrons non liante de l'oxygène sur le cycle aromatique et ses substituants. En général, cette contribution du groupement électro-attracteur à l'énergie du radical phénoxye est très faible et ne modifie pas la contribution globale des groupements électro-attracteurs à la valeur de BDE.³⁴ Ces effets sont résumés sur la Figure 20.

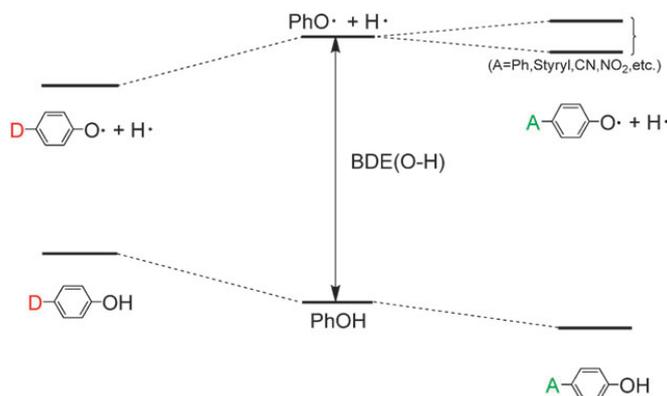


Figure 20: Représentation schématique des enthalpies de formation du phénol (Ph-OH) et du radical phénoxye (PhO[•]). Les cas sont différenciés selon que le phénol porte un groupement électro-donneur (D) ou électro-attracteur (A).³⁴

La comparaison des contributions apportées par des substituants alkyles (-R) en fonction de leur position met en évidence 3 points forts des règles de contributions : 1) un substituant apporte une contribution plus importante lorsqu'il est en position *ortho*- ou *para*- (environ $-1,7$ et $-2,0$ kcal.mol⁻¹ pour les positions respectives *para*- et *ortho*- versus $-1,2$

kcal.mol⁻¹ en position *meta*-), 2) la contribution des effets est **additive** comme en atteste la différence de BDE avec un ou deux méthyle(s) en position *ortho*-. 3) une conjugaison sur un substituant en position *para*- permet de **délocaliser** davantage le radical et diminue la valeur de BDE.

Une substitution par un groupement carbonyle en position *ortho* stabilise l'hydrogène phénolique par son caractère électro-attracteur mais également par la formation d'une **liaison intramoléculaire** entre l'hydrogène phénolique et le groupement carbonyle. Cette liaison disparaît après le passage à la forme radicalaire du phénol (Figure 21). Ces deux effets simultanés (inductifs et structurels) tendent à défavoriser le transfert d'hydrogène en stabilisant le phénol.¹⁰⁰

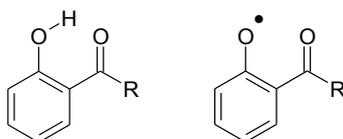


Figure 21: Stabilisation du phénol par liaison hydrogène intramoléculaire avec le groupement carbonyle en position *ortho*- et déstabilisation du radical phénolique par ce même groupement.

La formation d'une liaison hydrogène avec le substituant en position *ortho*- permet d'expliquer également la différence d'effet induit par un groupement hydroxy ou méthoxy (respectivement -6,1 et -0,3 kcal.mol⁻¹). En présence d'un groupement méthoxy (-OCH₃), l'hydrogène du phénol est stabilisé par liaison hydrogène intramoléculaire contrairement au radical alors qu'en présence d'un groupement hydroxy, le phénol et le radical sont stabilisés par liaison intramoléculaire. La stabilisation apportée au radical étant, dans ce cas, plus importante que celle apportée au phénol, la BDE diminue avec un groupement hydroxy.⁸⁷

En conclusion, malgré la différence observée entre nos valeurs absolues de BDE calculées par DFT et celles de la littérature obtenues expérimentalement dans le benzène, notre méthode reste cohérente.³⁴ Il est néanmoins important de noter que les valeurs de BDE des phénols possédant un groupement méthoxy en position *ortho*- sont surestimées dans le vide et la différence est estimée à 2,0 kcal.mol⁻¹ par nos calculs et est conforté par de Herr et al.¹²⁰

Sur la base de ces considérations, nous avons ensuite calculé l'énergie de dissociation de la liaison phénolique de 15 phénols de structures chimiques et de valeurs de BDE dans le vide différentes, dans deux solvants de polarité variables: l'**heptane** et l'**eau** (Tableau 4).

Tableau 4: Valeurs de BDE (kcal.mol⁻¹) de 15 phénols calculées dans le vide, l'heptane et l'eau par la méthode DFT B3LYP 6-311G.

nom usuel en parfumerie	<i>ortho</i> -	<i>para</i> -	<i>meta</i> -	vide	heptane	eau
<i>α</i> -tocophérol, 1	2x -CH ₃	chromane	chromane -CH ₃	74,6	74,0	74,2
BHT , 2	2x -C(CH ₃) ₃	-CH ₃		76,5	76,9	76,6
catéchol , 3	-OH			77,1	78,0	80,5

stabiliff, 4	2x -C(CH ₃) ₃	-R	77,1	76,2	77,0
BHA, 5	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	78,3	78,8	80,3
thymol, 7	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	80,7	82,3	83,4
isoeugénol, 8	-OCH ₃	-CH=CH-CH ₃	81,5	80,0	77,8
2,6-diméthyl-phenol, 9	2x -CH ₃		82,2	82,0	81,9
2,4-diméthyl-phenol, 11	-CH ₃	-CH ₃	82,4	82,7	83,8
dihydroeugénol, 14	-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	83,0	81,6	79,7
2,5-diméthyl-phenol, 16	-CH ₃	-CH ₃	83,9	84,2	85,5
2,3-diméthyl-phenol, 17	-CH ₃	-CH ₃	84,1	84,4	85,7
créosol, 19	-OCH ₃	-CH ₃	84,2	82,7	80,9
eugénol, 20	-OCH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	84,2	82,9	81,4
chavicol, 27		allyl	85,3	85,1	86,0

Les valeurs de BDE calculées dans le vide et l'heptane sont corrélées entre elles ($R^2 = 0,92$) comme le montre la Figure 22, démontrant ainsi qu'un solvant hydrocarboné ne modifie pas les interactions intramoléculaires impliquées au sein du phénol et du radical phénoxy. En revanche, la corrélation entre les valeurs de BDE calculées dans le vide et l'eau est satisfaisante ($R^2 = 0,90$) uniquement pour les phénols substitués par des groupements alkyles. Les valeurs de BDE dans les solvants polaires pour les *ortho*-méthoxyphénols sont en effet plus faibles que celles calculées dans le vide ou l'heptane, impliquant que les interactions dans l'eau sont affaiblies (Figure 22).

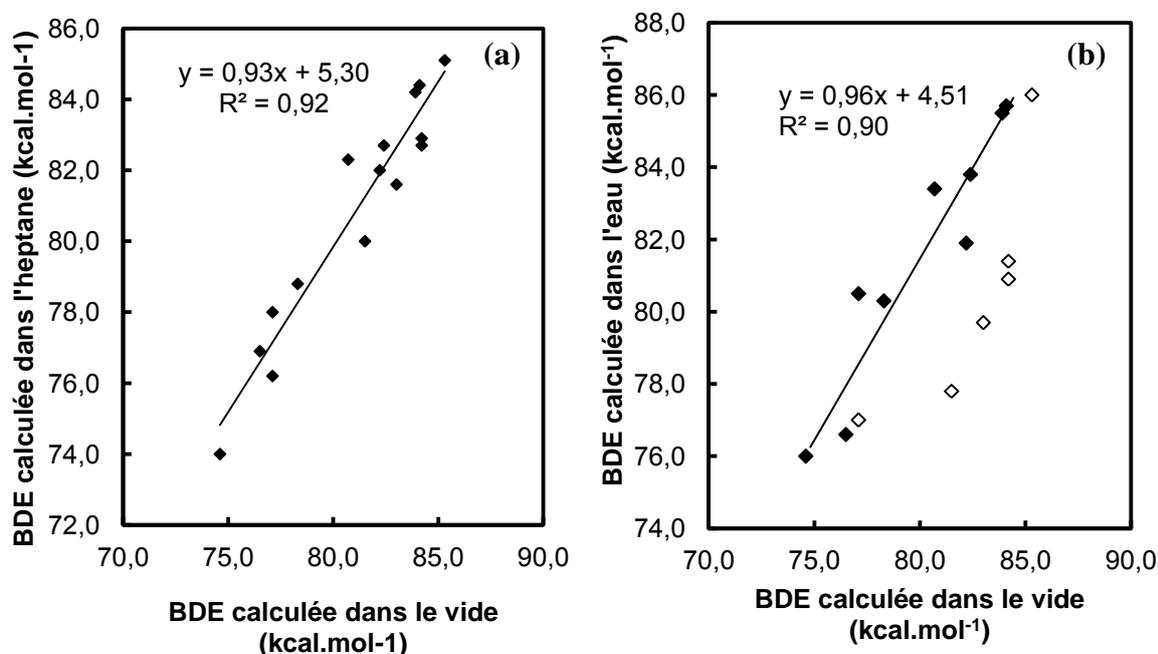


Figure 22: Corrélation des valeurs de BDE de 15 phénols calculées dans le vide et dans l'heptane a) ou l'eau b) par DFT B3LYP.

Korth et *al.* ont obtenu un résultat contradictoire au nôtre dans un solvant polaire, dans la mesure où les valeurs de BDE des dérivés du guaiacol (2-méthoxy-phénol) calculées par ces auteurs sont plus élevées dans l'acétate d'éthyle que dans le benzène.^{100, 121} Cette augmentation est associée à une interaction avec le solvant favorisant le conformère de type D (Figure 23). Dans ce cas, l'hydrogène est doublement stabilisé et devient donc peu voire pas accessible à la réaction de transfert d'hydrogène.

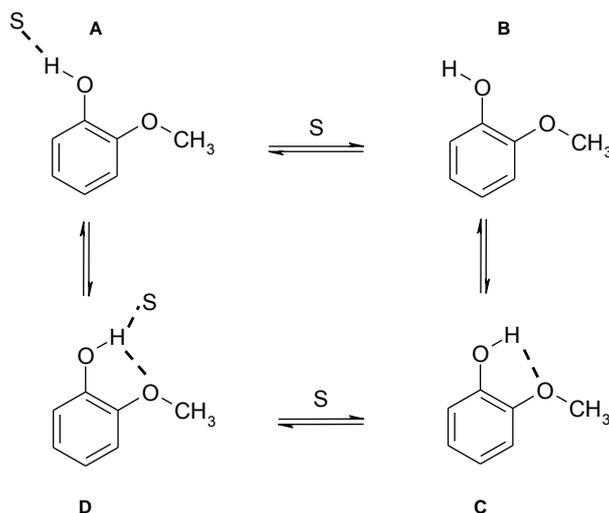


Figure 23: *Ortho-méthoxyphénol sous ses 4 formes conformères et interactions avec le solvant (S).*^{100, 121}

Expérimentalement, ils ont montré que l'*ortho*-méthoxyphénol est présent à 85% sous sa forme D et à 14% sous sa forme C dans l'éthyle acétate, confirmant ainsi leur hypothèse (Figure 23).^{100, 121} Or, il est à noter que ce solvant ne possède aucun hydrogène disponible pour créer des liaisons hydrogènes avec le groupement méthoxy du phénol. Par conséquent, en s'appuyant sur les observations de Korth et *al.*, il est possible de considérer que l'eau se lie également avec le groupement méthoxy en position *ortho*- diminuant ainsi la force de la liaison hydrogène intramoléculaire. L'hydrogène est davantage disponible et la valeur de BDE diminue (Figure 24).¹⁰⁰

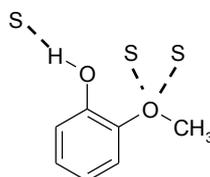


Figure 24: *Conformère supposé pour l'ortho-méthoxyphénol dans l'eau.*

A l'opposé des *ortho*-méthoxyphénols, la valeur de BDE du catéchol (*ortho*-hydroxyphénol) est plus élevée dans l'eau. La stabilisation intramoléculaire du radical disparaît au profit d'une liaison avec le solvant, défavorisant ainsi sa formation. Ce résultat a

déjà été constaté par Bakalbassis et *al.* par le calcul DFT des BDE du catéchol dans l'eau, le benzène et le vide.⁹⁴

Parmi les alkyl-phénols, les BDE des phénols di-substitués en position *ortho*- (**1, 2, 4, 9**) varient peu dans les différents solvants alors que les BDE des phénols di-substitués en position *ortho*- et *para*- (**11**) ou *ortho*- et *méta*- (**7, 16, 17**) augmentent avec la polarité du solvant. L'absence d'effet de solvant sur les phénols di-substitués en position *ortho*- peut s'expliquer par l'encombrement de la fonction phénolique qui diminue les interactions avec le solvant. Dans le cas des autres phénols, les liaisons hydrogènes formés entre l'hydrogène phénolique et le solvant, plus ou moins fortes selon le caractère accepteur du solvant et donneur du phénol, diminuent les propriétés antioxydantes des phénols et augmentent la BDE. Ces interactions sont d'autant plus fortes dans l'eau.

En conclusion, les *ortho*-méthoxyphénols sont pressentis comme meilleurs antioxydants dans les solvants polaires sur la base de la détermination de ces BDE alors que l'efficacité des autres phénols doit être similaire voire plus faible. Cela s'explique par les interactions qui déstabilisent le phénol parent ou le radical.

I.3.3. Evaluation de la stabilité des phénols par le calcul du potentiel d'ionisation

La notion de **potentiel d'ionisation** (IP) est aussi importante que la valeur de BDE dans l'étude des antioxydants comme le montre la Figure 25 sur laquelle nous avons reporté le nombre de publications répondant à la combinaison des mots clés « ionization potential » et « antioxydants » en fonction des années. Nous pouvons constater que l'utilisation de cette grandeur, appliquée aux antioxydants, augmente fortement depuis les années 2000.

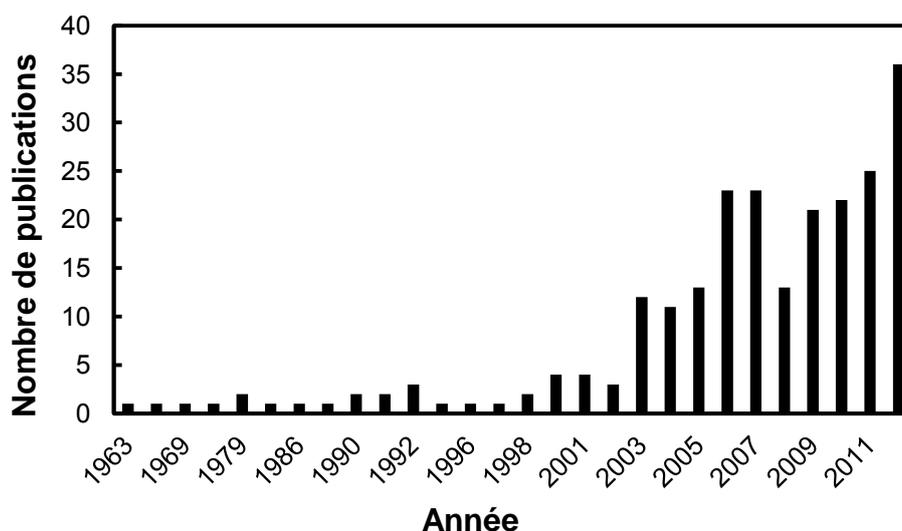
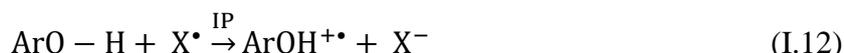


Figure 25: Nombre d'articles répondant au croisement des mots-clés "ionization potential + antioxydant" sous Sci Finder en fonction des années.

Comme nous l'avons vu précédemment, le potentiel d'ionisation ne permet pas de discuter de l'efficacité des phénols en tant qu'antioxydants car le mécanisme SET-PT a été écarté par les données expérimentales.⁸⁷ Néanmoins, il décrit davantage la **stabilité** des phénols vis-à-vis de l'oxygène. En effet, plus ce potentiel est faible, plus le phénol réagit avec l'oxygène au détriment de son pouvoir antioxydant. Ainsi, un bon antioxydant possèdera une valeur de BDE faible et une valeur d'IP relativement élevée. A titre d'exemple, les valeurs calculées de l' α -tocophérol par Witjmans et *al.* sont de 74,8 et 159,3 kcal.mol⁻¹ respectivement.¹²²

Le potentiel d'ionisation de 19 phénols a été calculé par la méthode DFT B3LYP en considérant les équations I.12 et I.14.



$$\text{IP}(\text{ArO} - \text{H}) = \Delta H_f^0(\text{ArOH}^{+\bullet}) + \Delta H_f^0(\text{e}^-) - \Delta H_f^0(\text{ArO} - \text{H}) \quad (\text{I.14})$$

Cette méthode de calcul a été retenue car elle permet de modéliser correctement ce paramètre dans un temps relativement court. Les valeurs sont déterminées dans le vide en fonction de la nature et de la position des substituants sur le cycle aromatique. Nous n'avons retenu que 19 phénols afin de minimiser le temps de calcul. Néanmoins, ils permettent largement de couvrir la diversité de structures des phénols rencontrés en parfumerie.

Tableau 5 : Valeurs d'IP (kcal.mol⁻¹) de l'hydrogène phénolique (ArO-H) dans le vide de 19 phénols calculées selon une méthode DFT B3LYP 6-311 G ++ (2d, 2p). Les phénols sont classés par valeurs de BDE croissantes et leurs substituants sont reportés en fonction de leur position sur le cycle aromatique.

nom usuel en parfumerie	<i>ortho</i> -	<i>para</i> -	<i>meta</i> -	vide	hept	eau
<i>α-tocophérol, 1</i>	2x -CH ₃	chromane	chromane -CH ₃	151,8	135,6	117,8
<i>BHT, 2</i>	2x -C(CH ₃) ₃	-CH ₃		169,1	150,5	131,5
<i>catéchol, 3</i>	-OH			179,2	155,0	130,3
<i>BHA, 5</i>	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃		164,1	144,0	124,1
<i>thymol, 7</i>	-CH(CH ₃) ₂		-CH ₃	174,7	154,8	130,6
<i>isoeugénol, 8</i>	-OCH ₃	-CH=CH-CH ₃		162,1	142,8	121,6
<i>2,6-diméthyl-phénol, 9</i>	2x -CH ₃			181,3	159,5	135,4
<i>4-vinyl-guaiacol, 10</i>	-OCH ₃	-CH=CH ₂		168,5	148,7	126,2
<i>2,4-diméthyl-phenol, 11</i>	-CH ₃	-CH ₃		178,0	155,7	131,0
<i>phénol, 12</i>				202,1	176,6	149,2
<i>dihydroeugénol, 14</i>	-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		169,7	149,7	126,7
<i>2,5-diméthyl-phenol, 16</i>	-CH ₃		-CH ₃	180,0	157,8	133,1
<i>2,3-diméthyl-phenol, 17</i>	-CH ₃		-CH ₃	182,4	159,8	134,5
<i>créosol, 19</i>	-OCH ₃	-CH ₃		171,2	150,6	127,2

eugénol, 20	-OCH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	170,5	150,6	127,8
isobutyl phénol, 22	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂		183,1	160,6	134,9
chavicol, 27	allyl		181,7	159,2	134,5
3,5-diméthyl-phénol, 30	2x -CH ₃		183,0	160,7	135,5

^a en kcal.mol⁻¹

Bien que Witjmans et *al.* affirment qu'un groupement électro-donneur diminue à la fois la BDE et l'IP, les valeurs calculées pour ces deux paramètres dans le vide ne sont pas corrélées entre elles (Figure 26a).^{78, 122} Les variations de BDE et d'IP calculées en comparaison à celles calculées dans le vide par Wright et *al.* pour 21 antioxydants confirment que ces deux paramètres n'évoluent pas linéairement (Figure 26b).⁸⁷ Les répartitions indiquent que certains groupements peuvent augmenter l'efficacité antioxydante sans pour autant entraîner une instabilité importante du composé, c'est le cas du groupement hydroxy en *ortho*- qui diminue la BDE et l'IP de -6,1 et -23,0 kcal.mol⁻¹ respectivement.

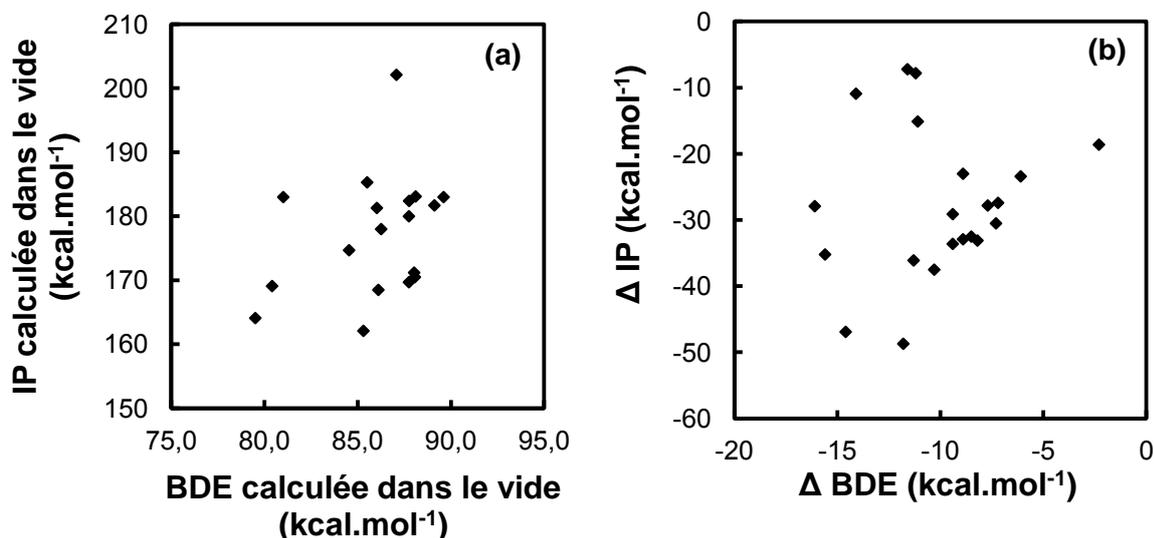


Figure 26: Représentation des valeurs de BDE et d'IP (a) calculées dans le vide par DFT B3LYP 6311-G ++ (2d, 2p) pour 19 phénols ou (b) des variations reportées dans la littérature par Wright pour 21 antioxydants classiques.⁸⁷

A partir de ces calculs, les composés les plus stables semblent être les phénols substitués par des groupements alkyles (l'IP varie de 174,7 à 183,0 kcal.mol⁻¹) à l'exception du BHT **2** et du BHA **5** qui possèdent une valeur d'IP relativement faible (IP = 169,1 et 164,1 kcal.mol⁻¹). Une conséquence de cette faible valeur d'IP serait que ces phénols soient dégradés par oxydation en présence d'une concentration d'oxygène très importante et en absence de radicaux. L'effet électro-donneur des groupements *tert*-butyles, très important, favorise fortement la formation du radical et du cation et diminue les valeurs d'IP et de BDE.

Les dérivés de l'*ortho*-méthoxyphénol (**8**, **14**, **19** et **20**) possèdent des valeurs d'IP plus faibles (162,1 à 171,2 kcal.mol⁻¹) indiquant que ces phénols de la parfumerie sont plus sensibles à l'oxydation que les dérivés phénoliques alkylés comme l'isobutyl phénol **22**, à

valeurs de BDE proches. Cette différence plus importante de la valeur de l'IP peut s'expliquer par le fait que dans cette réaction de transfert d'électron, l'hydrogène phénolique n'est pas impliqué et la liaison intramoléculaire n'a pas d'influence. Seul le caractère inductif électro-donneur est responsable de la différence de réactivité vis-à-vis de l'oxygène. Par conséquent, plus le groupement possède un caractère électro-donneur fort, plus le phénol sera sensible à l'oxygène. Le catéchol possède une valeur d'IP relativement élevée laissant penser que le groupement hydroxy diminue fortement la BDE sans pour autant diminuer la stabilité du composé.

Les valeurs d'IP sont également calculées dans l'heptane et dans l'eau afin de discuter de la variation de stabilité. Les valeurs dans l'heptane et dans l'eau sont plus ou moins corrélées avec celles calculées dans le vide (Figure 27). La stabilité apportée par les substituants ne dépend pas du solvant, confirmant que la liaison intramoléculaire des *ortho*-méthoxyphénols supposée affaiblie dans les solvants polaires ne joue aucun rôle dans le transfert d'électron des phénols. Toutefois, les phénols sont moins stables dans les solvants polaires (120 à 140 kcal.mol⁻¹ dans l'eau vs 140-160 kcal.mol⁻¹ dans l'heptane). Ces observations sont cohérentes avec les valeurs d'IP calculées par Leopoldini et *al.* pour certains phénols dans le vide, l'eau et le benzène.¹¹²

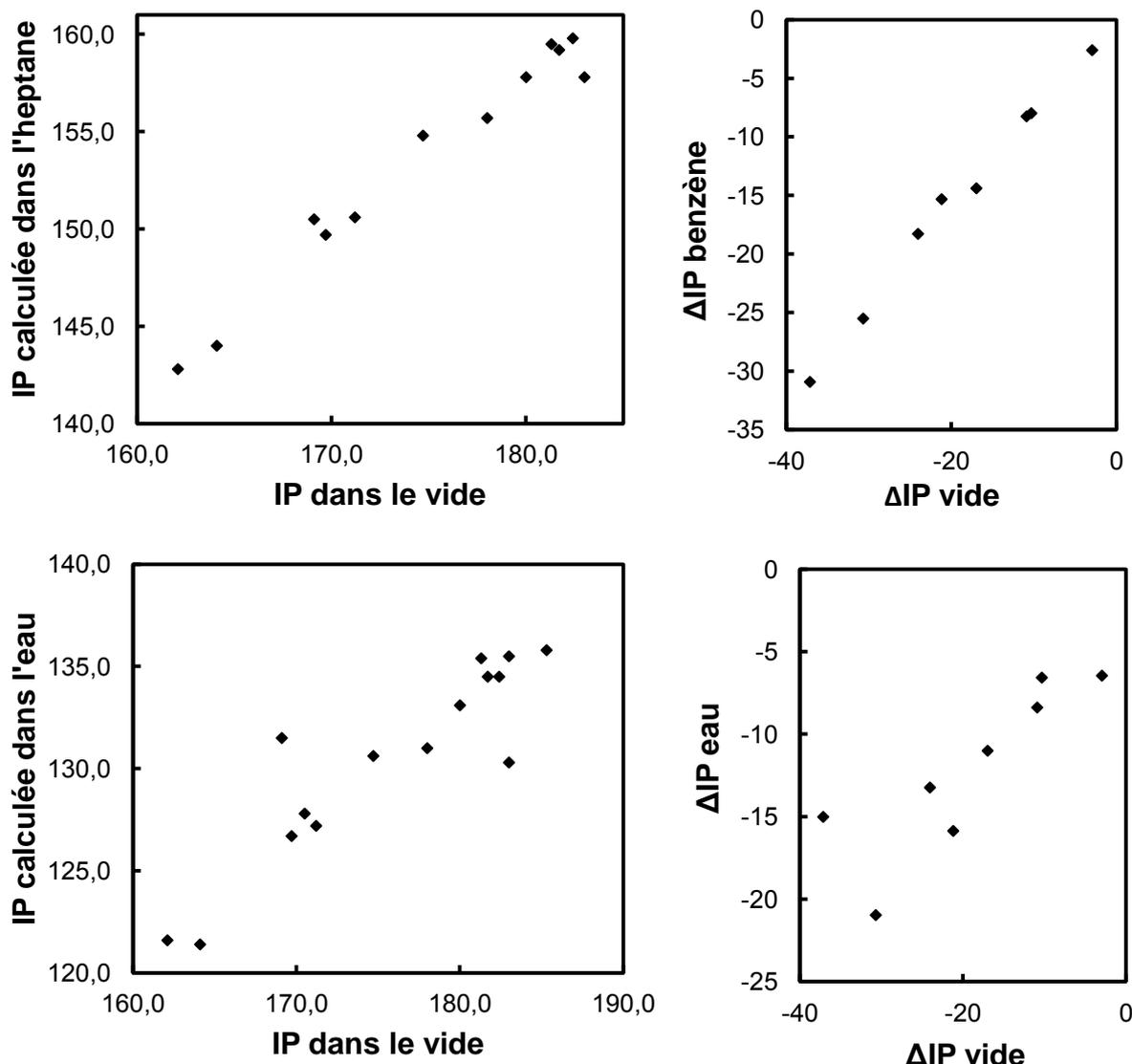


Figure 27: Représentation des valeurs d'IP calculées (kcal.mol^{-1}) dans l'heptane ou dans l'eau en fonction de celles calculées dans le vide et représentation des variations de valeurs d'IP obtenues dans le benzène ou dans l'eau en fonction de celles reportées dans le vide par Wright.⁸⁷

Les phénols étudiés sont donc relativement stables vis-à-vis de l'oxygène en comparaison de la valeur d'IP de l' α -tocophérol, couramment utilisé comme antioxydant de la parfumerie. Cette valeur d'IP de l' α -tocophérol calculée dans le vide est cohérente avec celle de Wijtmans et *al.*¹²²

I.3.4. Evaluation de l'acidité des phénols

Les phénols inhibent principalement les radicaux par transfert d'atome d'hydrogène en milieu peu polaires (mécanisme HAT). Un second mécanisme SPLET, lié à l'équilibre du phénol avec sa forme phénate apparaît dans les solvants polaires. Il est donc opportun de penser que le pK_a est un paramètre indispensable à prendre en considération dans la compréhension de l'efficacité des antioxydants phénoliques. Evaluer l'effet de la nature du substituant sur la valeur de pK_a est donc nécessaire car elle nous permettra de discuter la

prédominance de ces deux mécanismes (HAT et SPLET). La contribution apportée à la valeur de pK_a de chaque substituant est déterminée par comparaison des valeurs de pK_a des phénols déterminées expérimentalement à celle du phénol rapportées par Svobodova et *al.* (Tableau 6).¹¹⁷ La plupart des groupements portés par les phénols de l'étude, à l'exception des fonctions hydroxy, carbonyle et propényle, augmente le pK_a de l'hydrogène phénolique. En effet, dans le cas particulier de ces trois groupements, la charge négative du phénate est délocalisée, augmentant ainsi l'acidité du phénol. Plus la valeur de pK_a est élevée, plus la dissociation du phénol est faible. Par conséquent, la plupart des phénols auront tendance à réagir *via* le mécanisme HAT dans une large gamme de matières premières odorantes.

Tableau 6: Variation des valeurs de pK_a induites par la présence des différents groupements sur le cycle aromatique des phénols calculées à partir de valeurs de pK_a reportées dans la littérature.¹¹⁷

	<i>ortho</i> -	<i>para</i> -	<i>meta</i> -	ΔpK_a
-R	-CH ₃			+0,31
		-CH ₃		+0,31
			-CH ₃	+0,11
	2x -CH ₃			+0,61
	2x -C(CH ₃) ₃			+1,92
		-CH ₂ -CH=CH		+0,21
		-CH=CH-CH ₃		-0,41
			-CH=CH-CH ₃	-
-OR	-OH			-0,49
	-OCH ₃			-0,01
		-OCH ₃		+0,11
-C(O)-R	-C(O)-R			-0,19
		-C(O)-R		-

Les antioxydants phénoliques portant des groupements *tert*-butyles ou plusieurs groupements alkyles (tels que le BHT **2**, le BHA **5** ou l' α -tocophérol **1**) se dissocient difficilement, ce qui favorise le mécanisme HAT. A l'inverse, les phénols susceptibles de se dissocier facilement ($\Delta pK_a < 0$) sont ceux pour lesquels la charge de l'oxygène peut se délocaliser sur l'intégralité de la structure (-OH en *ortho*- ; -CH=CH-CH₂ en *para*- et -C(O)-R en *para*-). Par conséquent, des phénols tels que le catéchol ou l'isoeugénol sont sensibles au pH du milieu et seront davantage susceptibles de réagir par le biais du mécanisme SPLET.

I.3.5. Conclusions

Nous avons constaté que la nature des substituants portés par le cycle aromatique du phénol impacte fortement la valeur de la BDE, souvent considérée comme représentative de l'efficacité antioxydante des phénols agissant selon le mécanisme HAT. Ces groupements modifient également la valeur du pK_a , à l'origine d'un deuxième mécanisme dit SPLET, favorisé dans les solvants polaires. Bien que le potentiel d'ionisation IP des phénols soit influencé par la nature des substituants, les valeurs suggèrent que les phénols sont peu sensibles à l'oxydation dans les différents solvants.

La représentation graphique de ΔpK_a en fonction de ΔBDE nous montre qu'une substitution par un groupement méthoxy en position *ortho*- a tendance à augmenter la BDE et diminuer le pK_a , favorisant ainsi le mécanisme SPLET. Les groupements alkyles particulièrement très encombrés comme le *tert*-butyle, à l'inverse, diminuent fortement la BDE et augmentent le pK_a , favorisant ainsi le mécanisme radicalaire HAT (Figure 28). Les groupements propényles en position *para* ou hydroxy en position *ortho*- ont un effet intermédiaire et ont tendance à favoriser à la fois les mécanismes HAT et SPLET (Figure 28).

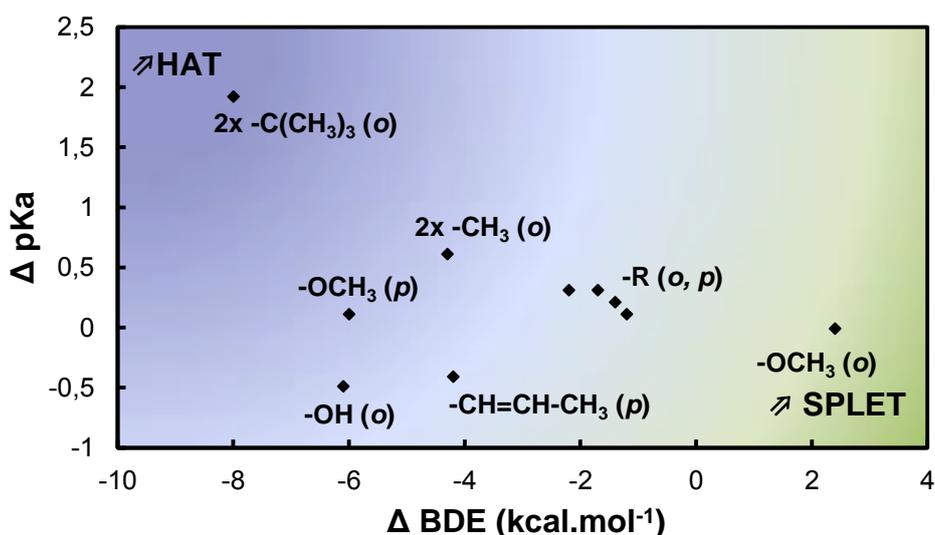


Figure 28: Représentation graphique des variations de BDE calculées dans le vide en fonction de la variation de pK_a pour les différents substituants portés sur le cycle aromatique des phénols.

Le calcul des BDE et d'IP de certains phénols dans l'heptane et l'eau indique que les valeurs calculées dans le vide sont représentatives de ce qui se passe dans un solvant apolaire aprotique puisque les valeurs sont parfaitement corrélées. En revanche, dans l'eau, les BDE des *ortho*-méthoxyphénols sont altérées. Cette différence s'explique par la rupture de la liaison intramoléculaire des *ortho*-méthoxyphénols au profit de liaisons avec le solvant, qui peuvent rendre le phénol plus accessible à la réaction de transfert d'hydrogène. Ces phénols sont donc pressentis comme meilleurs antioxydants dans les solvants polaires (alcooliques ou l'eau).

A l'issue de l'étude des paramètres thermodynamiques des phénols, 18 phénols dont des antioxydants classiques et des phénols de la parfumerie, susceptibles de posséder de bonnes propriétés antioxydantes, ont été sélectionnés pour étudier les mécanismes d'action des antioxydants. Ces phénols possèdent des valeurs de BDE et d'IP proches de celles des antioxydants classiques. Dans la partie suivante, les mécanismes seront donc discutés dans des matrices différentes à partir d'une étude cinétique de ces 18 phénols. Cette approche cinétique permettra de conforter les tendances détectées puis, sur la base des informations collectées, de confirmer l'efficacité des antioxydants.

I.4. Détermination de l'efficacité antioxydante des phénols de la parfumerie

Une des contraintes du cahier des charges dans le développement d'un parfum est la conservation de ces propriétés olfactives tout au long de son cycle de vie. Ainsi, les formulateurs ont recours aux antioxydants primaires, comme le BHT et le BHA pour protéger la composition. Cependant, de nos jours, leur usage est très réglementé et certains d'entre eux comme le BHA sont interdits pour des raisons toxicologiques et d'autres comme le BHT risquent de le devenir. Depuis des dizaines d'années, le BHT est utilisé dans une grande variété de domaines tels que l'alimentaire, les polymères, les graisses et les huiles car il était considéré comme non-toxique. Cependant, les temps changent et récemment, des scientifiques ont découvert que son introduction dans les aliments peut causer des risques de cancers. Son utilisation est donc banni dans ce domaine mais le BHT est toujours utilisé pour le moment dans d'autres domaines à cause de son prix relativement faible et sa disponibilité.¹²³ De nouvelles alternatives sont donc à l'étude comme la valorisation de phénols de la parfumerie présents au sein même des compositions parfumées ou encore l'utilisation de phénols naturels. Dans cette partie, il s'agissait de comprendre les mécanismes réactionnels des phénols dans des matrices différentes et d'évaluer leur efficacité antioxydante par deux tests classiques : le test au dpph^\bullet et le suivi de la consommation d'oxygène lors d'une autoxydation. Les phénols utilisés pour cette étude étaient principalement des phénols utilisés dans le domaine de la parfumerie et des antioxydants phénoliques classiques pour lesquels les BDE et les pK_a sont connus. Les matrices retenues étaient représentatives des différents milieux rencontrés en parfumerie (fragrance elle-même et composition parfumante éthanolique, i.e. à 80 % d'éthanol).

I.4.1. Principe du test au dpph^\bullet ou 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl radical

Le test au dpph^\bullet est un test simple, rapide et très utilisé pour évaluer l'activité antioxydante d'une molécule.^{124, 125} Il fait de plus en plus l'objet de publications visant à décrire les propriétés antioxydantes et ce, depuis les années 2000 (Figure 29). Le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (dpph^\bullet) présente l'avantage d'être stable et disponible dans le commerce. Il est de couleur violette en solution et absorbe entre 515 et 520 nm selon le solvant.

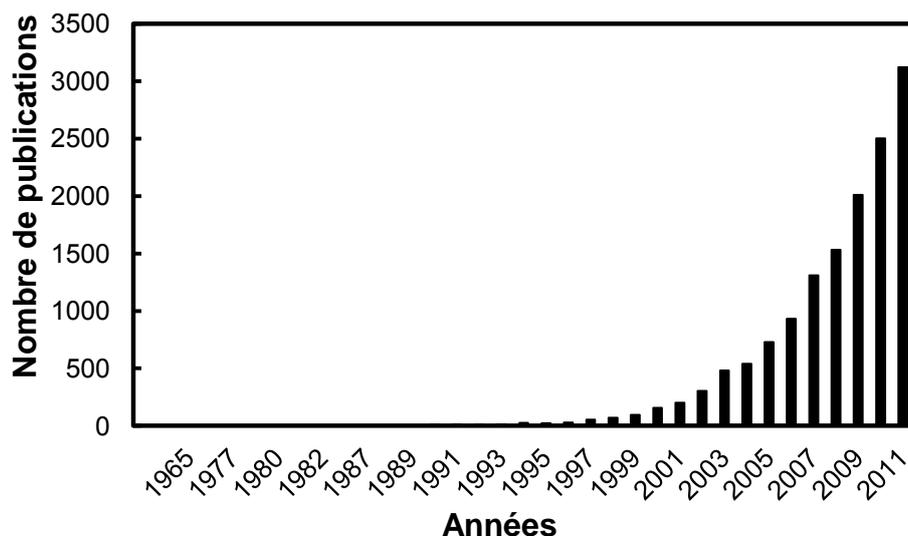


Figure 29: Nombre d'articles publiés depuis les années 1960 et référencés dans la base de recherche Sci Finder répondant au croisement des mots clés : « dpph test et antioxydant ».

En présence d'un composé capable de transférer un hydrogène tel qu'un dérivé phénolique comme l'isoeugénol **8**, le radical dpph[•] initialement violet, se réduit pour former une amine de couleur jaune (Figure 30). Le suivi de sa disparition peut donc se faire simplement par spectrométrie UV-Visible et la stœchiométrie et la cinétique de la réaction peuvent en être déduites facilement.

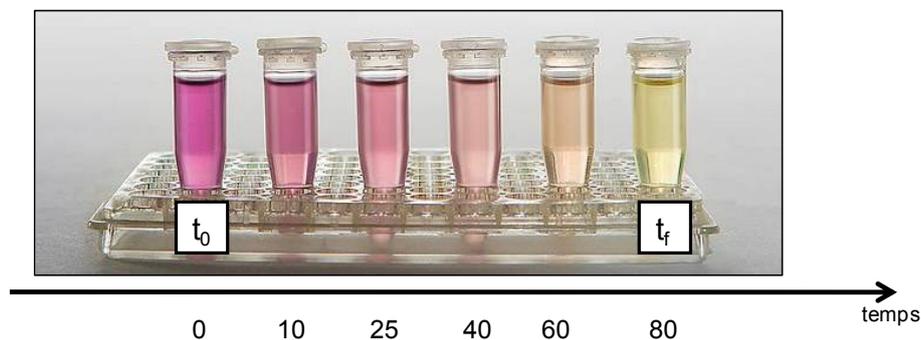
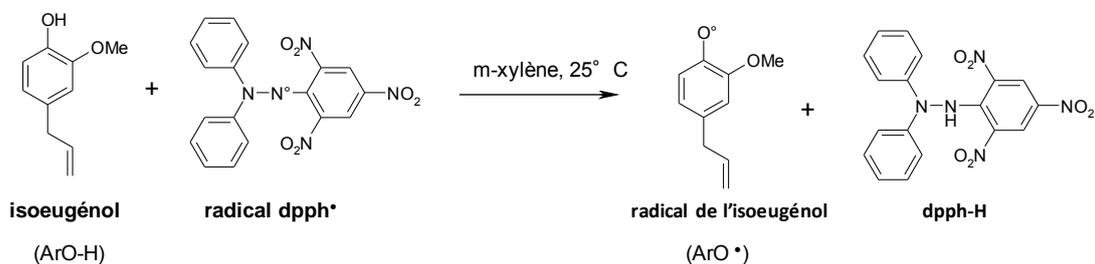


Figure 30: Réaction de transfert d'hydrogène de l'isoeugénol **8** au radical dpph[•] et photographie de la décoloration de la solution au cours du temps. $[dpph]_0 = [isoeugénol]_0 = 1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$, m-xylène, 25 °C.

La Figure 30 présente la réaction de l'isoeugénol **8** avec le radical dpph^\bullet à 25 °C dans le *m*-xylène. Le phénol transfère un hydrogène au radical coloré et en 80 minutes, tous les radicaux ont été réduits et le milieu devient jaune.

- **Détermination de la cinétique de la réaction**

De manière pratique, le suivi de la diminution de l'absorbance à la longueur d'onde maximale du radical ($\lambda_{\text{max}} = 515 \text{ nm}$ dans le *m*-xylène), induite par l'ajout du phénol (isoeugénol dans le cas de l'exemple) permet de déterminer la constante cinétique de la réaction de transfert d'hydrogène (Figure 31).^{72, 115, 126, 127}

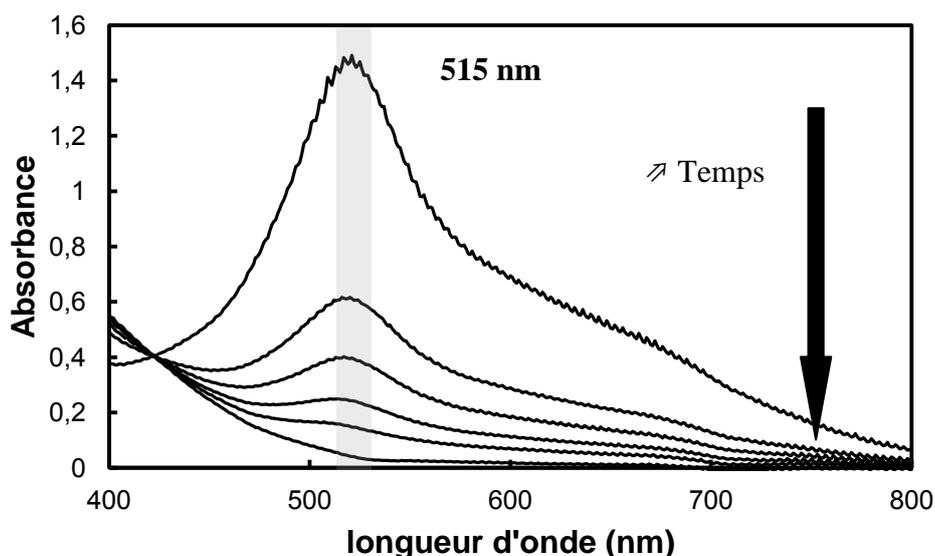


Figure 31: Evolution du spectre UV-visible du radical dpph^\bullet en présence de l'isoeugénol dans le *m*-xylène. $[\text{dpph}]_0 = [\text{isoeugénol}]_0 = 1.2 \times 10^{-4} \text{ M}$, *m*-xylène, 25 °C.

De manière expérimentale, il faut considérer deux cas de figure selon la réactivité des phénols. Les phénols ayant une faible réactivité (ex : le BHT **2** et le 2,3-diméthylphénol **17**) sont introduits en excès à différentes concentrations par rapport au radical dans le but d'accélérer la cinétique. Cette dernière s'établit donc selon une loi du pseudo ordre 1. La constante de vitesse pouvant être déterminée expérimentalement est dite apparente k_{app} (Eq. 18). Elle est obtenue en portant le logarithme de l'absorbance en fonction du temps (Eq. 23) pour chaque concentration en phénols (Figure 32). La variation linéaire de ces constantes de vitesse en fonction des concentrations en phénols permet d'obtenir la constante de vitesse de transfert d'hydrogène k (Figure 32).

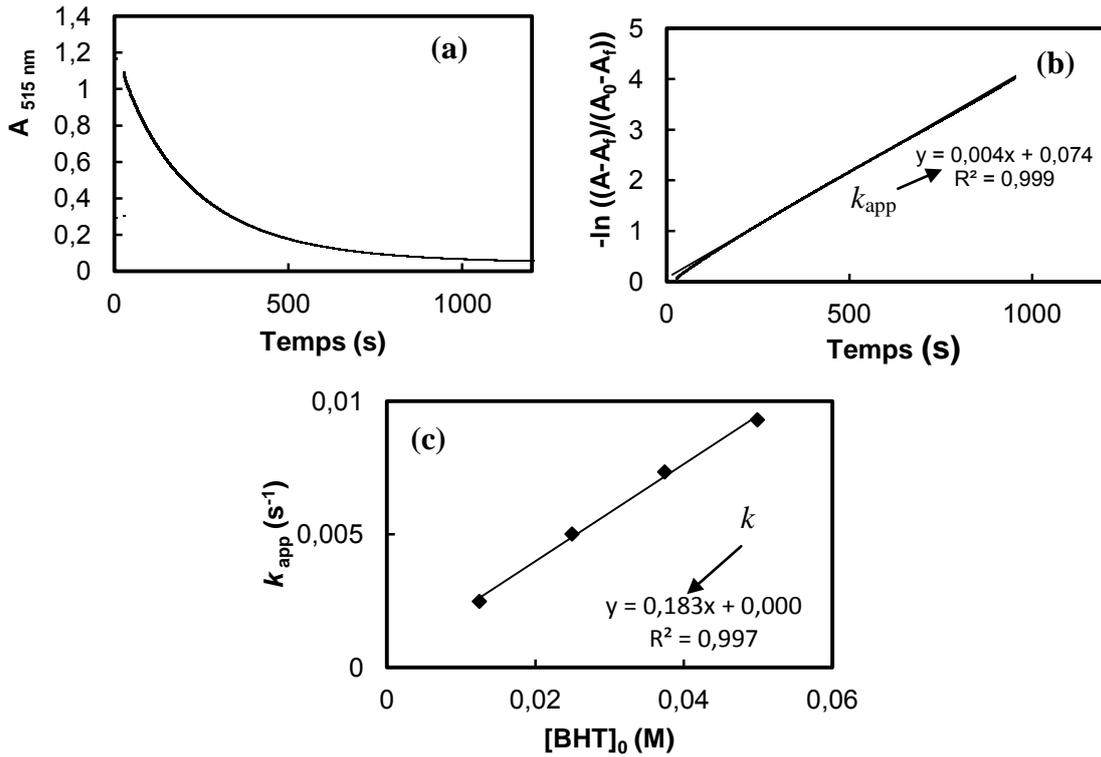


Figure 32: (a) Evolution de l'absorbance à 515 nm d'une solution de dpph[•] en présence d'un excès de BHT 2 dans le m-xylène ; (b) linéarisation du logarithme de l'absorbance selon l'équation 23 en fonction du temps et (c) droite de régression des constantes de vitesse apparentes en fonction des concentrations en BHT initiales.

Les équations (I.17-22) conduisent à l'équation cinétique d'ordre 1.

$$\frac{d[\text{dpph}]}{dt} = -k [\text{dpph}][\text{AH}] \quad (\text{I.17})$$

Le phénol étant en excès, on peut considérer sa concentration comme constante :

$$[\text{AH}] = [\text{AH}]_0 ; [\text{dpph}] = [\text{dpph}]_0 \exp(-k [\text{AH}]_0 t) = [\text{dpph}]_0 \exp(-k_{app} t) \quad (\text{I.18})$$

$$\text{avec } k_{app} = k[\text{AH}]_0$$

$$A_0 = \varepsilon[\text{dpph}]_0 \quad (\text{I.19})$$

$$A_f = \varepsilon'[\text{dpph} - \text{H}]_f = \varepsilon'[\text{dpph}]_0 \quad (\text{I.20})$$

$$\text{Et } A = \varepsilon [\text{dpph}] + \varepsilon'[\text{dpph} - \text{H}] \quad (\text{I.21})$$

$$[\text{dpph}] = [\text{dpph}]_0 \frac{(A-A_f)}{(A_0-A_f)} \quad (\text{I.22})$$

$$\text{d'après (I.18) et (I.22)} \quad \ln\left(\frac{A-A_f}{A_0-A_f}\right) = -k_{app} t \quad (\text{I.23})$$

où, $[\text{dpph}]_0$, $[\text{dpph}]$ et $[\text{dpph}]_f$, sont égales aux concentrations en radical dpph[•] aux temps t_0 , t et t_f et $[\text{dpph}-\text{H}]$ et $[\text{dpph}-\text{H}]_f$, sont égales aux concentrations en amine dpph-H aux temps t et t_f

A_0 , A , A_f , sont les absorbances du radical dpph^\bullet aux temps t_0 , t et t_f et ϵ et ϵ' sont respectivement les coefficients d'extinction molaire du radical dpph^\bullet et de l'amine dpph-H à 515 nm.

A l'inverse, lorsque les phénols sont très réactifs (α -tocophérol **1**, BHA **5**), nous avons choisi de les introduire en quantité stœchiométrique par rapport au radical dpph^\bullet de manière à diminuer la vitesse de réaction apparente. Dans ces conditions, la constante de vitesse k est directement déterminée en portant l'inverse de l'absorbance en fonction du temps (eq. I.26).

$$\frac{d[\text{dpph}]}{dt} = -k [\text{dpph}][\text{AH}] = k [\text{dpph}]^2 \quad (\text{I.24})$$

$$\frac{1}{[\text{dpph}]} - \frac{1}{[\text{dpph}]_0} = -kt \quad (\text{I.25})$$

$$\frac{1}{(A-A_f)} - \frac{1}{A_0} = \frac{kt}{\epsilon} \quad (\text{I.26})$$

La figure suivante illustre l'exemple de l' α -tocophérol **1**. La constante de vitesse de la réaction est déterminée pour les 15 premières secondes de la réaction, c'est-à-dire sur la durée pendant laquelle les autres réactions de dismutation ou de second transfert d'hydrogène peuvent être négligées ($\sigma = 1$). La réaction est totale et tout le dpph^\bullet est réduit. En effet, généralement, les constantes de vitesse de recombinaison ou de dismutation des radicaux phénoxyles (10^8 - $10^9 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$) sont supérieures à la constante de vitesse de la réaction inverse du phénol avec le radical dpph^\bullet ($\text{dpph-H} + \text{ArO}^\bullet \rightarrow \text{dpph}^\bullet + \text{ArOH}$) ($10^4 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$), ce qui conduit à une réaction totale.⁷¹

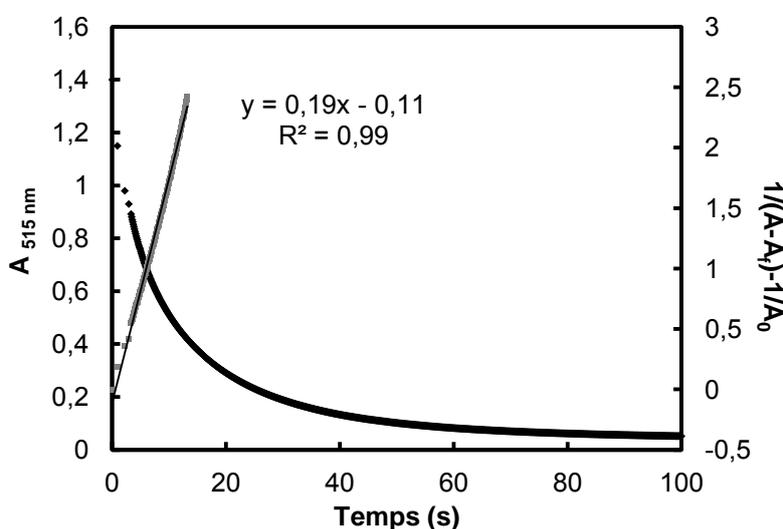


Figure 33: Evolution de l'absorbance du radical dpph^\bullet à 515 nm ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) en présence de tocophérol **1** ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) dans le *m*-xylène à 25°C. Linéarisation de la courbe selon l'équation 26.

L'avantage principal reporté de ce test au dpph^\bullet est qu'il constitue une méthode rapide et fiable pour construire une échelle d'efficacité anti-radicalaire de ces phénols et discuter de l'effet de solvant. En effet, Foti et *al.* ont montré qu'il existe une forte corrélation entre les constantes de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet et celles aux radicaux peroxydes ROO^\bullet impliqués dans les mécanismes d'inhibition d'oxydation du styrène.^{72, 128} En

outre, l'effet cinétique du solvant sur les phénols (**Kinetics Solvent Effect, KSE**) est aussi indépendant de la nature du radical.^{73, 129} Par conséquent, dans notre cas, ce test nous a servis à construire une échelle de réactivité des phénols de la parfumerie, de les comparer avec les antioxydants classiques (α -tocophérol **1**, BHT **2**, BHA **5**) et de discuter de l'effet des matrices dans lesquelles ils sont introduits sur la base de leur réactivité et des mécanismes impliqués.

- **Stœchiométrie de la réaction de transfert d'hydrogène**

L'autre information intéressante fournie par ce test est la détermination du nombre stœchiométrique. Ce facteur comme indiqué dans l'introduction générale de ce chapitre, permet de quantifier le nombre de radicaux inhibés par molécule de phénols. En pratique, lorsque le phénol est introduit en quantité limitante (de l'ordre de $1,5 \times 10^{-5}$ M) à une solution de dpph^\bullet (de l'ordre de $1,3 \times 10^{-4}$ M), la réaction atteint un état d'équilibre : l'absorbance tend vers un plateau en fin de réaction.¹³⁰ Ainsi, pour différents rapports molaires ($n_{\text{phénol}}/n_{\text{dpph}}$), le pourcentage de radicaux dpph^\bullet restants dans cet état peut être évalué et en le portant en fonction du ratio molaire, il est possible d'estimer par interpolation de la courbe, le rapport molaire relatif à une consommation de 50% du dpph^\bullet initial (EC_{50}) (Figure 34).

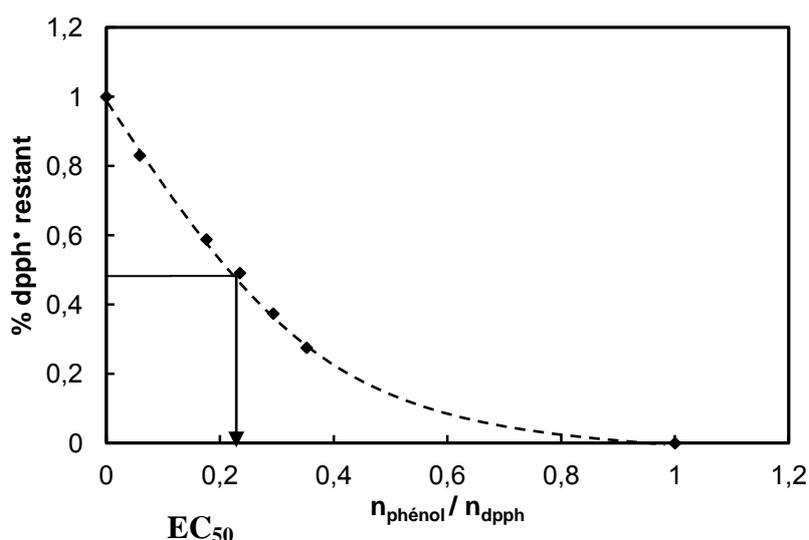


Figure 34: Evolution du % de radicaux restants lorsque le plateau est atteint en fonction du ratio molaire obtenu pour le tocophérol 1 dans le m-xylène. La flèche permet de déterminer le ratio molaire EC_{50} .

Le nombre stœchiométrique est alors simplement défini par l'équation I.27.

$$\sigma = \frac{1}{2 \times \text{EC}_{50}} \quad (\text{I.27})$$

Une autre façon, beaucoup plus simple, que nous appliquerons consiste à déterminer la variation de l'absorbance en fonction de la concentration en phénol introduit :¹³¹

$$\sigma = \frac{A_0 - A_f}{\varepsilon [\text{ArOH}]} \quad (\text{I.28})$$

où, A_0 et A_f sont les absorbances à l'état initial et stationnaire, ε le coefficient d'absorption molaire du radical et $[\text{ArOH}]$, la concentration en phénol introduit.

La stœchiométrie des phénols en présence des radicaux dpph^\bullet sera déterminée dans la suite de cette partie dans le but d'étayer le mécanisme réactionnel de transfert d'hydrogène des phénols.

I.4.2. Sélection des phénols étudiés

Pour évaluer les propriétés antioxydantes de phénols de la parfumerie, nous nous sommes concentrés sur un nombre limité de phénols (18 phénols) (Figure 35). A partir des calculs de BDE calculées dans l'heptane reportés dans la partie précédente pour les phénols, nous avons sélectionné 13 des phénols de la parfumerie fine qui présentent les meilleures propriétés antioxydantes, c'est-à-dire, une BDE inférieure à $86 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans l'heptane (tableau 7), mais aussi des valeurs de pK_a variés. A ces phénols, quatre antioxydants classiques couramment utilisés en parfumerie nous ont servi de référence : l' α -tocophérol **1**, l'hydroxytoluène butylé (BHT) **2**, le stabiliff **4**, et l'hydroxyanisole butylé (BHA) **5**. Bien qu'il ne soit pas utilisé par les parfumeurs à cause de la coloration engendrée par ses produits d'oxydation, le catéchol **3** a également été retenu car il s'agit de la sous-structure la plus commune des phénols naturels suspectés de présenter des propriétés antioxydantes (quercétine, acide caféique, acide rosmarinique...).⁴¹ Ces 18 phénols de structure chimique proche couvrent une large gamme de valeurs de BDE et de pK_a tout en permettant de discuter de l'effet de la nature des substituants et de leur position sur le cycle aromatique (Figure 35 et Figure 36). En effet, les phénols **2**, **4**, **6**, **7**, **9**, **11**, **17**, **24** sont des dérivés alkylés du phénol, les phénols **3**, **8**, **13**, **14**, **19**, **20**, **23**, **29** sont des *ortho*-méthoxyphénols et *ortho*-hydroxyphénols et enfin les phénols **1** et **5** correspondent à des *para*-alkoxyphénols.

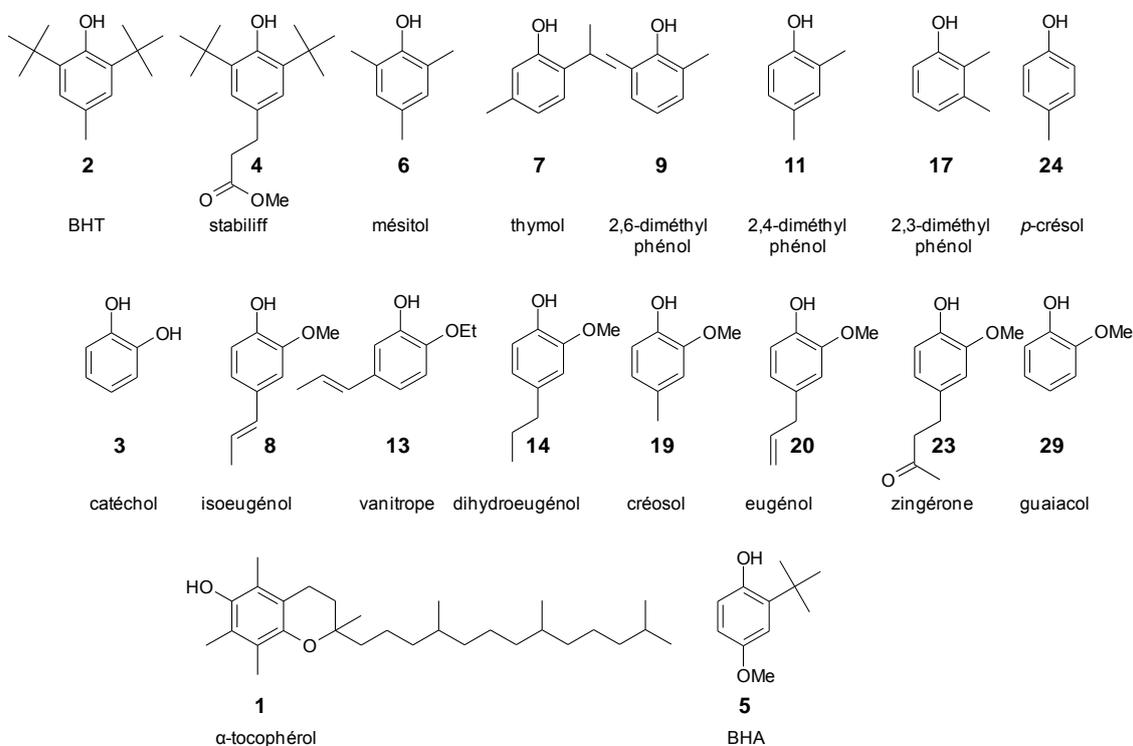


Figure 35: Structure chimique des 18 phénols étudiés pour leurs propriétés antioxydantes dans le *m*-xylène à 25°C .

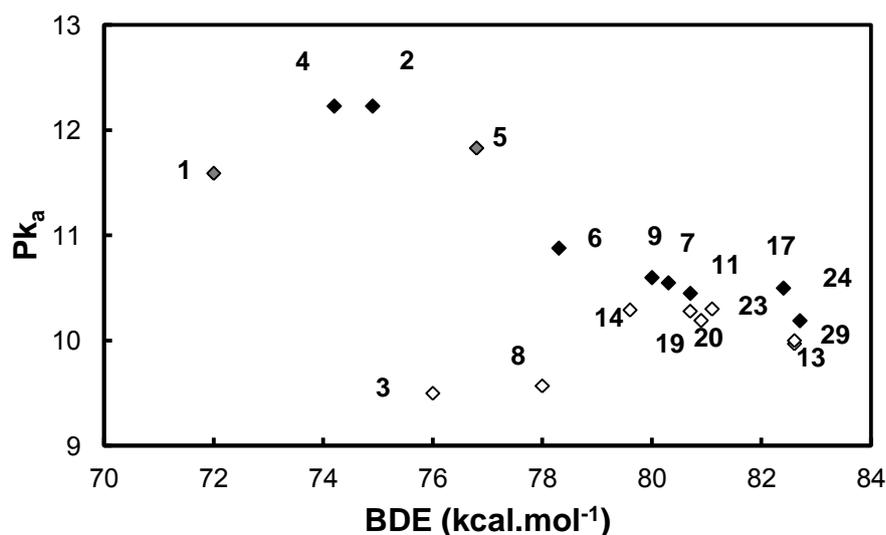


Figure 36: Représentation graphique des valeurs de BDE calculées par DFT B3LYP et de pK_a des 18 phénols étudiés reportées dans la littérature. \blacklozenge noirs : alkyl-phénols, ◇ gris : para-alkoxyphénols, ◇ ortho-méthoxyphénols et ortho-hydroxyphénols.

I.4.3. Mesure de la constante de transfert d'hydrogène par le test dpph^\bullet en solvant apolaire aprotique : construction d'une échelle de réactivité

La détermination de la **constante de transfert d'hydrogène** de ces phénols au radical dpph^\bullet possède une double utilité : d'une part, elle permet de valider si certains phénols de la parfumerie présentent en effet des propriétés antioxydantes et d'autre part, elle permet de savoir comment se comportent ces phénols dans les différentes matrices et par quel mécanisme ils réagissent. Pour construire une échelle d'efficacité des phénols, nous avons d'abord déterminé la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par ce test dans une matrice inerte à l'oxydation et au phénomène de transfert d'hydrogène du phénol. Le *m*-xylène a été choisi comme solvant pour plusieurs raisons : 1) il est capable de solubiliser tous les réactifs, 2) il n'interagit que très peu avec les groupements hydroxy des phénols et 3) il est stable aux attaques des radicaux.

Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène k ont donc été déterminées pour l'ensemble de ces composés, introduits soit en quantité stœchiométrique pour les phénols les plus réactifs (**1, 3, 5 et 8**), soit en excès (>10) pour les autres phénols (**2, 4, 6, 7, 9, 11, 17, 24, 13, 14, 19, 20, 23, 29**). Dans le Tableau 7 sont répertoriées les valeurs de BDE calculées dans l'heptane et les constantes de vitesse déterminées pour les différents phénols. Les valeurs de BDE de Pedullì et Lucarini déterminées expérimentalement par RPE ou en utilisant les règles de contribution de chaque substituant à la BDE de référence du phénol ($86,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$) ont également été reportées à titre de comparaison.³⁴

Tableau 7: Constantes de vitesse k ($\pm 10\%$) de la réduction des radicaux $dpph^{\bullet}$ par les différents phénols dans le *m*-xylène à 25°C et les valeurs d'énergie de liaison de l'hydrogène phénolique O-H (BDE) calculées dans l'heptane.

	Phénols	BDE (kcal.mol ⁻¹)	k (M ⁻¹ .s ⁻¹)	Log (k)	
alkyl-phénol	BHT 2	76,9	79,9 ^a	0,18	-0,74
	stabiliff 4	76,2	nd	0,13	-0,89
	mésitol 6	80,3	81,6 ^a	7,15	0,85
	thymol 7	82,3	84,5 ^b	0,97	-0,02
	2,6-diméthylphénol 9	82,0	83,4 ^a	0,81	-0,10
	2,4-diméthylphénol 11	82,7	83,2 ^b	3,47	0,54
	2,3-diméthylphénol 17	84,4	84,5 ^b	0,66	-0,18
	<i>p</i> -crésol 24	84,8	85,1 ^a	0,51	-0,29
<i>o</i> -méthoxy- et <i>o</i> -hydroxy-phénol	catéchol 3	78,0	81,8 ^a	432	2,64
	isoeugénol 8	80,0	nd	30,1	1,48
	vanitrope 13	84,6	nd	1,32	0,12
	dihydroeugénol 14	81,6	nd	4,25	0,63
	crésol 19	82,7	82,8 ^a	5,46	0,74
	eugénol 20	82,9	83,0 ^b	3,35	0,53
	zingérone 23	83,1	nd	2,55	0,41
	guaiacol 29	84,6	84,7 ^a	0,50	-0,30
<i>p</i> -alkoxy-phénol	α -tocophérol 1	74,0	77,1 ^a	2470	3,44
	BHA 5	78,8	80,0 ^a	135	2,12

^a : valeurs expérimentales obtenues par RPE extraites de la référence ³⁴

^b : calculée à partir du phénol (BDE = 86,7 kcal.mol⁻¹) en utilisant la contribution des substituants données en référence ³⁴.

Dans le Tableau 7, les phénols sont classés selon leur structure chimique et leur valeur de BDE croissante dans le vide. Les constantes de vitesse les plus élevées sont obtenues pour les *para*-alkoxyphénols **1** et **5**, le catéchol **3** et l'isoeugénol **8** ayant les BDE les plus faibles. Les constantes de vitesse pour le BHT **2** et le stabiliff **4** semblent anormalement faibles. En effet, s'agissant d'antioxydants efficaces utilisés en parfumerie, leurs constantes de vitesse devraient être de l'ordre de celle du BHA **5** (environ 100 M⁻¹.s⁻¹). Cette faible réactivité sera discutée plus tard dans cette partie. Les constantes de vitesse de l' α -tocophérol et du catéchol sont cohérentes avec les prédictions et les résultats dans le cyclohexane de Foti et al.⁷¹

Généralement, comme indiqué dans les paragraphes précédents de ce chapitre, l'activité antioxydante des phénols peut être discutée en déterminant l'un des deux paramètres suivants : la constante de transfert d'hydrogène au radical peroxy ROO[•] ou la valeur de BDE.^{34, 132} Or, Foti et al. ont montré que le logarithme de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène du phénol aux radicaux est très fortement corrélée à la valeur de la BDE du

phénol dans le cas où le solvant est un alcane ou un hydrocarbure aromatique.⁷¹ Le mécanisme impliqué dans un tel solvant est radicalaire et appelé « **Hydrogen Atom Transfer** » ou **HAT**^{71, 128, 133} en opposition au mécanisme « **Sequential Proton Loss Electron Transfer** » ou **SPLET** rencontré dans les solvants polaires (Schéma 1).^{72, 115, 134}

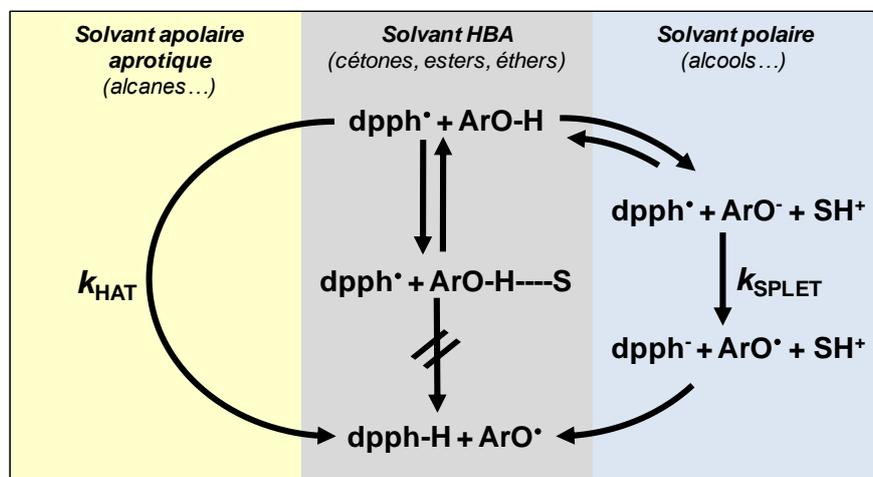


Schéma 1: Présentation des mécanismes HAT et SPLET intervenant dans les différents solvants lors du transfert de l'hydrogène phénolique au radical dp̄ph^\bullet .

La Figure 37 montre l'évolution du logarithme de la constante de vitesse k des phénols de la parfumerie et des antioxydants avec le dp̄ph^\bullet déterminée dans le *m*-xylène en fonction de la valeur de BDE calculée dans l'heptane.

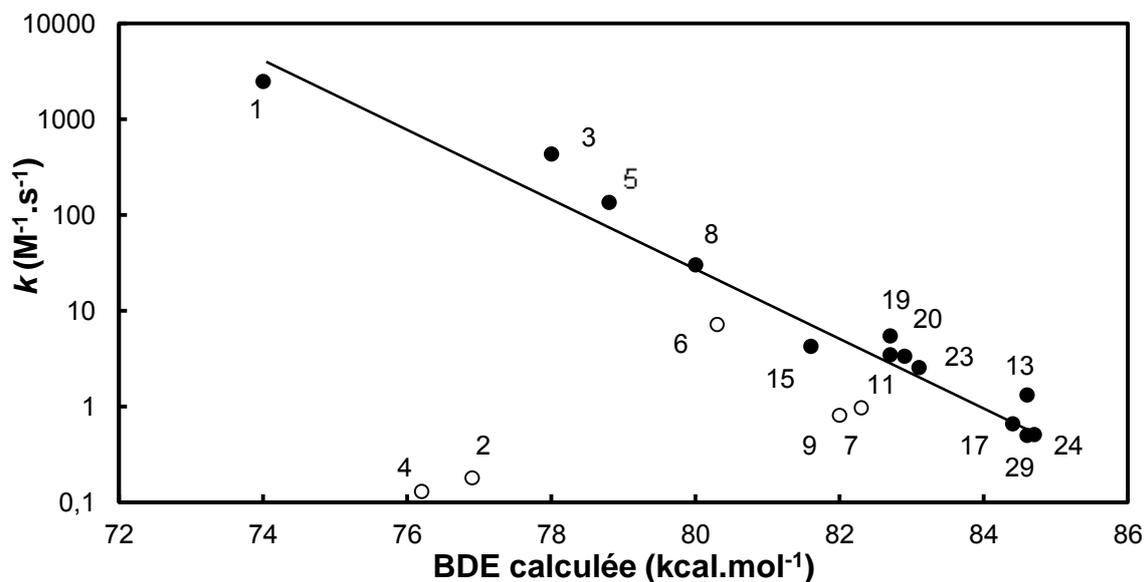


Figure 37: Logarithme de la constante de vitesse ($\log k$) de la réaction des phénols (O phénols encombrés et • autres phénols) avec le radical dp̄ph^\bullet dans le *m*-xylène en fonction de la valeur de BDE calculée dans l'heptane.

A l'exception des phénols encombrés, à savoir le thymol **7**, le 2,6-diméthylphénol **9**, le méstitol **6**, le BHT **2**, et le stabiliff **4**, le logarithme de la constante de vitesse pour la réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet est fortement corrélé aux valeurs de BDE calculées ($R^2 = 0.97$) confirmant ainsi le **mécanisme HAT** dans le *m*-xylène.

De plus, le logarithme de k diminue linéairement avec la BDE en accord avec les résultats reportés par Foti et *al.* dans l'heptane avec les radicaux ROO^\bullet .⁷¹ La réactivité de ces phénols avec le radical dpph^\bullet semble donc bien mimer leur comportement avec les radicaux ROO^\bullet . Certains phénols de la parfumerie tels que l'**isoeugénol 8**, connu pour ses propriétés antioxydantes, sont en fait capables de transférer rapidement un atome d'hydrogène au radical dpph^\bullet .¹²⁴

Néanmoins, cinq phénols se situent nettement en dehors de la droite de corrélation : le BHT **2**, le stabiliff **4**, le méstitol **6**, le thymol **7**, le 2,6-diméthylphénol **9**. En fait, le groupement $-\text{O}-\text{H}$ de ces phénols est encombré par un ou deux groupements *tert*-butyle, isopropyle ou méthyle limitant l'accès au radical dpph^\bullet . De plus, dans le cas du BHT **2** et du stabiliff **4** pour lesquels l'encombrement est très important, la constante de vitesse est bien plus faible que celle prédite par la droite de corrélation (0,18 et 0,13 *versus* 450 et 800 $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement pour le BHT **2** et le stabiliff **4**). En conséquence, le BHT **2** ne peut être utilisé comme référence pour discuter de l'efficacité de nouveaux antioxydants par la méthode du dpph^\bullet .

En conclusion, en milieu apolaire, le mécanisme est **radicalaire** et certains phénols de la parfumerie possédant des BDE relativement faibles, tels que le méstitol **6**, l'**isoeugénol 8** et l'**eugénol 20** semblent avoir des propriétés antioxydantes intéressantes. L' α -tocophérol **1** et le BHA **5** présentent les meilleures propriétés antioxydantes comme nous l'attendions. Il est toutefois à prendre en considération que les phénols encombrés ont une activité sous-estimée par ces essais au dpph^\bullet .

I.4.4. Effet de solvant sur la réactivité anti-radicalaire de l' α -tocophérol, de l'**isoeugénol** et de l'**eugénol**.

I.4.4.1. Influence du caractère accepteur d'hydrogène du solvant.

Les parfums, et donc parmi eux des phénols, sont formulés dans diverses matrices telles que des matrices siliconées pour les produits d'hygiène de type déodorant, dans des bases aqueuses comme les détergents, dans l'éthanol pour la parfumerie fine et peuvent également être tout simplement présents dans des mélanges complexes parfumés ou des huiles essentielles. Il est donc opportun de se demander quel est l'effet de ces matrices sur leurs propriétés d'inhibition.

La corrélation $\log k = f(\text{BDE})$ obtenue précédemment fait ressortir l'**isoeugénol 8** comme un des phénols de la parfumerie les plus efficaces en tant qu'antioxydants par le biais du mécanisme HAT. Pour comprendre l'effet de la **matrice** et de sa **polarité** sur ces phénols, l'**isoeugénol 8** et l'**eugénol 20**, de réactivité différente mais de structure proche ($30,1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

vs $3,35 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement pour **8** et **20** dans le *m*-xylène à $25 \text{ }^\circ\text{C}$), ont été étudiés en comparaison à l'un des antioxydants naturels les plus efficaces, l' α -tocophérol **1**. Pour cela, les constantes de vitesse k avec le dpph^\bullet ont été déterminées pour ces trois phénols dans des solvants de polarité variable: *m*-xylène (*m*-Xyl), l'éthanol (EtOH), l'acétone, le méthyl *tert*-butyl éther (MTBE) et l'acétate d'éthyle (AcOEt) (Tableau 8). Nous nous sommes efforcés de comparer les constantes de vitesse d'un même phénol par un même traitement cinétique. Ainsi, toutes les constantes de vitesse de l' α -tocophérol **1** et de l'isoeugénol **8** sont déterminées avec des concentrations en phénol et en radical dpph^\bullet équivalentes et celles de l'eugénol **20** avec un excès de phénol. Ces solvants ont été choisis parce qu'ils représentent les principales classes de familles chimiques rencontrées en tant que matière première de la parfumerie : alcool, cétone, éther, ester et couvrent une large gamme de polarité. Une autre propriété physico-chimique importante pour ces solvants est leur capacité à accepter des liaisons hydrogènes décrite par le paramètre d'Abraham β compris entre 0 (non accepteur) et 1 (très accepteur).^{135, 136} En effet, le caractère accepteur du solvant peut donner lieu à des modifications de la réactivité des phénols car la réaction d'inhibition opère par le biais d'un transfert d'hydrogène entre les phénols et les radicaux. Dans le tableau 8, les constantes de vitesses sont reportées pour les différents solvants classés selon leur capacité croissante à stabiliser les hydrogènes phénoliques. Le *m*-xylène est celui pour lequel ces interactions sont les plus faibles.

Tableau 8: Constantes de vitesse k ($\pm 10 \%$ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) pour la réaction avec le dpph^\bullet pour l' α -tocophérol **1**, l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** dans 5 solvants décrits par le paramètre β à $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

solvant	<i>m</i> -Xyl	EtOH	MTBE	AcOEt	Acetone
β^a	0,17	0,44	0,44	0,47	0,50
1	2470 (2554) ^b	396 (378) ^b	372 (378) ^b	250 (306) ^b	316 (248) ^b
8	30,1	544	5,9	6,8	6,2
20	3,4	70,2	0,8	0,7	1,6

^a paramètres d'Abraham des références^{135, 136}

^b valeurs prédites calculées à partir de Eq. 29 et $k_0 = 8500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ extraite de la référence^{73, 137}

Les constantes de vitesse dans l'éthanol, l'acétone, le méthyl *tert*-butyl éther et l'acétate d'éthyle sont plus faibles que dans le *m*-xylène, excepté pour l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** dans l'éthanol où les constantes de vitesse sont environ 20 fois supérieures. Dans la plupart des solvants autres que les alcools, la réactivité de ces trois phénols peut s'expliquer par l'effet cinétique important du solvant (KSE pour **K**inetics **S**olvent **E**ffect) sur le mécanisme radicalaire HAT.¹³⁸ Dans les solvants accepteurs de liaisons hydrogènes (**H**ydrogen **B**ond **A**ceptor, HBA) comme les cétones, les hydrogènes phénoliques forment des liaisons intermoléculaires avec le solvant et sont donc moins accessibles pour le radical dpph^\bullet (Schéma 1).^{73, 138} Ce phénomène a été largement décrit par Litwinienko *et al.* qui ont établi une équation empirique entre la constante de vitesse (k_{HAT}) dans les solvants HBA et la constante de vitesse dans les alcanes saturés (k_0) prenant en considération le caractère relatif du phénol à être donneur d'hydrogène et le caractère relatif du solvant à être accepteur d'hydrogène (respectivement les paramètres d'Abraham α et β) (Eq. I.29).^{73, 135, 136}

$$\log k_{\text{HAT}} = \log k_0 - 8.3\alpha\beta \quad (\text{I.29})$$

Les paramètres d'Abraham étant positifs et compris entre 0 et 1, les constantes de vitesse sont toujours plus faibles dans les solvants HBA que dans les alcanes. Pour les solvants les plus accepteurs et les phénols les plus donneurs d'hydrogène, les coefficients d'Abraham sont proches de 1 et les constantes de vitesse sont les plus faibles, entraînant ainsi une diminution de la réactivité des antioxydants. Les constantes de vitesse mesurées dans les cinq solvants pour l' α -tocophérol **1** sont effectivement en accord avec les valeurs prédites par l'équation I.29 (voir le Tableau 8) et plus le solvant est accepteur d'hydrogène, plus son activité est faible.

Une exception apparaît dans l'éthanol pour lequel les constantes de vitesse de l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** sont plus élevées que dans le *m*-xylène. Cette réactivité exaltée modifie l'ordre de réactivité des trois phénols dans l'éthanol. L' α -tocophérol **1** qui présente généralement une plus forte réactivité en solvant apolaire devient moins réactif que l'isoeugénol **8** dans l'éthanol. Ce comportement est souvent observé dans les solvants polaires qui favorisent la dissociation des phénols.^{72, 115} Cela s'explique par le mécanisme **SPLET** induit par un transfert de proton du phénol au solvant suivi d'un transfert d'électron du phénate au radical. Ce mécanisme est en **compétition** avec le mécanisme **HAT** représenté sur le Schéma 1 bien qu'il soit plus rapide.⁷³ Il dépend de l'acidité du phénol et de la capacité du solvant à favoriser la dissociation du phénol. Dans le cas de l' α -tocophérol **1**, qui a une très faible acidité ($\text{pK}_a = 11,9$),¹³⁹ il n'y a presque pas de dissociation et seul le mécanisme HAT est privilégié quel que soit le solvant. Au contraire, l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20**, qui sont tous deux plus acides ($\text{pK}_a = 9,6$ et $10,2$ respectivement)¹⁴⁰ que l' α -tocophérol **1**, sont dissociés et les constantes de vitesse sont plus élevées dans l'éthanol que celles dans le *m*-xylène, en accord avec un mécanisme SPLET. La constante de vitesse de l'isoeugénol **8** plus élevée dans l'éthanol que celle de son isomère l'eugénol **20**, est directement liée au caractère plus acide de l'isoeugénol **8** favorisant davantage le mécanisme SPLET. En conclusion, dans les fragrances peu polaires mais accepteurs d'hydrogènes, la réactivité des phénols diminue à cause de la stabilisation de l'hydrogène phénolique alors que dans les alcools, les phénols acides se dissocient et réagissent plus rapidement par transfert d'électron.

I.4.4.2. Effet de solvant particulier des alcools

Dans la plupart des solvants, à l'exception de l'éthanol, le mécanisme selon lequel les phénols transfèrent un hydrogène est le mécanisme radicalaire HAT. Dans un alcool, selon la polarité et l'acidité du phénol, certains phénols utilisés en parfumerie ont une activité exaltée. Du fait de la polarité élevée caractéristique d'un parfum final, c'est-à-dire un mélange éthanol/eau à 85/15, ce mécanisme SPLET joue un rôle déterminant dans le comportement de ces phénols acides. Pour mieux comprendre le comportement de l' α -tocophérol **1**, de l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** dans les alcools et déterminer à partir de quelle polarité ce mécanisme devient prédominant, les constantes de vitesse pour la réaction avec le dpph^\bullet ont été mesurées dans une série d'alcools linéaires du méthanol au décanol (Tableau 9). Toutes

les constantes de vitesse sont déterminées avec une concentration équivalente en phénol et radical dpph^\bullet pour les 3 phénols, ce qui permet la comparaison des constantes de vitesse apparentes. Ces alcools sont décrits dans le Tableau 9 par leur constante diélectrique. Ce paramètre, directement lié à la polarité et à la capacité de l'alcool à dissocier les phénols, est un descripteur discriminant qui nous permet de les comparer.

Tableau 9: Constante de vitesse k ($\pm 10\%$ en $\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) pour le transfert d'un hydrogène de l' α -tocophérol **1**, de l'isoeugénole **8** et de l'eugénole **20**, au radical dpph^\bullet dans 7 alcools linéaires décrits par leur constante diélectrique ϵ en comparaison au *m*-xylène.

Solvant	<i>m</i> -xylène	décanol	octanol	hexanol	butanol	éthanol	méthanol
ϵ	2,4	8,1	10,2	13,3	17,8	24,3	32,6
tocophérol 1	2470	648	600	504	336	396	984
isoeugénole 8	30,1	120	150	197	343	544	1200
eugénole 20	3,4	6,1	8,00	13,5	18,5	70,2	80,4

Les constantes de vitesse reportées pour la série d'alcools sont représentées en fonction de la constante diélectrique ϵ (Figure 38).

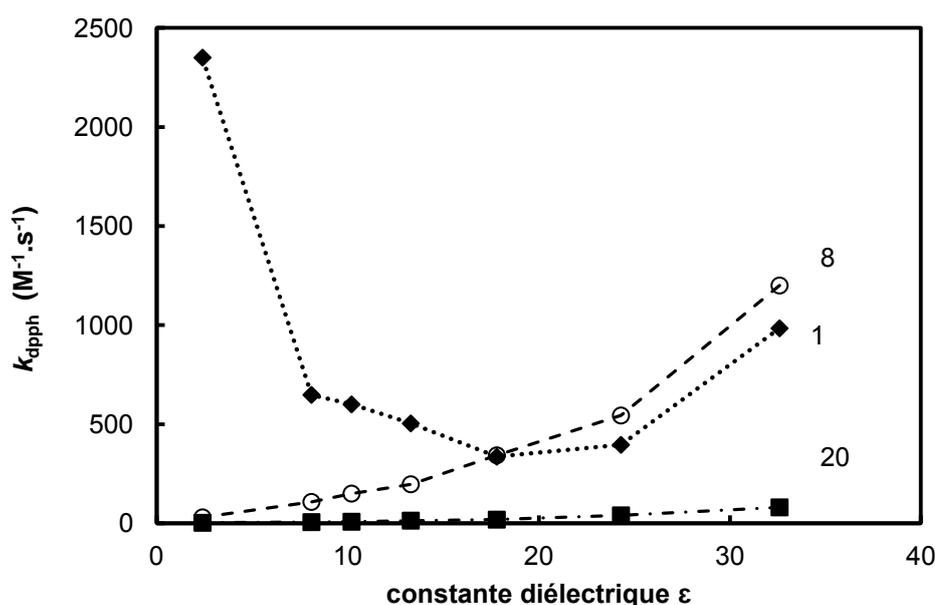


Figure 38: Constante de vitesse k_{dpph} pour la réaction des phénols **1**, **8** et **20** avec le dpph^\bullet dans le *m*-xylène et une série de *n*-alcools en fonction de la constante diélectrique du solvant ϵ .

Les constantes de vitesse mesurées pour l' α -tocophérol **1** sont toujours plus faibles dans les alcools que dans le *m*-xylène (Figure 38). Avec des phénols très peu acides comme celui-ci (**1**), nous pouvons considérer que le mécanisme prédominant est toujours le mécanisme radicalaire **HAT**. La diminution de la constante de vitesse ne s'explique pas par une capacité plus importante de l'alcool à stabiliser l'hydrogène phénolique puisque le paramètre d'Abraham β est très proche pour tous ces solvants (0,41 à 0,48).¹³⁶ En revanche,

cela peut s'expliquer par une densité de la fonction alcoolique plus importante autour du groupement phénolique lorsque la chaîne carbonée est plus courte. Un comportement singulier et inattendu est constaté dans le méthanol où, bien que la constante de vitesse soit plus faible que celle dans le *m*-xylène, elle devient plus élevée que dans les autres alcools. En effet, dans le méthanol, caractérisé par une constante diélectrique élevée (32,6), la dissociation des phénols est favorisée même pour les phénols ayant un pK_a plus élevé. Le mécanisme SPLET opère donc et la faible quantité de phénate formé a un effet significatif sur la cinétique. Ce comportement est en accord avec l'effet de la constante diélectrique observé sur la constante de vitesse du Trolox (antioxydant hydrosoluble dont la structure est proche de celle du tocophérol) par Musialik *et al.* dans un mélange acétonitrile/eau ou dioxane/eau¹³⁷ ou par Brault *et al.* dans un mélange eau/éthanol.¹⁴¹

En outre, les constantes de vitesse mesurées dans les différents alcools pour l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** augmentent progressivement avec la polarité du solvant (Figure 38). Ce comportement s'explique par la dissociation plus importante dans les solvants polaires de ces phénols relativement acides ($pK_a = 10,2$ pour l'eugénol et $pK_a = 9,6$ pour l'isoeugénol) conduisant à une contribution plus importante du mécanisme SPLET. Ainsi, ce mécanisme devient cinétiquement prédominant sur le mécanisme HAT et la cinétique devient plus rapide.

Puisque ce mécanisme est très dépendant des traces d'impuretés basiques ou acides dans le milieu, les constantes de vitesse pour l' α -tocophérol **1** et l'isoeugénol **8** ont été évaluées dans des mélanges *m*-xylène/décanol et décanol/méthanol afin de minimiser les risques d'impuretés (Figure 39) et confirmer les tendances précédentes.

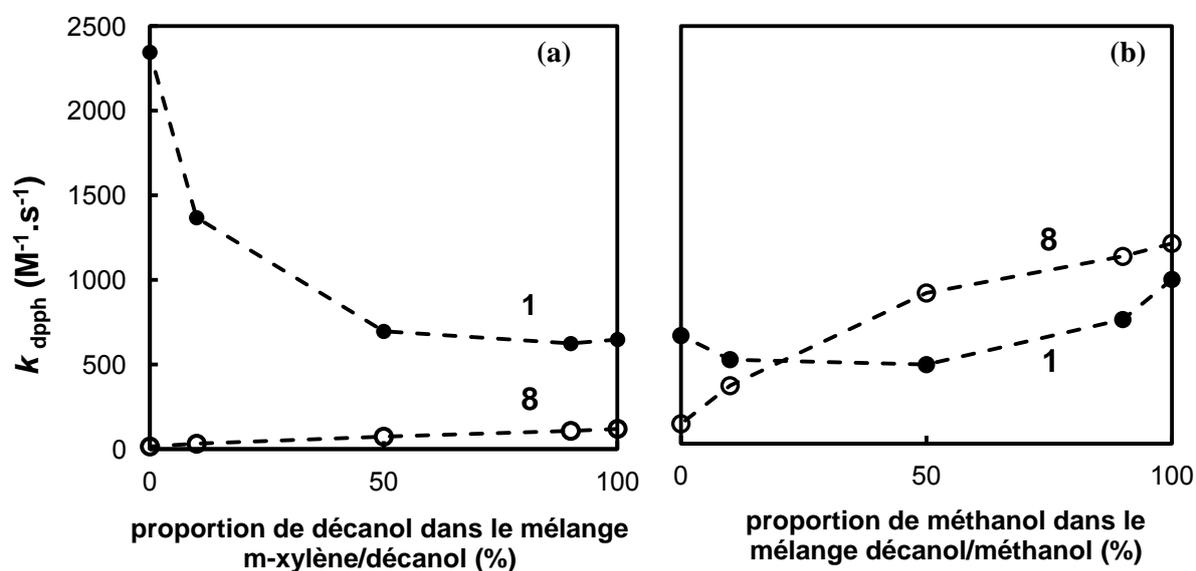


Figure 39: Constantes de vitesse k_{dpph} pour la réaction des phénols **1** et **8** avec le $dpph^*$ dans les mélanges décanol/*m*-xylène (a) et méthanol/décanol (b) en fonction de la proportion de décanol dans les mélanges.

Les courbes montrent la même tendance que celle rencontrée dans la série d'alcools linéaires. L'ajout de décanol au *m*-xylène diminue fortement la réactivité de l' α -tocophérol **1** alors qu'il augmente légèrement celle de l'isoeugénol **8**, s'expliquant par la différence de

mécanisme : **HAT** pour l' **α -tocophérol** et **SPLET** pour l'**isoeugénol**. L'ajout de méthanol au décanol continue de diminuer la réactivité de l' α -tocophérol jusqu'à un mélange 50/50 au delà duquel la réactivité augmente légèrement due à la dissociation du phénol en phénate et à la participation du mécanisme SPLET. L'effet de l'ajout de méthanol au décanol pour l'isoeugénol **8** est très important sur la réactivité. Le mécanisme SPLET opère de plus en plus et la constante de vitesse de transfert d'hydrogène augmente considérablement grâce à la concentration plus élevée en phénates.

Pour conforter l'hypothèse d'un mécanisme SPLET prédominant dans les alcools, les constantes de vitesse de l' α -tocophérol **1** et de l'isoeugénol **8** ont été mesurées dans le méthanol, le butanol, l'octanol et le *m*-xylène en présence d'acide acétique (Tableau 10) dont l'ajout devrait diminuer la constante de vitesse si le mécanisme SPLET est impliqué en diminuant la quantité de phénates.¹³⁷

Tableau 10: Effet de l'acide acétique (8,75 mM) sur la constante de vitesse de la réaction de l' α -tocophérol **1** et de l'isoeugénol **8** dans les différents alcools et le *m*-xylène à 25 °C. ($k \pm 10\%$ en $M^{-1}.s^{-1}$)

Phénols	MeOH	BuOH	OctOH	<i>m</i> -Xyl
1	756	358	564	2530
8	42,4	20,6	16,6	30,1

L'addition d'un excès (8,75 mM) d'acide acétique réduit significativement la constante de vitesse de l' α -tocophérol **1**, dans le méthanol mais ne modifie pas celles dans le butanol, l'octanol et le *m*-xylène (comparaison avec le Tableau 9). Ce résultat confirme que le mécanisme SPLET intervient dans le méthanol tandis que dans les solvants moins polaires, le mécanisme HAT est dominant. Au contraire, les constantes de vitesse de l'isoeugénol **8** en présence d'acide acétique diminuent drastiquement dans tous les solvants (comparaison avec le Tableau 9) en raison de la suppression des ions phénates en accord avec le mécanisme SPLET.

De manière générale, la constante de vitesse globale de disparition du radical dpph \cdot , k_{dpph} augmente avec la constante diélectrique ϵ du solvant puisque la dissociation de phénol ArO-H est facilitée, favorisant ainsi le mécanisme **SPLET**. En effet, pour les phénols odorants légèrement acides **8** et **20**, une augmentation monotone de la constante k_{dpph} avec la **constante diélectrique** ϵ est observée à la différence de l' α -tocophérol **1**, faiblement acide. Ce comportement se rationalise par une analyse cinétique prenant en considération la concentration d'ions phénates et la constante diélectrique du solvant (Eqs. I.30 à I.33). La constante de vitesse apparente k_{dpph} (Eq. I.30) inclut la contribution des deux mécanismes prédominants : les mécanismes HAT et SPLET (Eq. I.31). La vitesse est donc fonction des deux constantes de vitesse correspondantes pondérées respectivement par les concentrations en phénol et phénates. La concentration en ions phénates s'exprime aisément à l'aide de la constante d'équilibre de dissociation acide-base K_a et de la concentration de phénols non-dissociés [ArO-H] dans le solvant (Eq. I.32), approximée par la concentration totale en phénols [ArOH]₀ conduisant à l'Eq. I.33.

$$-\frac{d[\text{dp}^{\bullet}\text{ph}]}{dt} = k_{\text{dp}^{\bullet}\text{ph}} [\text{dp}^{\bullet}\text{ph}][\text{ArOH}]_0 \quad (\text{I.30})$$

$$= k_{\text{HAT}} [\text{dp}^{\bullet}\text{ph}][\text{ArOH}] + k_{\text{SPLET}} [\text{dp}^{\bullet}\text{ph}][\text{ArO}^-] \quad (\text{I.31})$$

$$= k_{\text{HAT}} [\text{dp}^{\bullet}\text{ph}][\text{ArOH}] + k_{\text{SPLET}} [\text{dp}^{\bullet}\text{ph}] \frac{K_a[\text{ArOH}]}{[\text{H}^+]} \quad (\text{I.32})$$

Comme $[\text{ArOH}] \approx [\text{ArOH}]_0$ $k_{\text{dp}^{\bullet}\text{ph}} = k_{\text{HAT}} + k_{\text{SPLET}} \frac{K_a}{[\text{H}^+]}$ (I.33)

La constante de vitesse est considérée comme seulement dépendante du second terme si le mécanisme SPLET intervient car $k_{\text{dp}^{\bullet}\text{ph}}$ augmente drastiquement dans les solvants polaires. En outre, Litwinienko *et al.* ont reporté qu'une faible quantité de phénates est suffisante pour augmenter la constante de vitesse globale car la constante de vitesse du mécanisme SPLET, k_{SPLET} est très élevée.⁷³ Par conséquent, d'après l'équation I.33, plus le $\text{p}K_a$ du phénol est faible, plus la constante de vitesse de disparition des radicaux $\text{dp}^{\bullet}\text{ph}$ ($k_{\text{dp}^{\bullet}\text{ph}}$) est élevée. La différence de **valeurs de $\text{p}K_a$** des phénols **8** et **20**, respectivement 9,6 et 10,2, est à l'origine de l'augmentation brutale de la constante de vitesse du phénol le plus acide **8** selon l'Eq. I.33.

Dans différents solvants, la constante d'équilibre (ou le $\text{p}K_a$) peut être reliée à la **polarité** du milieu. Plusieurs auteurs ont étudié l'effet de la constante diélectrique du solvant sur la valeur de $\text{p}K_a$ de différents phénols et ont montré que cette donnée dans un solvant ($\text{p}K_{a,s}$) est égale à celle dans l'eau $\text{p}K_{a,\text{eau}}$ plus un terme qui diminue inversement proportionnel à ϵ (Eq. I.34) en accord avec nos observations.¹⁴²

$$\text{p}K_{a,s} = \text{p}K_{a,w} + \frac{a}{\epsilon} \quad (\text{I.34})$$

Par conséquent, plus la constante diélectrique augmente, plus la valeur de $\text{p}K_a$ diminue, plus le phénol est dissocié et plus la constante de vitesse $k_{\text{dp}^{\bullet}\text{ph}}$ est importante. Rationalisant ainsi les effets de solvants sur les mécanismes de transfert d'hydrogène, la constante de vitesse « anormale » de l'isoeugénol **8** reportée par Brand-Williams *et al.* peut être expliquée par l'influence de la constante diélectrique du solvant sur la valeur de $\text{p}K_a$ favorisant un mécanisme SPLET.¹²⁴ De manière générale, la réactivité des phénols acides est donc fortement dépendante de la polarité du milieu et dans les milieux polaires, tels que la parfumerie fine, ces phénols réagiront rapidement en présence de radicaux et conduiront dans certains cas à des modifications olfactives ou de couleurs. Il est donc important de prendre en considération cette réactivité et de maîtriser le pH si ces effets ne sont pas désirés.

I.4.4.3. Extrapolation des effets de solvant aux matières premières de la parfumerie

La protection des parfums passe avant tout par la bonne conservation des fragrances et des matières premières de la parfumerie qui les composent. Dans le cas où l'antioxydant est

préalablement ajouté à une **fragrance**, on peut assimiler cette dernière à un solvant pour le phénol. Ces molécules odorantes (fragrances) peuvent à leur tour être diluées dans des solvants typiques de la parfumerie tels que le **myristate d'isopropyle**, le **diéthylphtalate** ou l'**éthanol**. Par exemple, la composition parfumée extraite d'un brevet souligne cette grande diversité de fonction chimique ainsi que la forte proportion de solvant de la parfumerie dans les compositions parfumées (myristate d'isopropyle, dipropylène glycol ou **citrate de triéthyle**), (Tableau 11).¹⁴³

Tableau 11: Exemple de composition parfumée extraite du brevet US 5.374.614 .

Molécule	Famille chimique	% massique
α-Pinène	hydrocarbure	1,4
β-Pinène	hydrocarbure	1,5
Camphène	hydrocarbure	0,4
Cineole	éther	21,3
Ocimene	hydrocarbure	2,7
Camphor	cétone	7,7
Solvant	-	19,2
Linalol	alcool	36,7
Linalyl acetate	ester	7,4
Limonène	hydrocarbure	1,7

Pour comprendre les phénomènes susceptibles de jouer un rôle au sein des compositions parfumées, nous avons donc choisi d'évaluer l'activité antioxydante ou réactivité des phénols en solution dans des solvants qui simulent les différentes familles chimiques présentées : les hydrocarbures aromatiques, les alcools, les cétones, les esters et les éthers avec si possible le même nombre de carbones afin de diminuer l'effet de densité de la fonction chimique et ne pas modifier la viscosité du solvant. L'intérêt de cette démarche est de conforter les résultats précédents dans des solvants ayant des propriétés proches de celles des fragrances. Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène des 6 phénols les plus représentatifs et réactifs (**1, 3, 5, 6, 8 et 20**) ont été déterminées dans le *m*-xylène (*m*-Xyl), l'octanol (Oct-ol), l'octanone (Oct-one), le myristate d'isopropyle (MI), le dibutyl éther (DBE), le citrate de triéthyle (TC) et le diéthylphtalate (DP) (Tableau 12) (Figure 40). Le myristate d'isopropyle (MI), le citrate de triéthyle (TC) et le diéthylphtalate (DP) présentent ici l'intérêt supplémentaire d'être des solvants largement utilisés en parfumerie. Le *m*-xylène sert de solvant référence dans lequel le mécanisme HAT est prédominant.

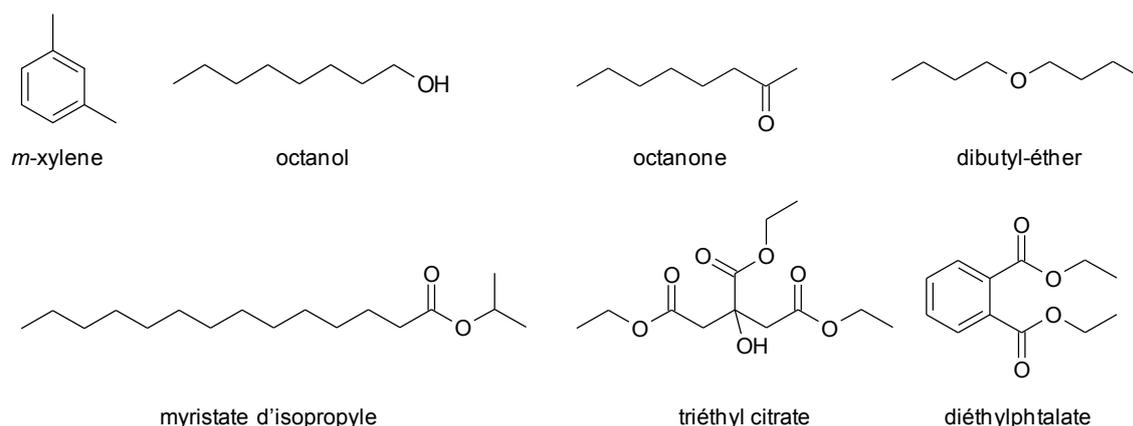


Figure 40: Structures chimiques des solvants et matières premières utilisés dans l'étude de l'effet de solvant.

Tableau 12: Constantes de vitesse du transfert d'hydrogène des phénols **1**, **3**, **5**, **6**, **8** et **20** au radical *dpph*[•] dans les matières premières de la parfumerie. ($k \pm 10\%$ en $M^{-1}.s^{-1}$).

	pK _a	<i>m</i> -Xyl	Oct-ol	Oct-one	MI	DBE	TC	DP
tocophérol, 1	12,0	2470,0	650,0	480,0	1450,0	1340,0	1337,0	776,0
catéchol, 3	9,5	432,0	760,0	9,5	29,6	19,7	9,0	4,7
BHA, 5	11,8	135,0	6,5	3,8	14,1	11,5	3,2	7,7
mésitol, 6	10,6	7,2	6,3	1,4	4,1	5,5	4,8	3,2
isoeugénol, 8	9,6	30,1	150	10,6	16,1	13,1	10,5	8,4
eugénol, 20	10,2	3,35	8,0	0,7	1,6	1,3	0,7	1,3

Pour les 6 phénols, les constantes de vitesse sont globalement plus élevées dans le *m*-xylène : le mécanisme impliqué dans la plupart des solvants est un **mécanisme radicalaire** où le phénol est stabilisé par les solvants (Schéma 1). On note néanmoins quelques exceptions dans l'octanol notamment pour les phénols **3**, **8** et **20**: cette réactivité exaltée s'explique par le mécanisme SPLET intervenant avec les phénols plus acides.¹¹⁴ A l'inverse, l' α -tocophérol **1** et le BHA **5** ont une constante de vitesse plus faible dans l'octanol car ils ne sont pas sujets au mécanisme SPLET de par leur valeur de pK_a élevée (11,8 et 12,0 pour **1** et **5**).

La capacité à stabiliser les phénols de ces molécules est la même quel que soit le phénol à l'exception de l' α -tocophérol **1** dans le citrate de triéthyle (TC) : le myristate d'isopropyle stabilise moins que le dibutyléter, que le diéthylphtalate, que l'octanone et que le citrate de triéthyle. Néanmoins, il est très difficile de discuter de l'effet stabilisant de ces solvants en fonction du paramètre d'Abraham puisque ces paramètres sont très proches à l'exception du *m*-xylène (0,42-0,48).¹³⁶ Cependant, on peut affirmer que dans le cas des compositions parfumées, comme celle présentée précédemment et plus largement, dans la plupart des matières premières de la parfumerie (lactones, éthers...) (Figure 41), la présence

d'atomes présentant des doublets non liants diminue l'activité des antioxydants par stabilisation de l'hydrogène phénolique.

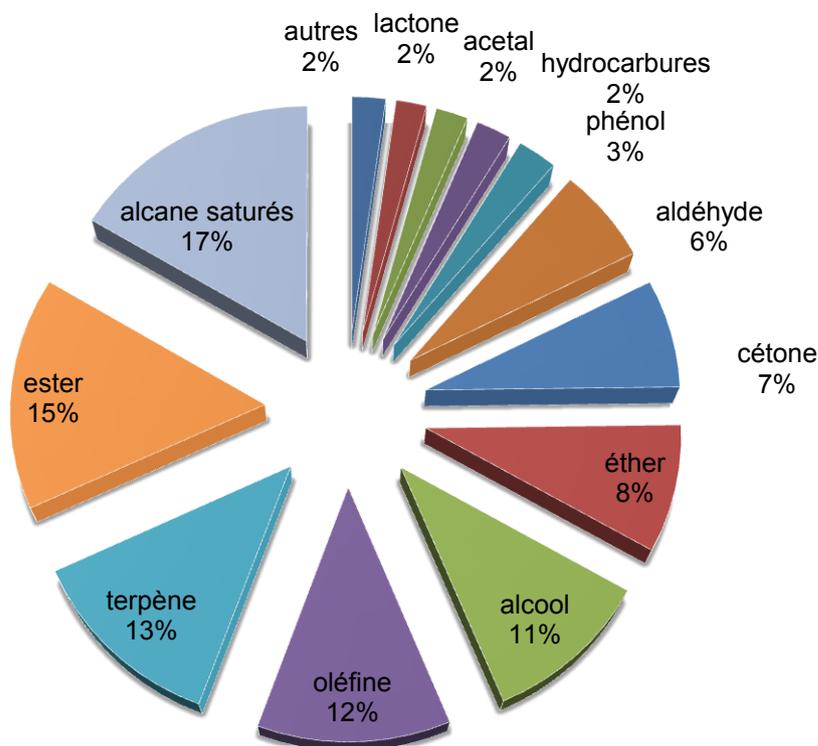


Figure 41: Représentation de la proportion des différentes familles chimiques dans la parfumerie. Ces données sont tirées de la base de données interne de la société IFF.

En conclusion, le mécanisme SPLET intervient uniquement pour les phénols acides dans les solvants alcooliques. Celui-ci est plus ou moins prédominant selon la valeur de pK_a du phénol et la constante diélectrique de l'alcool considéré.³⁵ Pour la **conservation** des fragrances, l' **α -tocophérol** est l'antioxydant le plus **efficace** puisque le mécanisme qui opère dans ces fragrances est un mécanisme radicalaire HAT dépendant de la BDE du phénol. Dans le cas de fragrances plus **polaires** caractérisées par une constante diélectrique élevée ou dans les parfums finaux, dilués dans un mélange très polaires éthanol/eau, les **phénols** les plus **acides** se dissocient et deviennent très **réactifs** alors que les antioxydants classiques tels que l' α -tocophérol et le BHA perdent en efficacité.

I.4.4.4. Effet de solvant sur les produits d'oxydation

Les solvants, et plus particulièrement les alcools, ont un effet important sur la réactivité des phénols. Nous nous sommes donc ensuite intéressés à l'effet du solvant sur le mécanisme général d'inhibition, englobant la réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical (mécanismes HAT vs SPLET) et les mécanismes conduisant aux divers **produits**

d'oxydation. Nous avons pour cela étudié l'effet des solvants alcooliques sur les produits d'oxydation du BHT **2** et du BHA **5**. Ces deux phénols présentent un intérêt en parfumerie, leurs produits d'oxydation sont facilement déterminés par **GC/MS** et leurs radicaux réagissent par deux mécanismes différents : une recombinaison radicalaire pour le BHA **5** et un transfert d'un deuxième hydrogène via la réaction de dismutation pour le BHT **2**.^{144, 145} Dans le Tableau 13, les produits d'oxydation formés en fin de réaction des tests au dpph^\bullet dans le butanol (BuOH), l'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) sont répertoriés en comparaison de ceux obtenus dans le *m*-xylène (*m*-Xyl). Ces produits sont décrits par leur temps de rétention (t_r) et leurs ions fragments caractéristiques (m/z), (t_r , (m/z)). Les conditions d'analyse par GC-MS sont présentées en partie expérimentale.

Tableau 13: Temps de rétention (min) et ions fragments moléculaires des produits d'oxydation du BHT **2** et BHA **5** dans les 3 alcools en comparaison au *m*-xylène. Les signes + sont représentatifs de la proportion de ces produits les uns par rapport aux autres.

	<i>m</i> -Xyl	BuOH	EtOH	MeOH
BHA 18,5 (180)	27,6 (358)	27,6 (358) +++	27,6 (358) +	27,6 (358) +
		26,9 (358) ++	26,9 (358) +++	26,9 (358) +++
				28,1 (386) ++
BHT 17,2 (220)	16,8 (218)	16,8 (218)	16,8 (218) +	-
			19,8 (264) +++	-
				19,34 (250)

La technique d'ionisation du spectromètre de masse utilisée est l'impact électronique, la molécule est donc fragmentée en ions mono-chargés (ions fragments) et/ou seulement ionisée (ion moléculaire). Cet ion moléculaire permet d'estimer la masse molaire du composé. Par exemple, sur le chromatogramme du BHT **2** ($t_r = 17,2$ min) dans le *m*-xylène, un seul produit à 16,8 min est détecté avec un ion fragment moléculaire de 218 correspondant à la masse molaire du BHT **2** auquel il manque deux hydrogènes : il s'agit de la **quinone-méthide du BHT 37** (Figure 42 et Figure 43).¹⁴⁵ Le produit à 18,7 min correspond au radical dpph^\bullet .

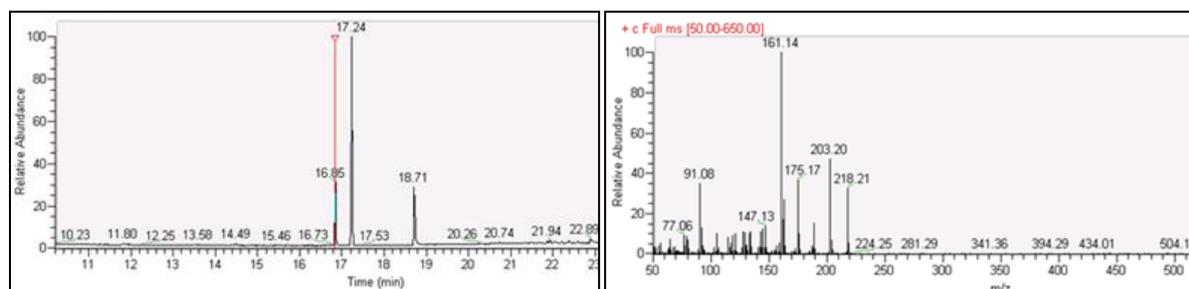


Figure 42: Chromatogramme du milieu réactionnel en fin de réaction du BHT **2** avec le radical dpph^\bullet dans le *m*-xylène et spectre de masse du pic à 16,8 min.

La quinone-méthide du BHT **37** est formée à partir de la réaction de deux radicaux phénoliques régénérant le BHT **2** (Figure 43). Ce produit a déjà été préalablement détecté par Omura *et al.*¹⁴⁶ La réaction de ces deux radicaux du BHT **2** peut s'effectuer par l'intermédiaire d'un dimère ou directement réagir par dismutation.¹³²

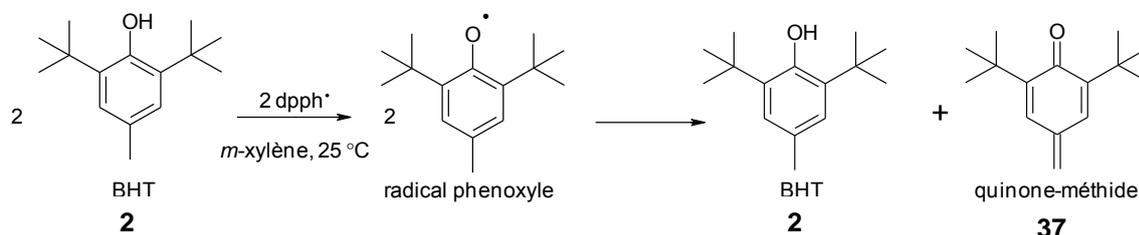


Figure 43: Réaction de transfert d'hydrogène du BHT **2** au radical dpph^\bullet et recombinaison radicalaire conduisant à la quinone-méthide **37** à 25 °C dans le *m*-xylène.

La quinone-méthide **37** est également détectée dans le butanol mais disparaît dans les alcools à chaîne courte au profit de nouveaux produits d'oxydation issus de la réaction d'addition nucléophile en 1,6 des alcools sur la quinone-méthide **37**. En effet, les ions moléculaires correspondent à l'addition du méthanolate ou de l'éthanolate sur la quinone-méthide (219 + 31 = 250 dans le méthanol ou 219 + 45 = 264 dans l'éthanol respectivement) (Figure 44). Cette addition nucléophile a déjà été observée et étudiée par Omura.¹⁴⁶

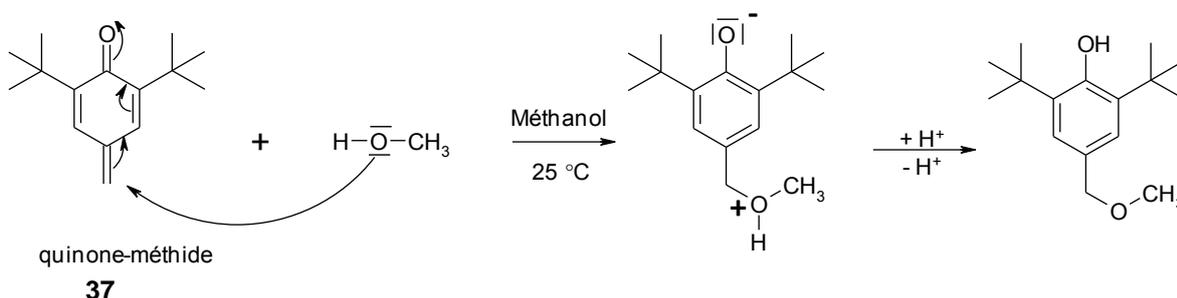


Figure 44: Réaction d'addition nucléophile 1,6 des alcools courts sur la quinone-méthide.

Dans le *m*-xylène, un seul produit d'oxydation est détecté pour le BHA **5** correspondant à un **dimère** du phénol. En effet, son ion fragment de 358 est caractéristique de la recombinaison de deux radicaux phénoliques du BHA (179). D'après la littérature, cette recombinaison des radicaux du BHA se fait principalement par une liaison C-C en position *ortho*- du radical dû à l'encombrement stérique de la position 4 (Figure 45, dimère 1).^{147, 148}

Dans les alcools, le BHA forme deux dimères ($m/z = 358$) et leurs proportions respectives varient avec la polarité du solvant : le dimère du BHA à 26,9 min n'est pas formé dans le *m*-xylène et devient majoritaire dans l'éthanol et le méthanol. Une explication possible serait la détection d'un deuxième isomère du dimère du BHA. Celui-ci pourrait s'expliquer par une recombinaison C-O des radicaux en position *ortho* (Figure 45, dimère 2). Les deux structures détectées ont des températures d'ébullition qui diffèrent environ de 7 °C, d'après leur temps de rétention et la rampe de température utilisée lors de la chromatographie gazeuse. L'étude des produits de dégradation thermique du BHA par Hamama *et al.* met en

évidence plusieurs dimères et l'analyse des produits indiquent que le dimère 2 environ (Figure 45) possède une température d'ébullition plus faible que celle du dimère 1 de 8 °C (Figure 45), confortant nos résultats. Dans le méthanol, un troisième produit d'oxydation se forme correspondant à l'addition d'un groupement supplémentaire sur le dimère. Le **solvant** a donc un rôle sur la cinétique de transfert d'hydrogène des antioxydants et sur les produits d'oxydation. Les radicaux peuvent réagir différemment selon la polarité du milieu et des réactions d'additions nucléophiles peuvent se produire avec le solvant.

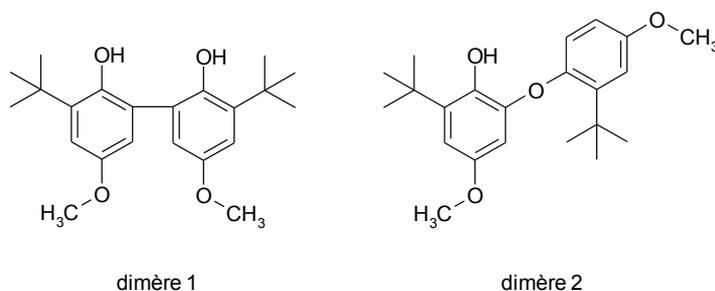


Figure 45: Structures supposées des dimères du BHA 5 dans les différents solvants apolaires (dimère 1) et dans les solvants polaires (dimère 2).

I.4.5. Détermination du nombre stœchiométrique de phénols de la parfumerie

Pour compléter l'étude réactionnelle de ces phénols, nous avons déterminé le nombre stœchiométrique comme indiqué au paragraphe I.4.1.1. pour les phénols **1**, **2**, **3**, **5**, **8**, **11**, **20** représentatifs des différentes structures rencontrées (Figure 46).

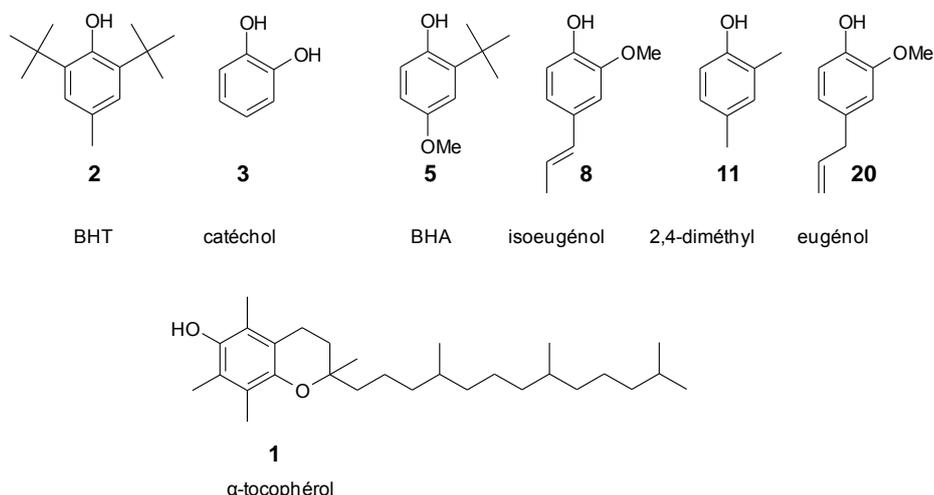


Figure 46: Structure chimique des phénols et des antioxydants classiques pour lesquels le nombre stœchiométrique est déterminé par le test $dpph^{\bullet}$ dans la *m*-xylène.

Ce nombre stœchiométrique σ représente le nombre de radicaux inhibés par molécule de phénol indépendamment de sa réactivité. Cet essai permet de compléter la discussion concernant les mécanismes de réaction des différentes familles de phénols: les alkylphénols (**2** et **11**), les *ortho*-méthoxyphénols (**8** et **20**), les *ortho*-hydroxyphénols **3** et les *para*-méthoxy

phénols (**1 et 5**).¹⁴⁹ Sachant que le solvant joue un rôle très important sur les mécanismes de réaction, nous nous sommes uniquement intéressés à la détermination de ce paramètre dans le *m*-xylène. Pour ce faire, nous avons suivi l'absorbance du radical dpph^\bullet en excès, pour les différents phénols à 5 concentrations différentes. A partir de l'absorbance à l'état final, nous avons déterminé le nombre stœchiométrique de la façon suivante :

$$\sigma = \frac{A_0 - A_f}{\varepsilon [\text{ArOH}]} \quad (\text{I.28})$$

Les phénols pour lesquels la réaction avec le radical dpph^\bullet est lente (**2, 11, 8, 11 et 20**) ont nécessité d'attendre pendant plusieurs heures pour obtenir l'état final. La figure suivante illustre l'exemple de l' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5}$ M) avec le radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M). La différence d'absorbance est de 0,4 qui correspond à une consommation de $0,35 \times 10^{-4}$ M, soit un nombre stœchiométrique de 2,2.

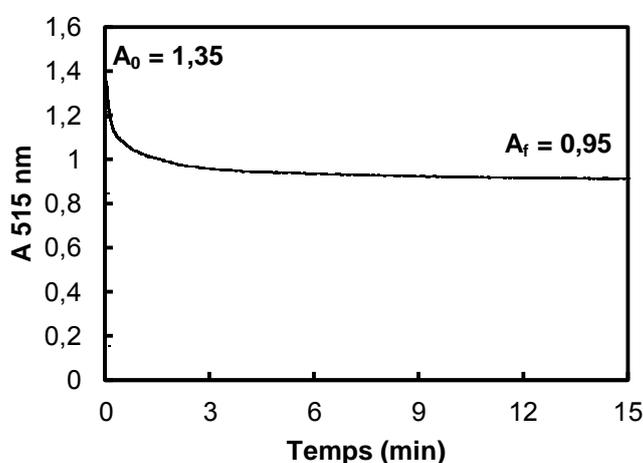


Figure 47: Absorbance à 515 nm de $1,2 \times 10^{-4}$ M de dpph^\bullet dans le *m*-xylène en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M de tocophérol **1**.

Les valeurs reportées dans le Tableau 14 pour chaque phénol sont des moyennes, déterminées à partir des différentes concentrations. Les valeurs plus détaillées de ces essais sont présentées en partie expérimentale.

Tableau 14: Nombres stœchiométriques des phénols **1, 2, 3, 5, 8, 11 et 20** dans le *m*-xylène à 25°C déterminés par le test au dpph^\bullet .

Phénols	1	2	3	5	8	11	20
σ	2,1	2,2	2,0	2,1	0,9	1,0-1,5	2,3

A partir de ces valeurs, nous pouvons proposer les voies de réaction majoritaires de ces phénols. Toutefois, ces réactions ne sont pas exclusives et les phénols peuvent réagir selon d'autres voies minoritaires. A l'exception de l'isoeugénol **8** et le 2,4-diméthylphénol **11**, les différents phénols inhibent environ deux radicaux par molécule.^{124, 149} Pour l' α -tocophérol **1**, le BHT **2** et le catéchol **3**, il est aisé de corréler ce nombre stœchiométrique aux produits

d'oxydation formés et aux données de la littérature. En effet, les produits d'oxydation étant des quinones ou la quinone-méthide pour le BHT, le phénol transfère deux hydrogènes lors de la réaction avec le radical dpph^\bullet et inhibe donc deux radicaux par molécule de phénol (Figure 48).^{132, 150}

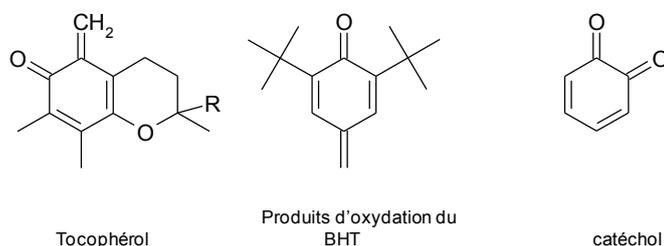


Figure 48: Produits d'oxydation majoritaire de l' α -tocopherol **1**, du BHT **2** et du catéchol **3** par le test dpph^\bullet dans le *m*-xylène.

La détection du dimère du BHA **5** et l'évaluation de son nombre stœchiométrique nous laissent penser que le mécanisme de réaction du BHA est une dimérisation suivi d'une ré-aromatisation et un transfert de deux autres atomes d'hydrogènes.^{147, 151} Fujisawa et *al.* ont également constaté la dimérisation du BHA lors de test au dpph^\bullet et ont déterminé un nombre stœchiométrique de 1,8 pour le BHA et de 2,1 pour le dimère sur des radicaux peroxydes, en cohérence avec nos résultats.^{147, 151, 152}

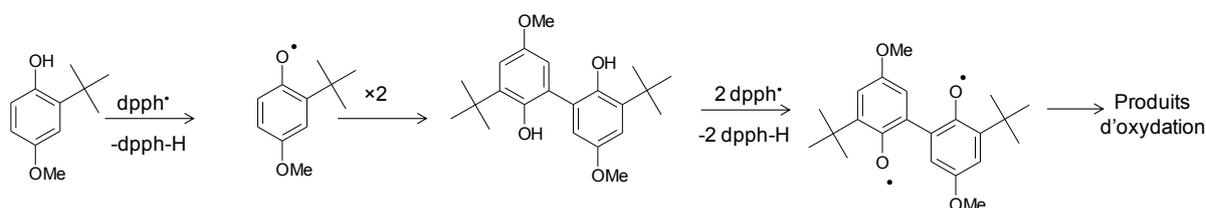


Figure 49: Proposition de mécanisme d'action du BHA.¹⁴⁷

Les nombres stœchiométriques déterminés pour l'isoeugénol **8** et l'eugénol **20** sont cohérents avec ceux de la littérature déterminés dans le méthanol par le test dpph^\bullet . A partir de ces valeurs, plusieurs voies de réactions ont été proposées pour les dérivés de l'eugénol **8** et **20** par Brand-Williams et *al.* et Bortolomeazzi et *al.*^{124, 153} Les mécanismes proposés par Brand-Williams et *al.* s'appuient uniquement sur le nombre stœchiométrique déterminé alors que Bortolomeazzi et *al.* ont identifié les intermédiaires de réaction par GC-MS et HPLC-MS.^{124, 153} Ces deux composés dimérisent après avoir transféré un hydrogène et le dimère majoritaire de l'eugénol **20** possède une activité plus importante que le monomère et peut ainsi transférer à nouveau deux hydrogènes. A l'inverse, l'activité anti-radicalaire du dimère majoritaire de l'isoeugénol **8** (dihydrodiisoeugenol) peut être négligée du fait de sa très faible cinétique de réaction.¹⁵³ La réactivité de ces dimères justifie donc les nombres stœchiométriques de 1 et 2 respectivement de l'isoeugénol et de l'eugénol. Les mécanismes suivants peuvent être avancés :

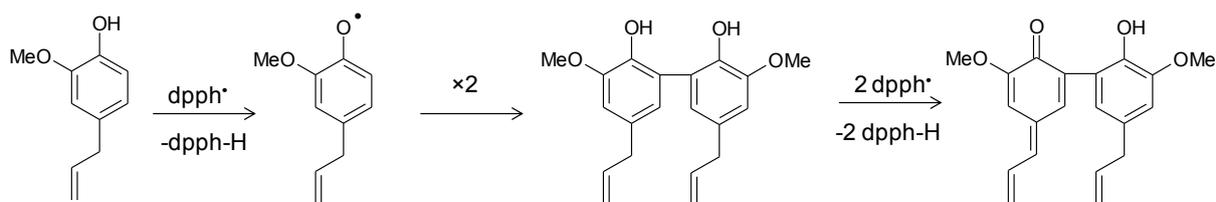


Figure 50: Mécanisme réactionnel de l'eugénol **20** dans le *m*-xylène.

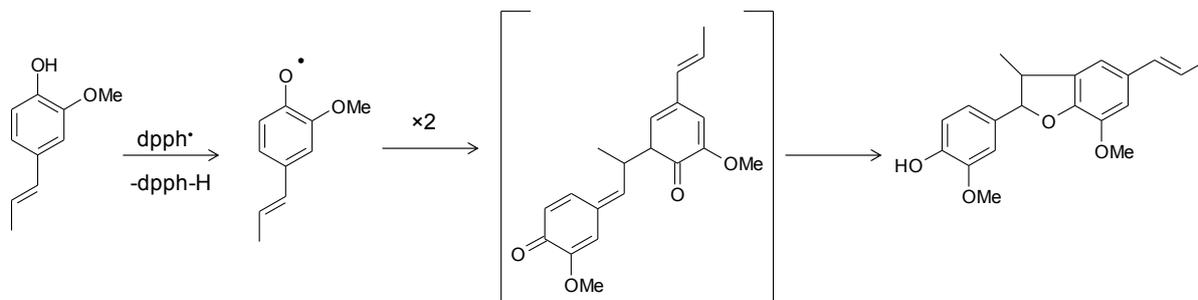


Figure 51: Mécanisme réactionnel de l'isoeugénol **8** dans le *m*-xylène.

Le phénol odorant **11** inhibe moins de deux radicaux par molécule. Bien qu'il soit légitime de se reporter au mécanisme des produits d'oxydation du BHT **2** pour les alkyls phénols substitués en *para*-, tels que le 2,4-diméthylphénol **11**, 3 dimères sont détectés en fin de réaction de ce phénol **11** avec le radical dpph^\bullet dans le *m*-xylène (voir partie expérimentale).^{154, 155} Le mécanisme du BHT n'est donc pas transposable. La formation de ces 3 dimères opère après le transfert du premier hydrogène. Ces dimères sont relativement stables et possèdent un pouvoir antioxydant faible. La détermination du nombre stœchiométrique après un jour montre que le nombre stœchiométrique évolue, qui peut s'expliquer soit par un pouvoir antioxydant faible des dimères ou soit par la décomposition lente du dimère en produits d'oxydation et phénol qui réagissent à leur tour avec le radical dpph^\bullet .

La détection et l'identification des produits d'oxydation ou des intermédiaires couplées à la détermination du nombre stœchiométrique permettent de proposer des mécanismes réactionnels. La structure du phénol a un effet sur la cinétique de réaction comme montré au paragraphe 4.1. mais aussi sur la stœchiométrie de la réaction. En effet, l'isoeugénol **8** réagit plus rapidement que l'eugénol **20** grâce à la délocalisation du radical sur le substituant en position *para*- mais son dimère est inactif comparé à celui de l'eugénol **20**, conduisant ainsi à une stœchiométrie de réaction plus faible.

I.4.6. Activité antioxydante des phénols de la parfumerie vis-à-vis de l'oxydation d'un aldéhyde : le décanal

Afin de conforter l'échelle de réactivité des phénols précédemment étudiés, nous les avons confronté au décanal dans des conditions extrêmes de stockage d'une matière première (température élevée, présence d'oxygène...). Le choix du décanal se justifie à plusieurs

niveaux : il s'agit de la famille de fragrances la plus sensible à l'oxydation (i.e. aldéhyde), la réaction globale d'oxydation est relativement simple, et un seul type de radical est formé.²⁸ Ces fragrances posent des problèmes de stabilité dans les formulations parfumées car elles sont très difficiles à stabiliser par les antioxydants phénoliques classiques.

L'**oxydation des aldéhydes**, de façon générale, est bien connue depuis longtemps. C'est Liebig en 1835, qui constata qu'en présence d'air, les aldéhydes sont convertis en acides.¹⁵⁶ Suite à l'étape d'initiation, des radicaux acyles sont formés et captent rapidement de l'oxygène. Les radicaux acyl-peroxy $RC(O)OO\cdot$, dont la réactivité est très élevée, sont à l'origine de la propagation du processus oxydant. Ils arrachent rapidement un hydrogène à un aldéhyde voisin pour former des peracides.¹¹ Ces peracides sont majoritairement transformés en acides en présence d'aldéhyde selon la réaction de Baeyer-Villiger et en formiates d'alkyles, généralement absents avec les aldéhydes linéaires. En effet, la formation des esters d'acide formique nécessitent la présence d'un ou plusieurs substituants en position α de la fonction carbonyle (Figure 52).^{156, 157}

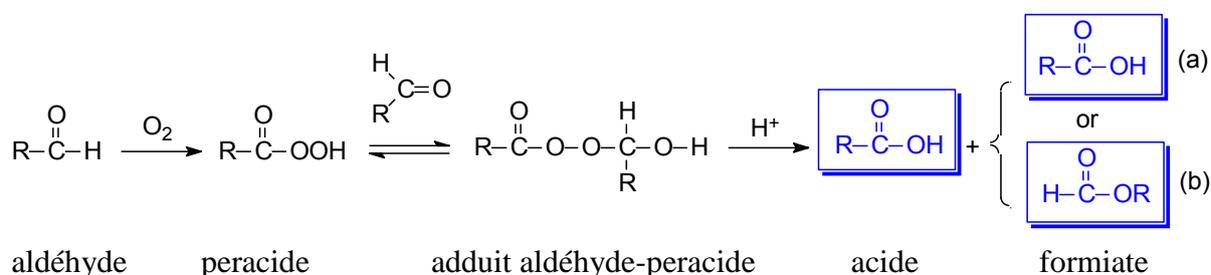


Figure 52: Autoxydation des aldéhydes et réaction de Baeyer-Villiger.¹⁵⁸

Dans le cas des aldéhydes linéaires, tel que le décanal, la réaction d'autoxydation conduit exclusivement à l'**acide décanoïque** selon le mécanisme de Baeyer-Villiger.²⁸ La réaction est simple et très rapide. Les tests sur cette fragrance aldéhydique nous permettent d'une part de ne pas utiliser d'initiateur radicalaire car l'étape d'initiation est rapide et d'autre part, de détecter directement, de manière discriminante et dans un temps acceptable, les antioxydants très efficaces.

I.4.6.1. Présentation du réacteur d'oxydation : le PetroOxy et de la démarche expérimentale.

Pour tester l'activité antioxydante des 18 phénols, nous avons suivi l'oxydation du décanal (2 M) en présence de chaque phénol à 80 °C sous 300 kPa, en mesurant la pression d'oxygène en fonction du temps dans une cellule en inox fermée d'un PetroOxy (Figure 53). Les phénols sont introduits à des concentrations similaires à celles utilisées et autorisées en parfumerie, de l'ordre de 10^{-4} mol. L⁻¹, soit 0,05 %. Bien que cette température puisse paraître élevée, elle est représentative des conditions de crash-test d'un parfum, qui consiste à étudier la dégradation du parfum lors de son stockage à 60 °C pendant 2 semaines.

Le **PetroOxy** (Figure 53) est équipé d'une cellule en inox inerte à l'oxydation (7, dim 20 x 40 x 26 cm) d'un volume total de 25 mL dans laquelle l'échantillon est introduit à température ambiante. Le volume recommandé est de 5 mL. La cellule est ensuite fermée par un bouchon vissé (3) et un capot de sécurité (2) qui assure une fermeture parfaite via un loquet de sécurité (1 et 8). Le gaz présent dans la cellule est ensuite retiré par une connectique de sortie de gaz (4) et remplacé par de l'oxygène pur injecté via la connectique d'alimentation de gaz (5) à la pression indiquée sur l'écran de l'interface (9) (300 kPa). La cellule est ensuite chauffée à la température programmée (80 °C) et la pression est enregistrée chaque minute par un capteur de pression (6). Les avantages de cet appareil sont sa facilité d'utilisation, sa précision de mesure (1 kPa) mais aussi sa mesure directe de la pression d'oxygène.

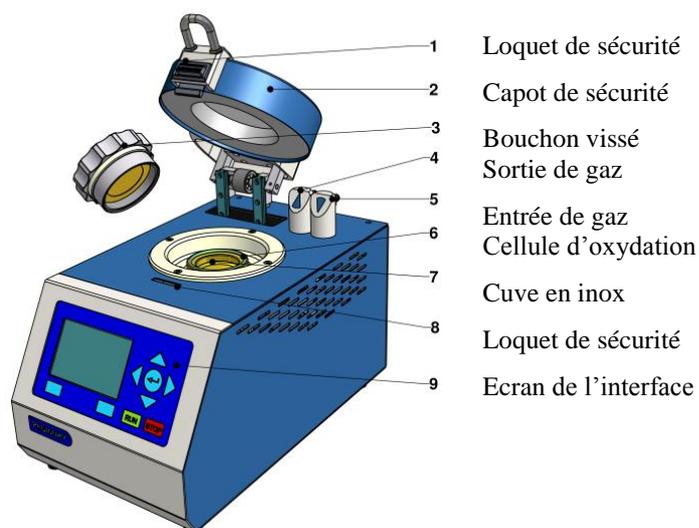


Figure 53: "PetroOxy" utilisé pour la mesure de la consommation d'oxygène pendant les réactions d'autoxydation, société Petrotect.

L'expérience se termine après une diminution de 50% de la pression maximale obtenue après chauffage. La pression d'oxygène est ensuite convertie en concentration d'oxygène consommée par volume de liquide (Eq. I.35) :

$$[\text{O}_2] = \frac{(P_{\max} - P_t)}{RT} \times \frac{V_{\text{tot}} - V_{\text{ald}}}{V_{\text{ald}}} \quad (\text{I.35})$$

Où V_{tot} et V_{ald} sont les volumes de la cellule et de la solution d'aldéhyde respectivement, P_{\max} et P_t sont les pressions maximale et au temps t respectivement.

La figure ci-dessous illustre les courbes obtenues lors de l'oxydation du décanal (2M) en présence de $3,7 \times 10^{-4}$ M d' α -tocophérol **1** à 80 °C sous 300 kPa. Selon l'axe primaire des ordonnées est représenté le suivi de la pression et selon l'axe secondaire, la concentration d'oxygène consommée déterminée selon l'équation 35 en fonction du temps.

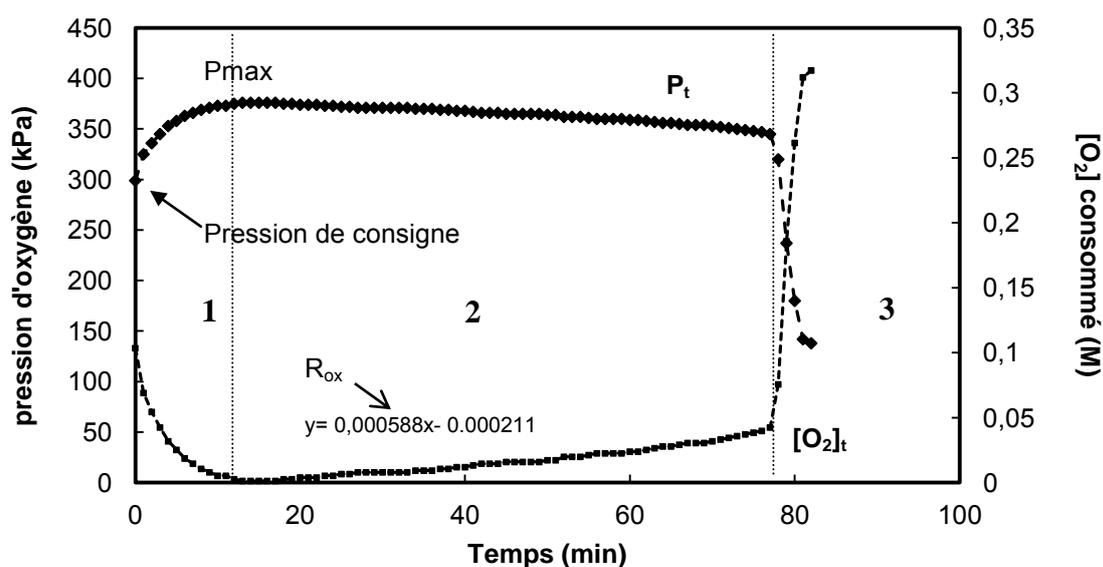


Figure 54: Suivi de la pression d'oxygène (axe primaire) et suivi de la concentration d'oxygène consommée (axe secondaire) pendant l'inhibition du décanal (2M) à 80°C sous 300 kPa en présence d'α-tocophérol ($3,7 \times 10^{-4} M$).

Sur la Figure 54 représentant la pression en fonction du temps lors de l'oxydation du décanal en présence d'α-tocophérol, on peut distinguer 3 phases. Pendant la phase **1**, après avoir atteint sa pression de consigne (300 kPa), la cellule chauffe jusqu'à 80 °C et la pression augmente. Au cours de la phase **2**, la pression maximale se stabilise (358 kPa dans le cas de l'exemple) puis diminue lentement pendant la phase d'inhibition de la réaction d'oxydation (environ 80 min). Enfin, lorsque le phénol est complètement consommé, l'oxydation prend place (phase **3**). La vitesse d'oxydation R_{ox} est définie comme étant la vitesse à laquelle l'oxygène est consommé en présence de phénols. Elle correspond à la pente de la courbe de la consommation d'oxygène obtenue lors de la phase **2**. Sur la Figure 54, il s'agit du suivi de la pression en présence de l'antioxydant le plus efficace : l'α-tocophérol **1**. Sa vitesse d'oxydation est de $0,56 \text{ mM} \cdot \text{min}^{-1}$. Lorsque le phénol est un antioxydant efficace, c'est-à-dire qu'il permet d'inhiber les radicaux acyl-peroxydes $RC(O)OO^\bullet$ et de réduire la consommation d'oxygène, la vitesse d'oxydation R_{ox} est faible, comme dans le cas de l'α-tocophérol **1**. En revanche, dans le cas de phénols inefficaces, tel que le guaiacol **29**, la consommation d'oxygène est proche de celle obtenue en absence d'antioxydant et est de l'ordre de $55 \text{ mM} \cdot \text{min}^{-1}$ dans un solvant apolaire aprotique (Figure 55).

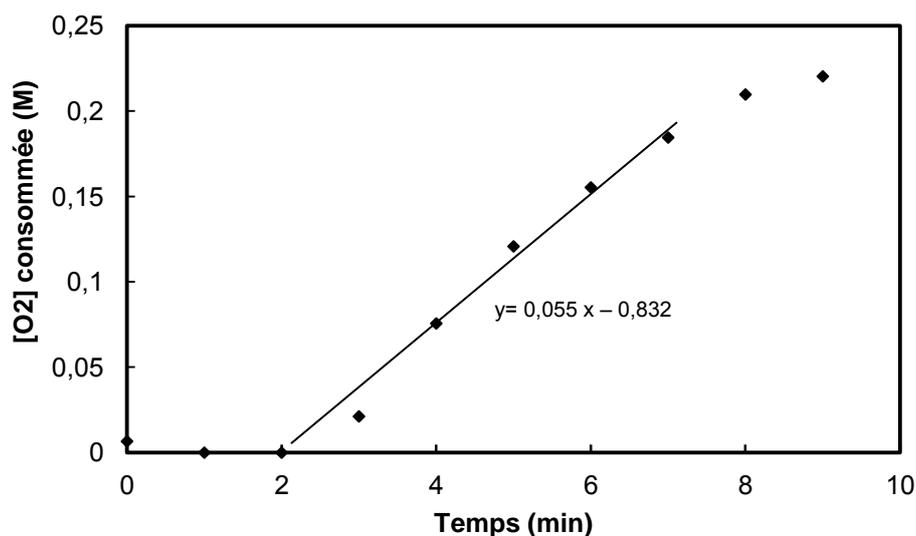


Figure 55: Evolution de la concentration d'oxygène consommé en fonction du temps lors de l'oxydation du décanal (2 M) par l'oxygène à 80 °C sous 300 kPa en présence de $3,7 \cdot 10^{-4}$ M de guaiacol **29**.

I.4.6.2. Propriétés antioxydantes des phénols odorants lors de l'oxydation du décanal dans un solvant apolaire aprotique : construction d'une échelle d'efficacité.

Nous avons remarqué lors des tests au dpph^\bullet que le solvant joue un véritable rôle dans les modes d'action des antioxydants phénoliques : il peut favoriser un des mécanismes de transfert d'hydrogène : **HAT** ou **SPLET** et peut également diminuer l'efficacité de ces phénols si le mécanisme prédominant est le HAT, en créant des liaisons intermoléculaires. Nous avons donc commencé par évaluer l'efficacité des phénols sur le décanal dans un solvant apolaire aprotique : l'octane. L'échelle d'efficacité construite par cet essai sera confrontée à celle obtenue lors des essais au dpph^\bullet .

Lors de la réalisation de ce test, des solvants trop volatils, tels que les alcanes courts, l'acétate d'éthyle, le méthanol ou encore les solvants présentant des pressions de vapeur saturantes trop élevées à 80 °C comme le *m*-xylène, n'ont pas pu être utilisés puisqu'ils se condensent dans le capteur et perturbent la mesure de la pression. L'octane a donc été choisi pour mimer les matrices apolaires aprotiques. Les vitesses d'oxydation du décanal (2mL dans 3 mL d'octane) en présence des 18 phénols de l'étude ($3,7 \times 10^{-4}$ M) à 80 °C sous 300 kPa déterminées selon le protocole précédent sont reportées en fonction des valeurs de BDE calculées dans l'heptane pour les différents phénols utilisés en parfumerie et antioxydants classiques (Figure 56).

Contrairement à l'échelle établie par le test au dpph^\bullet , les phénols les plus efficaces correspondent aux vitesses d'oxydation les plus faibles. Lors de l'oxydation du décanal, plus la vitesse d'oxydation est faible, plus la consommation d'oxygène est ralentie, plus l'antioxydant est efficace : l' α -tocophérol **1** avec une BDE de $74,0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ permet

d'obtenir une vitesse d'oxydation de $0,6 \text{ mM}\cdot\text{min}^{-1}$ alors qu'à l'inverse, le guaiacol **29** avec une BDE de $85,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ne permet pas de diminuer la vitesse d'oxydation ($55 \text{ mM}\cdot\text{min}^{-1}$).

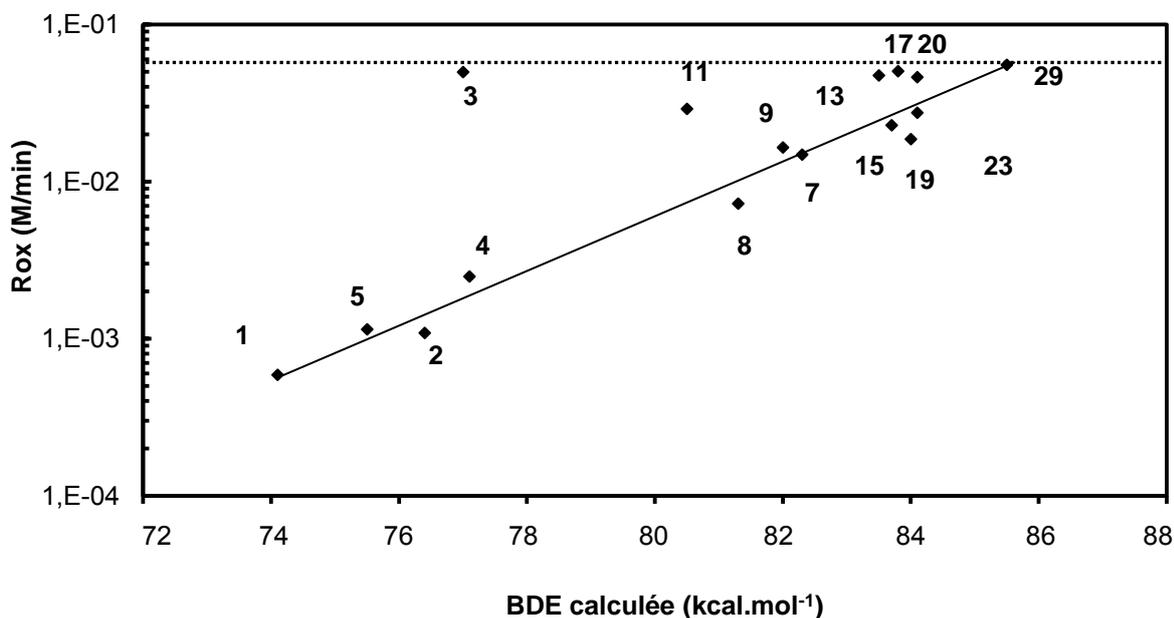


Figure 56: Vitesse d'oxydation du décanal en fonction de la BDE de la liaison $-O-H$ de 18 phénols à $80 \text{ }^\circ\text{C}$ sous 300 kPa . Conditions : $[\text{décanal}] = 2 \text{ M}$ dans l'octane, $[\text{phénol}] = 3,7 \times 10^{-4} \text{ M}$. la ligne en pointillés indique la vitesse d'oxydation en absence d'antioxydants.

A l'exception du 2,4-diméthylphénol **11** et du catéchol **3**, le logarithme des vitesses d'oxydation est corrélé aux valeurs de BDE calculées dans l'heptane (Figure 56). Le mécanisme est donc radicalaire car l'activité est fonction de la BDE et l'ordre d'efficacité défini par le test au dpph^\bullet est cohérent. Contrairement à ce qui est observé lors du test au dpph^\bullet , les dérivés encombrés comme le BHT **2** et le stabiliff **4** se situent à proximité de la droite de corrélation : la réaction des phénols avec les radicaux acyl-peroxydes moins encombrés que le dpph^\bullet n'est pas inhibée et les phénols encombrés peuvent jouer leur rôle d'antioxydants. Le catéchol **3** est, quant à lui, en dehors de la droite de corrélation et son activité est bien plus faible que celle attendue (55 vs $2 \text{ mM}\cdot\text{min}^{-1}$ environ). Barclay *et al.* ont rapporté que les dérivés du catéchol ont une réactivité plus faible en présence de groupement carbonyle de par la stabilisation des hydrogènes phénoliques de part et d'autre de ce groupement.¹⁵⁹ Cette inefficacité peut également être due à une oxydation des dérivés du catéchol. Ce point sera détaillé par la suite.⁴¹

Seuls quelques phénols (**1**, **2**, **4** et **5**) sont capables d'inhiber de façon importante l'oxydation des aldéhydes. Il s'agit des antioxydants classiques, c'est-à-dire des phénols avec une valeur de BDE inférieure à $81 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Bien que les phénols de la parfumerie ne s'avèrent pas capables de stabiliser les aldéhydes linéaires très réactifs, cette étude sert de base à la compréhension de phénomènes plus complexes observés dans les mélanges de phénols.

I.4.6.3. Effet de solvant sur les propriétés antioxydantes des phénols lors de l'oxydation du décanal

- **Activité antioxydante des phénols de la parfumerie sur l'oxydation du décanal dans les milieux polaires**

Nous avons montré lors du test au dpph^{\bullet} , que les fonctions chimiques influencent la réactivité des phénols et dans le cas extrême des alcools, les mécanismes sont altérés et les échelles d'efficacité modifiées. Afin de vérifier l'effet de solvant sur la réactivité des phénols les plus caractéristiques **1, 2, 5, 11 et 20**, les **vitesse d'oxydation R_{ox}** du décanal en présence de ces phénols ont été mesurées dans l'octanol (Oct-ol), l'octanone (Oct-one), le dibutyl éther (DBE) et le myristate d'isopropyle (MI). Ces vitesses d'oxydation sont reportées dans le Tableau 15. Ces solvants ont été choisis car ils miment les diverses familles de fragrances, possèdent des polarités et des caractères accepteurs d'hydrogènes différents, respectent les conditions nécessaires pour être testés dans le PetroOxy (faible volatilité et pression de vapeur saturante) et ont une viscosité et une densité fonctionnelle similaire (conservation de la longueur de la chaîne carbonée).

Tableau 15: Vitesses d'oxydation du décanal en présence des phénols **1, 2, 5, 11 et 20** ($3,7 \times 10^{-4} M$) dans les 5 solvants de polarité différente à 80 °C sous 300 kPa. Conditions : 2 mL de décanal et 3mL de solvant.

Phénol	vitesse d'oxydation (R_{ox}) (mM.min ⁻¹)				
	octane	Oct-ol	Oct-one	MI	DBE
tocophérol 1	0,6	0,3	0,9	0,8	0,8
BHT 2	10,9	0,7	6,8	3,2	1,4
BHA 5	11,5	0,5	1,3	2,4	0,9
2,4-diméthylphénol 11	8,2	2,9	6,5	4,9	6,2
eugénol 20	27,4	1,5	21,0	10,0	5,0

Dans les solvants accepteurs d'hydrogènes (octanol, octanone, myristate d'isopropyle et dibutyl éther), il est attendu que les hydrogènes phénoliques établissent des liaisons avec le solvant et deviennent moins disponibles pour réagir avec les radicaux : l'efficacité antioxydante doit donc diminuer. Il s'agit de l'**effet cinétique de solvant (KSE)**. En contradiction avec cet effet de solvant observé lors du test au dpph^{\bullet} , tous les phénols présentent une meilleure activité dans les solvants polaires et accepteurs d'hydrogène comme l'octanol ou l'octanone (les vitesses d'oxydation sont de 0,6 et 27,4 mM.min⁻¹ dans l'octane respectivement pour l' α -tocophérol **1** et l'eugénol **20** comparé à 0,3 et 5,0 mM.min⁻¹ dans l'octanol). Or, il était attendu que la réactivité des phénols acides comme l' α -tocophérol soit plus faible dans la plupart de ces solvants.^{73, 138} Les mécanismes impliqués dans ce système sont donc différents du mécanisme radicalaire où le phénol est stabilisé ou du mécanisme SPLET rencontrés dans les alcools.

Cette différence s'explique par trois raisons principales : 1) la longueur de chaîne (C_8) confère aux solvants des propriétés proches de celles des alcanes et donc favorise le mécanisme HAT quelle que soit la fonction chimique du solvant, 2) l'oxydation du décanal conduit à la formation d'acide décanoïque, rendant le milieu plus acide et défavorisant la formation des phénates et indirectement le mécanisme SPLET¹³⁷ et 3) le solvant a un effet sur la vitesse d'oxydation du décanal puisque l'oxydation est toujours plus lente dans les solvants autres que l'octane, y compris avec les phénols qui n'ont pas d'effet inhibiteur dans l'octane tel que l'eugénol **20**. Par conséquent, le mécanisme SPLET est peu favorable et le mécanisme de transfert d'hydrogène doit être radicalaire et probablement accompagné d'un nouveau mécanisme.

Nous avons donc cherché à vérifier ces hypothèses en commençant par établir si le mécanisme impliqué est toujours un mécanisme HAT, fonction des valeurs de BDE quel que soit le type de solvant. Nous avons pour cela déterminé les vitesses d'oxydation dans l'octanol pour les 18 phénols, à l'exception du catéchol **3**, car c'est dans ce solvant que le nouveau mécanisme doit être le plus marqué du fait de son caractère polaire et des faibles vitesses d'oxydation du décanal observées (Tableau 15). Les valeurs de vitesse d'oxydation des 18 phénols dans l'octanol sont reportées en fonction des valeurs de BDE calculées dans l'heptane et dans l'eau (Figure 57).

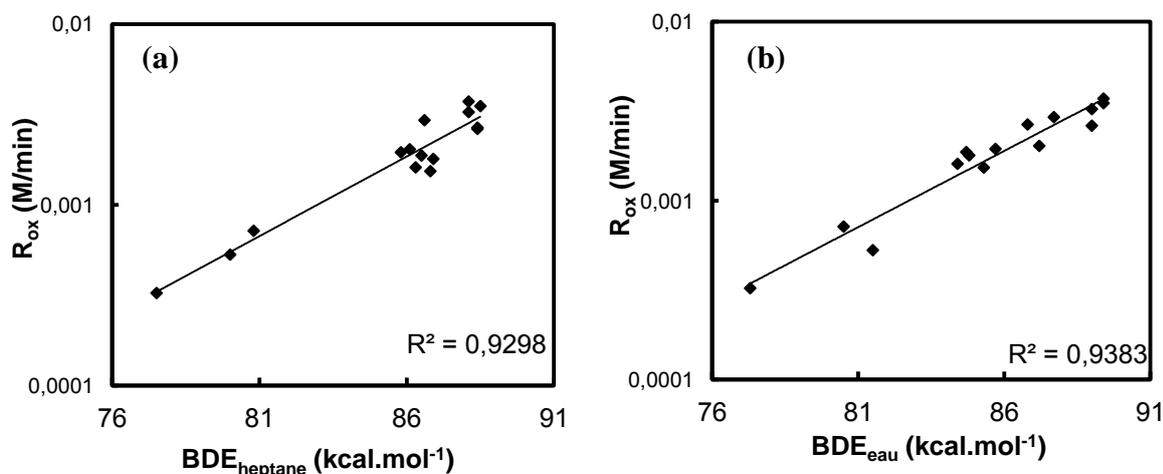


Figure 57: Logarithme des vitesses d'oxydation du décanal dans l'octanol en présence de $3,7 \times 10^{-4}$ M des 17 phénols à 80 °C sous 300 kPa en fonction des valeurs de BDE calculées (a) dans l'heptane et (b) l'eau.

Le logarithme de la vitesse d'oxydation et les valeurs de BDE calculées dans l'heptane et l'eau sont fortement corrélées (respectivement $R^2 = 0,93$ et $0,94$) confirmant le mécanisme HAT mais la répartition des points est sensiblement meilleure lorsque les énergies de liaisons sont calculées dans l'eau (Figure 57). En effet, lors du calcul dans l'eau, les liaisons intermoléculaires avec le solvant responsables de la modification du comportement du phénol, sont prises en compte.^{73, 138} Par conséquent, elles deviennent plus représentatives de leur efficacité. En effet, les liaisons entre le solvant et les groupements méthoxy et hydroxy

diminuent la stabilisation de l'hydrogène phénolique des *o*-méthoxy-phénols et les *o*-hydroxy-phénols (exemples **8** et **20**), les rendant plus réactifs, et dans le cas des autres phénols, au contraire, le solvant stabilise davantage l'hydrogène phénolique, diminuant leur activité. Le mécanisme impliqué est un mécanisme radicalaire HAT, quel que soit le phénol et les BDE calculées dans l'eau décrivent l'efficacité antioxydante de ces phénols dans des matrices accepteurs de liaisons hydrogène.

De manière générale, dans les autres solvants possédant une polarité et une capacité accepteur d'hydrogène intermédiaires, on peut dire que le mécanisme de transfert d'hydrogène est un mécanisme HAT. Les phénols avec les BDE les plus faibles (BHA, tocophérol) sont donc les plus efficaces pour stabiliser l'oxydation des fragrances. L'étude dans des alcools plus courts tels que l'éthanol représente un réel intérêt mais elle est difficilement réalisable car dans ces solvants, les aldéhydes sont d'une part stabilisés par le solvant et d'autre part, réagissent avec les alcools pour former des diacétals quelle que soit la température.¹⁶⁰⁻¹⁶²

- **Etude de l'oxydation du décanal dans différents milieux**

Pour confirmer l'hypothèse du rôle du solvant sur l'oxydation du décanal (hypothèse 3 précédente), la consommation d'oxygène a été suivie lors de l'oxydation du décanal sans antioxydant dans les différents milieux (Figure 58). Le solvant a un effet indéniable sur la vitesse d'oxydation de l'aldéhyde et cet effet est plus marqué dans le cas de l'octanol et du dibutyl-éther. On peut supposer, au vue de la Figure 58, qu'il y a deux types de stabilisation : 1) une diminution de la réactivité des radicaux acylperoxyyles par liaison hydrogène avec l'octanone et le myristate d'isopropyle, qui aura un impact direct sur l'oxydabilité ($k_p/(2k_t)^{1/2}$)¹⁶³ et 2) un phénomène de co-oxydation au cours duquel les radicaux acylperoxyyles réagissent sur le solvant (octanol et dibutyl-éther), normalement inerte en absence de décanal, formant ainsi des radicaux peroxyyles (ROO[•]), caractéristiques de l'oxydation des alcools et éthers et moins réactifs que les radicaux RC(O)OO[•].^{164, 165}

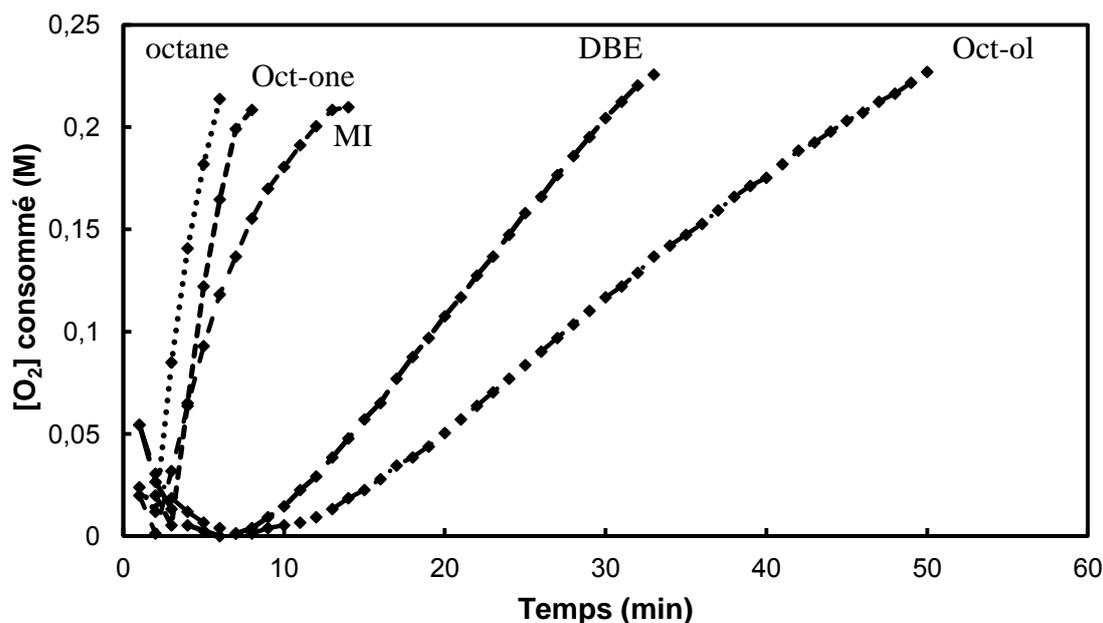


Figure 58: Suivi de la concentration d'oxygène consommée lors de l'autoxydation de 2 mL de décanal dans les 5 solvants (3 mL) à 80 °C sous 300 kPa.

Pour confirmer ou infirmer le phénomène de co-oxydation, les milieux réactionnels décanal/solvant oxydés ont été analysés en GC/MS : si ce mécanisme de co-oxydation opère, de nouveaux produits doivent être détectés à l'issue de l'oxydation. Dans l'octane, le myristate d'isopropyle (MI) et l'octanone, le seul produit d'oxydation détecté est l'acide décanoïque, conformément au mécanisme de Baeyer-Villiger, alors que dans le dibutyl éther (DBE), deux produits apparaissent et dans l'octanol, 4 nouveaux produits sont détectés et identifiés : l'octanal, l'acide octanoïque, l'octanoate d'octyle et le décanoate d'octyle. En l'absence de décanal, aucun de ces solvants ne s'oxyde, soulignant le rôle majeur des radicaux acylperoxydes dans la dégradation oxydante du solvant. L'octanal formé lors de l'oxydation de l'octanol s'explique par le mécanisme suivant inspiré de l'autoxydation des alcools (Figure 59):¹¹

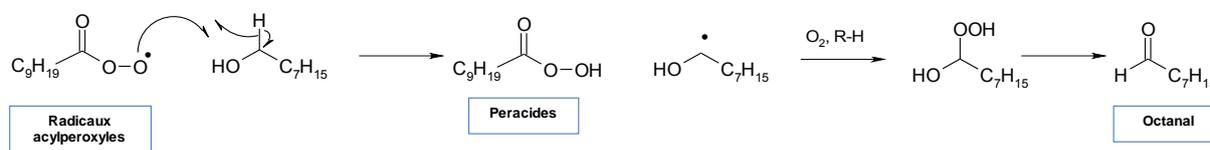


Figure 59: Réaction de co-oxydation du décanal et de l'octanol.

Cet aldéhyde en C₈ forme à son tour un produit de dégradation : l'**acide octanoïque**. Les deux aldéhydes présents dans le milieu, en présence d'acide, se trans-estérifient avec l'octanol pour former les deux esters : l'**octanoate d'octyle** et le **décanoate d'octyle**. Lors du phénomène de co-oxydation, les radicaux acylperoxydes sont transformés en radicaux peroxydes ROO•, moins réactifs, qui peuvent être inhibés par les phénols. Cela se traduit par

une vitesse d'oxydation plus lente dans l'octanol en présence des différents phénols (Tableau 15).

Ces essais indiquent qu'au cours de l'oxydation d'aldéhydes ou de matières premières peu polaires, le seul mécanisme de transfert d'hydrogène des phénols aux radicaux est le mécanisme HAT. La valeur de la BDE est considérée comme un bon descripteur de l'activité des phénols dans une très large gamme de fragrances. Néanmoins, des phénomènes parasites, comme la co-oxydation peuvent avoir lieu lorsque les aldéhydes sont en mélange avec des fragrances moins réactives, conduisant à la formation de radicaux moins réactifs inhibés par une plus large variété de phénols. L'avantage majeur de cette co-oxydation est de ralentir la réaction d'oxydation des aldéhydes, difficiles à stabiliser, mais elle a pour inconvénient de causer la dégradation d'autres fragrances moins sensibles à l'oxydation, comme les alcools (linalool) ou les terpènes (limonène) ou encore les éthers (ionone). L'intérêt pratique de cette observation serait la mise en solution des aldéhydes dans des composés inodores capables de favoriser la co-oxydation et dont les produits d'oxydation sont également inodores et non-allergènes.

I.4.7. Conclusions

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydante de 14 phénols de la parfumerie et de 4 antioxydants classiques en utilisant le **test au DPPH[•]**. A partir de la corrélation des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène déterminées par cette méthode et des valeurs de **BDE calculées dans l'heptane**, nous avons mis en évidence que le mécanisme prédominant dans les solvants apolaires aprotiques est un mécanisme radicalaire HAT. La valeur de la BDE est donc un bon indicateur du pouvoir antioxydant dans ces matrices : plus celle-ci est faible, meilleur est l'antioxydant.

Dans un second temps, nous avons étudié l'effet de **solvants accepteurs d'hydrogène (HBA)** par le test au DPPH[•] sur deux phénols parfumés : l'**eugénol** et l'**isoeugénol** en comparaison à celle du phénol le plus efficace : l'**α-tocophérol**. Leur réactivité s'est avérée plus faible dans ces solvants, à l'exception des alcools, témoignant de la stabilisation de l'hydrogène phénolique par la formation de liaisons intermoléculaires avec le solvant. L'activité des phénols ayant un faible pK_a est exaltée dans les alcools due à l'intervention d'un second **mécanisme SPLET** au cours duquel, le phénol se déprotone et transfère rapidement un électron au radical. Ce mécanisme SPLET est dépendant de la constante diélectrique du solvant et de la valeur du pK_a des phénols car il implique une dissociation préalable du phénol.

Les produits d'oxydation des phénols ont été déterminés par GC/MS dans un solvant apolaire aprotique et il semble que, hormis le BHT et l'α-tocophérol, les phénols semblent dimériser rapidement et le dimère semble pouvoir réagir à nouveau avec les radicaux. La polarité du solvant peut également induire une modification des mécanismes et conduire parfois à la formation de nouveaux produits d'oxydation par addition nucléophile.

Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus par le suivi de **l'oxydation du décanal** par l'oxygène en utilisant un appareil appelé « PetroOxy ». Dans un solvant apolaire, les vitesses d'oxydation du décanal en présence des phénols sont corrélées aux valeurs de BDE confortant le mécanisme HAT. Pour discuter de l'effet du solvant, seules des mesures dans des solvants avec des chaînes carbonées d'au moins 8 carbones ont été réalisées mettant en évidence que seul le mécanisme HAT est prédominant dans la plupart des fragrances et que la valeur de la BDE reste l'indicateur privilégié du pouvoir antioxydant. De plus, ces essais ont mis en évidence que des phénomènes de co-oxydation apparaissent lors de l'autoxydation d'aldéhydes en présence d'éthers ou d'alcools.

Le test au dpph^\bullet est donc un bon moyen de mettre au point une échelle d'efficacité des antioxydants. Les différentes approches montrent que le mécanisme d'inhibition prédominant dans les matières premières de la parfumerie est un mécanisme radicalaire. Néanmoins, pour le moment et par faute de temps, aucun essai, mis à part des tests au dpph^\bullet , n'a été réalisé dans les conditions de parfumerie fine, c'est-à-dire dans un mélange éthanol/eau à 80/20. Dans ce type de matrices, il est attendu que les phénols ayant des pK_a faibles présentent une activité antioxydante plus importante.

I.5. Efficacité antioxydantes des phénols naturels

L' α -tocophérol, l'un des meilleurs antioxydants connus, est d'origine naturelle.¹⁶⁶ C'est l'isomère majoritaire de la vitamine E extraite de plusieurs huiles végétales (maïs, graine de soja, tournesol, amande...). Ces propriétés antioxydantes sont connues depuis les années 1970 et sont très largement exploitées dans la préservation des aliments, des cosmétiques mais aussi comme agent thérapeutique en diminuant les risques de maladies cardio-vasculaires, de cancer de la prostate et de l'œsophage par exemple.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ De manière générale, les phénols sont les antioxydants les plus abondants dans la nature.^{166, 170, 171} On les rencontre dans une variété de végétaux (fruits, légumes, plantes) et sous diverses formes (flavonoïdes, acides hydroxy-cinnamiques...).⁴¹ L'efficacité antioxydante de certains de ces composés intéressent de plus en plus d'industries et notamment celles des cosmétiques en tant que substituts des antioxydants phénoliques actuels synthétiques dont certains sont suspectés d'être dangereux pour le consommateur comme le BHT et le BHA.^{172, 173} Ces propriétés de protection suscitent un intérêt grandissant comme le montre une analyse quantitative de la littérature représentée sur la Figure 60.^{131, 174-176}

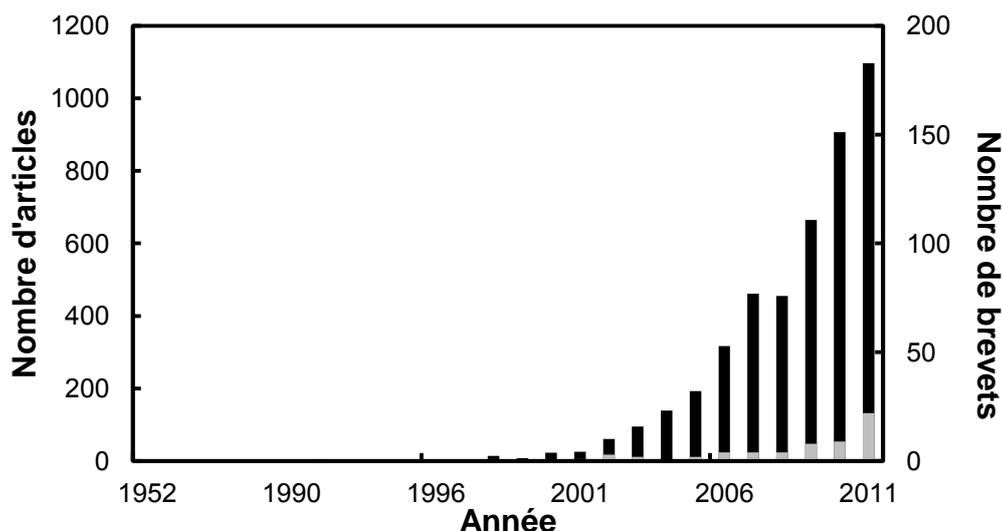


Figure 60: Evolution du nombre d'articles concernant les propriétés antioxydantes des phénols naturels au cours des années ; en noir sur l'axe principal sont représentés tous les types d'articles et en gris sur l'axe secondaire sont représentés les brevets (Source : SciFinder, mots clés : antioxydant, naturel, dpph, à partir de 1950).

Les travaux décrits dans la littérature sont axés principalement sur la détermination du nombre stœchiométrique, c'est-à-dire le nombre de radicaux inhibés par molécule de phénols, couplée à une évaluation des propriétés antioxydantes via des tests *in vivo*. Très peu d'articles traitent des aspects cinétiques et mécanistiques de ces antioxydants.^{48, 131, 177-181}

Dans cette partie, nous avons sélectionné une série de phénols naturels dont les propriétés antioxydantes sont décrites dans la littérature. Nous les avons confrontés au test du dpph[•] dans différents solvants de polarité variable (toluène, méthanol, méthanol/eau). En effet, nous avons constaté dans la partie précédente que le solvant joue un rôle déterminant dans la classification de l'efficacité antioxydante, c'est pourquoi il nous est apparu nécessaire de tester ces phénols dans des conditions identiques. Les plus prometteurs seront ensuite testés lors de l'autoxydation accélérée d'un aldéhyde : le décanal

I.5.1. Choix des phénols naturels

Depuis une dizaine d'années, beaucoup de phénols naturels sont étudiés pour leurs propriétés antioxydantes mais les tests utilisés et les conditions expérimentales diffèrent énormément.^{131, 174-176} Nous avons donc voulu évaluer rapidement par un test simple et identique pour tous, i.e. le test au dpph[•], l'efficacité des phénols naturels qui nous semblaient être les plus intéressants et de la comparer à celle de l' α -tocophérol. Les phénols naturels les plus cités dans la littérature pour leur propriété antioxydante sont présentés sur la Figure 61. Les phénols marqués par un astérisque sont ceux retenus pour notre étude.

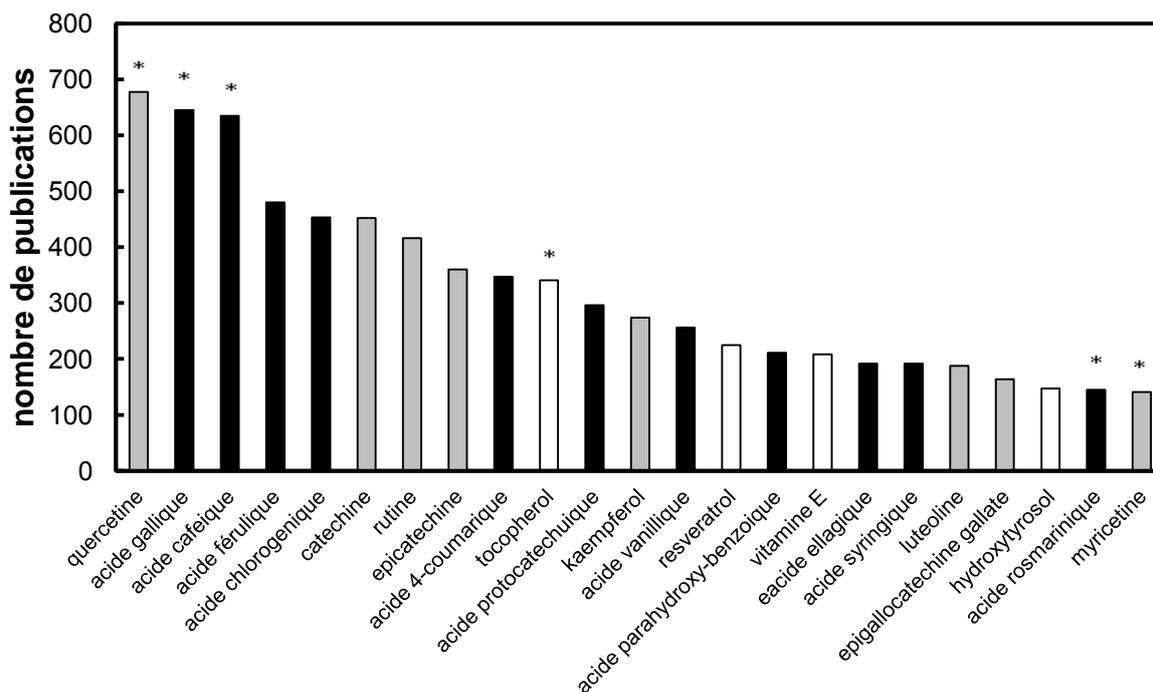


Figure 61: Phénols naturels les plus cités dans la littérature pour leur propriété antioxydante (en noir : les phénols acides, en gris : les flavonoïdes, en blanc : les autres) (source Sci finder, mots clés : antioxydant, natural, dpph, à partir de 1950 et classés selon le n° CAS, pour tous les types d'articles).

A partir des règles de contribution de chaque substituant à la BDE de la liaison ArO-H établies précédemment, les composés les plus prometteurs ont été identifiés. La bonne solubilité de ces phénols dans des matrices apolaires aprotiques a également été prise en compte parmi les critères de sélection. Il a été discuté précédemment dans le tableau de contributions des substituants (paragraphe I.3.2.), que le groupement -OH en position *ortho* est le substituant le plus susceptible de diminuer la BDE ($-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Par conséquent, nous avons, dans un premier temps, réparti les phénols naturels en trois groupes dont l'efficacité devrait être très différente : les **dérivés du phénol**, du **catéchol** et du **pyrogallol**.

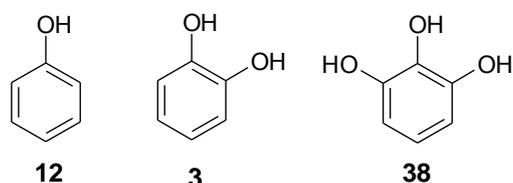
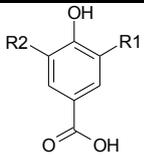
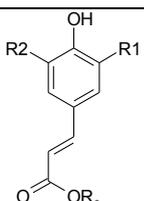


Figure 62 : Structure du phénol **12**, catéchol **3** et pyrogallol **38**, sous-structure des trois familles d'antioxydants étudiés.

Dans un deuxième temps, la Figure 61 indique que beaucoup de phénols naturels porteurs d'une fonction acide carboxylique présentent de bonnes propriétés antioxydantes (en noire sur la Figure 61). Cette fonction acide est dans certains cas directement liée au noyau phénolique ou dans d'autres cas fixée sur une chaîne latérale. Une classification de ces molécules basée sur ce critère structural, les substituants portés sur le cycle aromatique et leur Δ BDE prédite est présentée dans le Tableau 16.

Tableau 16: Classification des « phénols naturels acides » selon la position de la fonction $-COOH$ et de la variation de BDE prédite de la liaison $ArO-H$ par rapport à l'acide *p*-hydroxybenzoïque.

	nombre d'articles	R ₁	R ₂	R ₃	nom	Δ BDE ^a (kcal.mol ⁻¹)
	211	-H	-H	-	4-hydroxybenzoïque ^b	0
	256	-OCH ₃	-H	-	vanillique ^b	-2.0
	296	-OH	-H	-	protocatéchuique ^c	-8.5
	192	-OCH ₃	-OCH ₃	-	syringique ^b	-4.0
	645	-OH	-OH	-	gallique ^d	-17.0
	347	-H	-H	-H	4-coumarinique ^b	-2.5
	480	-OCH ₃	-H	-H	férulique ^b	-4.5
	635	-OH	-H	-H	caféique ^c	-11.0
	453	-OH	-H	C ₇ H ₁₁ O ₅	chlorogénique ^c	>-11.0
	145	-OH	-H	C ₉ H ₁₁ O ₄	rosmarinique ^c	>-11.0

^a Différence de BDE évaluée en prenant l'acide *p*-hydroxybenzoïque comme référence et en se basant sur le tableau de contribution de groupe du paragraphe 3.2. Groupe correspondant aux dérivés ^b du phénol, ^c du catéchol, ^d du pyrogallol

Parmi les antioxydants référencés dans le Tableau 16, les **acides férulique, 4-coumarinique** et **4-hydroxy-benzoïque** sont les dérivés du phénol les plus cités (voir Figure 61 et Tableau 16). Le groupement $-CH_2=CH-COOH$ en position *-para* des acides 4-coumarinique et férulique diminue plus la BDE que le groupement carboxylique $-COOH$ de l'acide 4-hydroxy-benzoïque grâce à la délocalisation possible du radical sur la double liaison (-2.5 kcal.mol⁻¹). Les deux premiers dérivés du phénol sont potentiellement plus efficaces. La substitution supplémentaire en position *-ortho* par un groupement methoxy $-OCH_3$ de l'acide férulique devrait également diminuer la BDE de 2 kcal.mol⁻¹.¹⁰⁸ L'acide férulique devrait donc posséder de bonnes propriétés antioxydantes. Cependant, l'acide sinapinique **39** possédant deux groupements methoxy en position *-ortho* et une substitution avec un groupement $-CH_2=CH-COOH$ en position *-para* (-6.5 kcal.mol⁻¹) devrait être encore plus efficace. Nous avons donc retenu ce phénol pour notre étude expérimentale.¹⁸²

Pour la seconde famille constituée des dérivés du catéchol **3**, l'acide caféique **42** est le plus cité et il a été choisi pour notre étude car il possède un groupement en position *-para* favorable à la diminution de la BDE (-2.5 kcal.mol⁻¹). L'acide rosmarinique **44**, probablement plus efficace de par la présence d'un deuxième motif catéchol (Figure 65, **44**) s'ajoute à la liste de phénols naturels étudiés. Parmi les dérivés du pyrogallol **38**, seul l'acide gallique **45** est cité fréquemment pour ses propriétés antioxydantes et a donc été choisi parmi les modèles étudiés en détail.

Les flavonoïdes représentés en gris sur la Figure 61 forment un groupe important de phénols naturels antioxydants. Ceux sont des phénols issus de plantes comprenant deux cycles aromatiques reliés par trois carbones (carbones en position 4, 3, 2, Figure 63), chaîne souvent fermée en un hétérocycle oxygéné hexa-

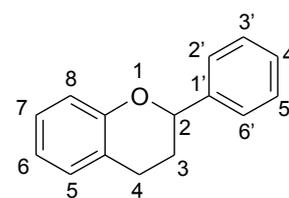


Figure 63: Structure commune des flavonoïdes.

ou pentagonal.⁴¹ Parmi ces composés, on peut citer la flavone et la chalcone (Figure 64).

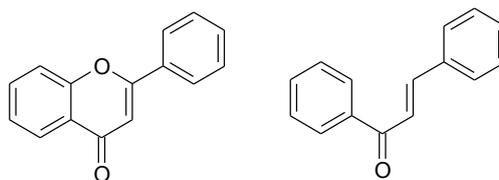


Figure 64: Structure chimique de deux exemples de flavonoïdes : la flavone et la chalcone.

Pour des raisons de solubilité, seules la quercétine **43** et la myricétine **47** ont été sélectionnées. Enfin, au sein de chaque groupe dérivé du phénol, catéchol ou pyrogallol, un composé de référence, si possible naturel, a été sélectionné pour faciliter la discussion des résultats : l' α -tocophérol **1**, l'hydroxytyrosol **41** et le pyrogallol **38**.

D'autres phénols, moins cités ou issus de phénols naturels ont complété la liste de phénols choisis. Le sésamol **40** représentant le composé antioxydant le plus actif extrait du sésame, a été choisi car sa structure nous a semblé intéressante.¹⁷⁹ Le gallate de propyle **46** et le pyrogallol **38** ne sont pas des produits naturels mais ils sont obtenus par estérification avec le propanol ou par décarboxylation de l'acide gallique. Le gallate de propyle **46** a également été étudié car il fait partie des additifs autorisés des produits cosmétiques. Les formules chimiques des modèles sélectionnés pour l'étude expérimentale sont représentées sur la Figure 65. Pour faciliter la compréhension des réactivités, le phénol **12** et catéchol **3** ont été inclus. Pour ces deux composés, seuls leurs paramètres thermodynamiques et la constante de vitesse de transfert d'hydrogène au radical dpph[•] dans un solvant apolaire (le *m*-xylène) sont présentés.

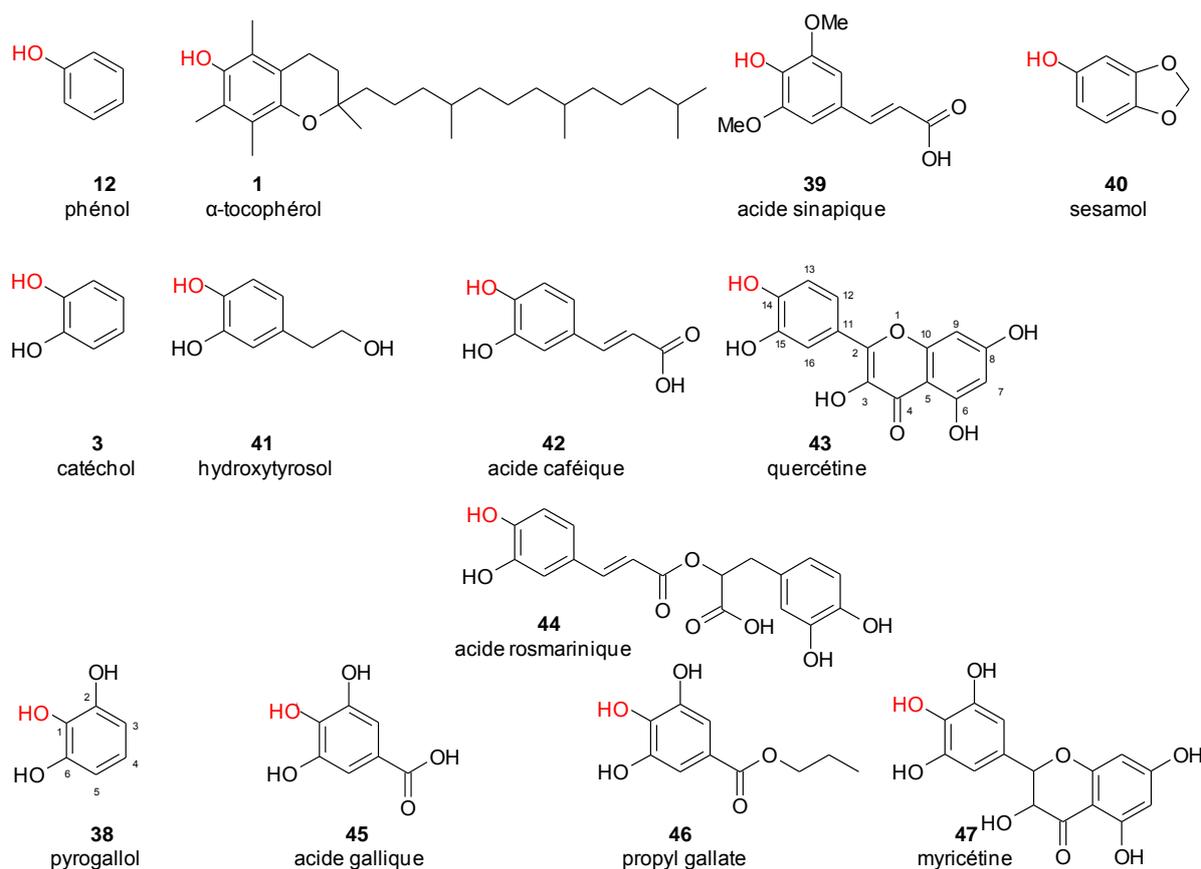


Figure 65: Liste des phénols naturels **1**, **39-47**, du phénol **12**, du catéchol **3**, du pyrogallol **38** et du gallate de propyle **46** étudiés pour leurs propriétés antioxydantes. (En rouge, sont représentées les fonctions phénoliques les plus labiles d'après les BDE prédites).

I.5.2. Evaluation de la labilité des fonctions phénoliques

Lorsque l'antioxydant potentiel comporte plusieurs fonctions hydroxy (**3**, **38**, **41-47**), l'une d'entre elle est plus réactive que les autres. C'est à cet hydrogène que se réfèrent généralement les valeurs de pK_a et de BDE. Il est donc indispensable pour discuter de la réactivité de ces phénols d'identifier l'hydrogène ayant la plus basse BDE. Or, parmi ces phénols naturels, l'hydrogène le plus acide ne coïncide pas toujours avec l'hydrogène le plus réactif, c'est le cas des phénols portant une fonction acide carboxylique. Le pK_a indiqué dans le Tableau 16 correspond à l'hydrogène phénolique le plus acide. Toutefois, il se peut que cet hydrogène ne soit pas identique à celui correspondant à la valeur de BDE la plus basse.¹⁸³

Les sous-structures, catéchol **3** et pyrogallol **38**, confèrent aux polyphénols de bonnes propriétés antioxydantes bien que le groupement hydroxy réactif soit à la fois accepteur et donneur de liaisons hydrogènes. Pour rappel, un groupement hydroxy en position *-ortho* stabilise l'hydrogène phénolique de $0,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ mais stabilise encore plus le radical formé de $7,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$.¹⁵⁵ Par conséquent, l'hydrogène phénolique en position 1 du groupement pyrogallol **38** est le plus réactif car il est doublement substitué en position *ortho*.⁸⁷ Dans le cas des dérivés du pyrogallol (**45**, **46**), la labilité de l'hydrogène est davantage favorisée par la présence en *-para* d'un groupement alkyle dont l'effet électro-donneur diminue la BDE (de

façon plus importante en position *-para* que *-meta*).¹⁵⁵ Pour les dérivés du catéchol (**41**, **42** et **43**), l'hydrogène le plus réactif est celui possédant une substitution en position *-para* (Figure 6). L'acide rosmarinique **44** possédant deux motifs catéchol, l'hydrogène le plus réactif est celui conduisant à un radical pouvant être délocalisé en position *-para*. Dans le cas des autres polyphénols, et plus particulièrement pour les flavonoïdes où les hydrogènes potentiellement réactifs sont nombreux, les hydrogènes proches d'un groupement accepteur de liaison hydrogène sont considérés comme moins réactifs.¹⁸³ Les hydrogènes en position 3 et 6 de la myricétine **47** et la quercétine **43** sont peu réactifs car ils sont stabilisés par une liaison intramoléculaire avec le groupement carbonyle coplanaire en position 4.¹⁸³ Les hydrogènes les plus réactifs des phénols **43** et **47** se trouvent donc sur les motifs catéchol et pyrogallol respectivement, comme l'a montré Justino et *al.* (Figure 6).¹⁸⁴ Pour les dérivés du phénol ne possédant qu'un seul hydrogène celui-ci est le plus réactif. Ces hydrogènes les plus réactifs sont repérés en rouge sur la Figure 65.

I.5.3. Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph^\bullet dans différents solvants.

La constante de vitesse de transfert d'hydrogène de ces phénols a été déterminée par le test au dpph^\bullet dans des milieux variés pour mettre en évidence les mécanismes concurrents (Tableau 17). Les solvants choisis étaient le *m*-xylène (*m*-Xyl), le méthanol (MeOH) et un mélange méthanol/eau (MeOH/ H₂O). Ils permettent de couvrir une large gamme de polarité et donc de discuter l'importance relative des mécanismes : HAT (**H**ydrogen **A**tom **T**ransfer) et SPLET (**S**equential **P**roton **L**oss **E**lectron **T**ransfer) décrits en détails dans les paragraphes I.4.1.3 et I.4.1.4.^{72, 114, 115} Ces essais servent à mimer l'efficacité de ces phénols dans des matrices variables : de la simple fragrance généralement peu polaire et peu protique au parfum final constitué à plus de 80% d'éthanol et à plus de 20 % d'eau. Les constantes de vitesse ont été déterminées avec des quantités stœchiométriques de radical dpph^\bullet et de phénol ($C = 1,2 \times 10^{-4}$ M) par suivi à 515-520 nm. Pour la détermination de ces constantes de vitesse, nous ne considérons que les premières minutes voire les premières secondes de réaction, selon le solvant, correspondant au premier transfert d'hydrogène. Nous considérons que pendant ce temps relativement court, les produits d'oxydation des polyphénols dont la longueur maximale coïncide avec celle du dpph^\bullet (exemple de la quercétine, **43**) n'influence pas la cinétique d'oxydation.¹⁸⁵ La constante de vitesse apparente déterminée est obtenue à partir de la partie linéaire de la courbe de linéarisation obtenue en appliquant l'équation I.26. :

$$\frac{1}{(A-A_f)} - \frac{1}{A_0} = \frac{kt}{\varepsilon} \quad (\text{I.26})$$

Les constantes de vitesse reportées dans le Tableau suivant sont des moyennes de 3 valeurs expérimentales.

Tableau 17: Constantes de vitesse de transfert d'hydrogène au dpph^\bullet ($M^1.s^{-1} \pm 10\%$) pour les phénols **1**, **3**, **12**, **38-47** dans le *m*-xylène, le méthanol, le méthanol acidifié et le mélange méthanol/eau 80:20 et valeurs de pK_a et BDE répertoriées dans la littérature pour les phénols testés ou estimées par nos contributions de groupement. ($C = 1,2 \times 10^{-4} M$, à 515-520 nm et à 25°C).

	$k_{m\text{-Xyl}}^b$	$k_{\text{MeOH}}^b(\text{CH}_3\text{COOH})^c$	$k_{\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}}^b$	pK_a^a	BDE (kcal.mol ⁻¹)		Ref.
					Litt.	estimée	
12	<1	-	-	9,78	87,0		87, 186
1	2056	984 (755)	5262	11,9	78,2	74,0	108, 137
39	nd	3281 (332)	2538	9,21	81,2		71, 187
40	290	390 (82)	787	8,75	80,6	78,8	71, 188
3	432	-	-	14,6	81,9	78,0	189
41	352	1710 (137)	5208	9,72 ^d	81,9	76,3	112
42	350	2162 (382)	1273	8,69	81,9	75,5	112, 187
43	nd	2054 (146)	3596	6,44	82,1		190-194
44	nd	502 (249)	310	-	-		-
38	2054	7924 (467)	3815	8,94	77,1	75,0	195, 196
45	nd	2243 (474)	1748	8,70	80,0 83,1		112, 187
46	1526	38185 (479)	>50000	7,77	81,2 81,4	73,3	197, 198
47	2101	1652 (137)	7582	≤ 7,00	81,6	73,3	191, 192

^a valeur de pK_a pour la fonction phénolique la plus réactive. ^b constantes de vitesse en $M^1.s^{-1}$. ^c la constante de vitesse entre parenthèses correspond au méthanol acidifié avec 10 mM d'acide acétique. ^d valeur prédite par le logiciel ACS LAB. nd : non déterminé.

Les constantes de vitesse apparente de transfert d'hydrogène sont plus élevées dans le méthanol que dans le *m*-xylène. En revanche, l'effet de l'eau semble dépendre de la structure. La réactivité de ces phénols sera discutée séparément en fonction de chaque solvant. Pour l'acide sinapinique **39**, la quercétine **43**, l'acide rosmarinique **44** et l'acide gallique **45**, il ne nous a pas été possible de déterminer la constante de vitesse dans le toluène car un produit de dégradation absorbe à 515 nm et empêche le suivi précis de la disparition du radical dpph^\bullet . Par exemple, l'évolution de l'absorbance à 515 nm en présence de l'acide sinapinique **39** en quantité stœchiométrique atteint rapidement un palier dû à la formation d'un produit d'oxydation coloré. Dans une solution de *m*-xylène non dégazée, ce palier est suivi d'une augmentation de l'absorbance au bout de 150 secondes (Figure 66). De tels produits d'oxydation colorés pour l'acide sinapinique **39** ont déjà été observés par Cai et al.¹⁹⁹

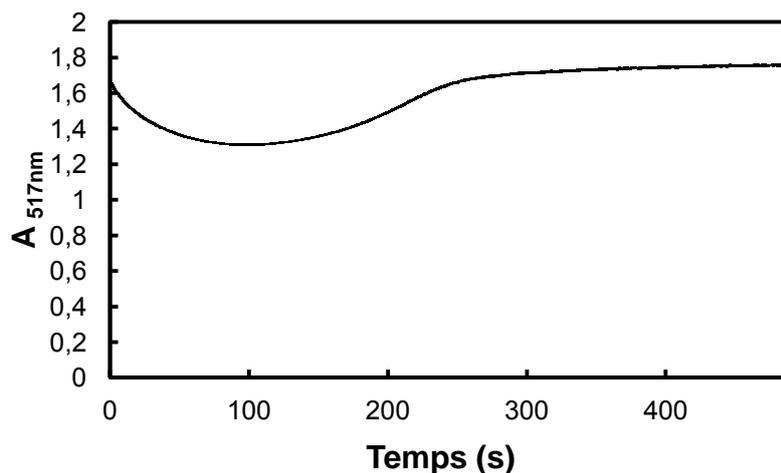


Figure 66: Evolution de l'absorbance à 517 nm du radical dpph^\bullet en présence d'acide sinapinique **39** dans le *m*-xylène non dégazé. ($C = 1,2 \times 10^{-4}$ M, à 515 nm et à 25 °C).

➤ **Efficacité des phénols naturels dans une matrice apolaire aprotique : mécanisme HAT prédominant**

A partir des valeurs de BDE répertoriées dans la littérature, des constantes de vitesse déterminées par le test au dpph^\bullet et de la corrélation définie au paragraphe I.4.1.3., il est possible de comparer l'activité antioxydante des phénols naturels aux antioxydants synthétiques classiques et aux phénols de la parfumerie (Figure 67) dans le cas d'une matrice apolaire aprotique comme le *m*-xylène.

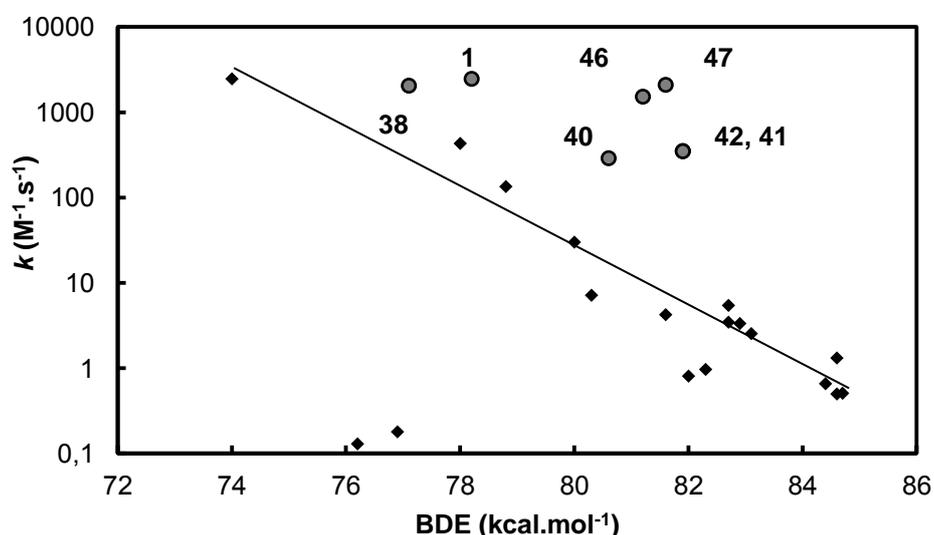


Figure 67: Logarithme de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet dans le *m*-xylène en fonction de la BDE calculée pour les phénols odorants et antioxydants classiques (losanges noirs) et les phénols testés en fonction de la BDE de la littérature (cercles gris).

Les constantes de vitesse apparentes des phénols naturels sont très mal corrélées aux valeurs de BDE de la littérature. De plus, nous pouvons constater que les BDE au sein d'une même famille ne sont pas cohérentes car les dérivés substitués en *para*- par un groupement alkyle ne possèdent pas toujours une BDE plus faible que le phénol de référence (catéchol **3** et

pyrogallol **38**). Ces BDE sont tirées de différents travaux, n'utilisant pas tous la même méthode de détermination. Par conséquent, nous avons choisi d'estimer ces BDE à partir des règles de contributions que nous avons déterminées au paragraphe I.3.2. et à partir des valeurs de BDE du catéchol et du pyrogallol déterminées dans l'heptane selon la méthode DFT B3LYP 6-311 G ++ (2d,2p).

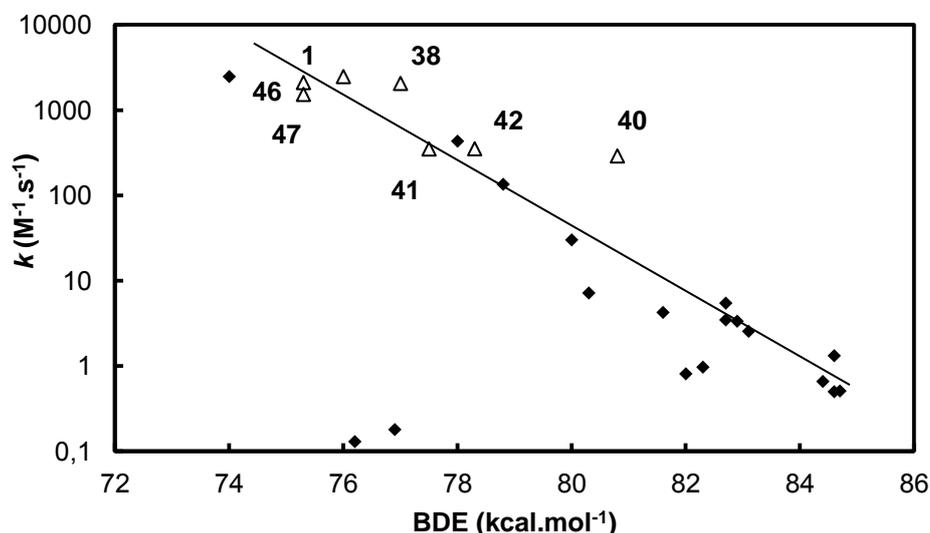


Figure 68: Logarithme de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène du phénol au radical $dpph^{\bullet}$ dans le *m*-xylène en fonction de la BDE calculée pour les phénols odorants et antioxydants classiques (losanges noirs) et les phénols testés (triangles blancs) en fonction de la BDE estimées par les règles de contributions.

La Figure 68 montre que pour les phénols naturels, les constantes de vitesse apparentes sont globalement corrélées à la valeur de la BDE estimée ($R^2 = 0.97$). Cette corrélation confirme que le mécanisme gouvernant la réactivité des phénols dans ce type de solvant est radicalaire (HAT).⁷¹ Les phénols naturels semblent présenter des propriétés antioxydantes intéressantes car ils ont une réactivité supérieure à celle du BHA **5** ($78,8 kcal.mol^{-1}$, $132M^{-1}.s^{-1}$) et parfois proche de celle de l' α -tocophérol **1** ($74,0 kcal.mol^{-1}$, $2470 M^{-1}.s^{-1}$).

Les phénols naturels tri-hydroxylés (**38**, **46** et **47**) possèdent une constante de vitesse apparente de transfert d'hydrogène plus élevée que les di-substitués (**41** et **42**) et que le mono-substitués **40** par un ou des groupements hydroxy. La capacité à transférer un atome d'hydrogène pour les dérivés du pyrogallol (**38**, **46** et **47**) est équivalente à celle de l' α -tocophérol **1**. Cet ordre de réactivité souligne l'effet important d'une substitution par un groupement hydroxy en position *-ortho* sur la cinétique de la réaction de transfert d'hydrogène.¹⁵⁵

Le pyrogallol **38** et la myricétine **47** possèdent des constantes de vitesse apparentes très proches (2054 et $2162 M^{-1}.s^{-1}$), tout comme l'acide caféique **42** et l'hydroxytyrosol **41** (350 et $352 M^{-1}.s^{-1}$) qui ont des réactivités du même ordre de grandeur que celle du catéchol **3** ($430 M^{-1}.s^{-1}$). Le substituant en *-para* n'a peu voire pas d'influence, probablement due à la forte stabilisation du radical par le ou les groupements hydroxy en position *-ortho* ($-6,1 kcal.mol^{-1}$ pour la contribution du groupement hydroxy pour les dérivés du catéchol ou du

pyrogallol vs $-1,5$ to $-4,6$ kcal.mol⁻¹ pour la contribution en position *-para* d'un groupement alkyle conjugué ou pas).

Il n'existe que très peu de données dans la littérature sur les constantes cinétiques de transfert d'hydrogène des phénols naturels dans un solvant non alcoolique qui nous permettraient de comparer la réactivité de ces différentes molécules. Cependant, Tikhonov et *al.* ont déterminé les constantes de vitesse d'inhibition pour divers polyphénols lors de l'oxydation du styrène dans l'acétonitrile.²⁰⁰ Ils ont trouvé que le pyrogallol **38** et la myricétine **47** sont les plus efficaces avec des constantes de vitesse de $2,7$ et $2,8 \times 10^6$ M⁻¹.s⁻¹. La quercétine **43**, l'acide caféique **42** et l'acide gallique **45** réagissent plus lentement avec des constantes de vitesse respectives de $1,9$, $1,5$ et $1,2 \times 10^6$ M⁻¹.s⁻¹. Le catéchol, quant à lui, réagit avec une constante de vitesse de $1,0 \times 10^6$ M⁻¹.s⁻¹. Bien que les conditions et la méthode de mesure soient très différentes, ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés par le test au dpph[•] et confortent ainsi notre ordre de réactivité dans une matrice polaire aprotique.

➤ Efficacité des phénols naturels dans un solvant polaire protique : mécanismes SPLET et HAT

Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène ont également été déterminées dans un solvant polaire protique : le méthanol (MeOH), dans lequel le mécanisme **SPLET** est généralement prédominant.^{72, 114, 115} Il est difficile de confronter les résultats trouvés dans le méthanol avec les données de la littérature car les constantes de vitesse dans les solvants alcooliques sont très impactées par la présence d'impuretés basiques ou acides dans le milieu.^{127, 141} Foti et *al.* rapportent à ce sujet, que la constante de vitesse de la quercétine **43** dans le méthanol varie de 264 à 6433 M⁻¹.s⁻¹ selon les travaux et les traitements cinétiques.¹⁸⁵ Si l'on compare les constantes de vitesse apparentes dans le méthanol à celles mesurées dans le *m*-xylène (Figure 69), seuls l' α -tocophérol **1** et la myricétine **47** ont une activité légèrement plus faible dans le solvant alcoolique. Cette diminution de la réactivité pour l' α -tocophérol est expliquée par sa valeur de pK_a élevée (11,9) qui ne facilite pas le mécanisme **SPLET**.^{72, 114, 115}

Pour les phénols **38**, **41** et **42**, l'effet du méthanol est comparable : la constante de vitesse est multipliée par un facteur de 3 à 6 alors que dans le cas du gallate de propyle **46**, le facteur multiplicatif est de 47. Cette différence de comportement s'explique par la valeur de pK_a du gallate de propyle très faible (7,77) qui favorise davantage la déprotonation. Dans ces conditions où le mécanisme **SPLET** est exalté, les phénols naturels à l'exception du sésamol **40** présente une réactivité supérieure à celle de l' α -tocophérol **1**. Dans le cas de la myricétine **47**, la faible valeur du pK_a ne permet pas d'expliquer l'absence de l'effet exaltant dans le méthanol.

La constante de vitesse apparente déterminée lors de la ou les première(s) seconde(s) effectuée en suivant l'absorbance du dpph[•] en même quantité que le phénol correspond au mécanisme SPLET car Foti et *al.* indiquent qu'en présence d'un large excès de quercétine **43** ([dpph[•]] = $3,2 \times 10^{-5}$ M, [**43**] = $5,0 \times 10^{-4}$ M), le temps nécessaire à cette réaction est estimé à 100 ms.¹⁸⁵ Dans nos conditions, ce temps est supérieur et nous supposons qu'il est de l'ordre de la seconde (0,5 à 3 s).

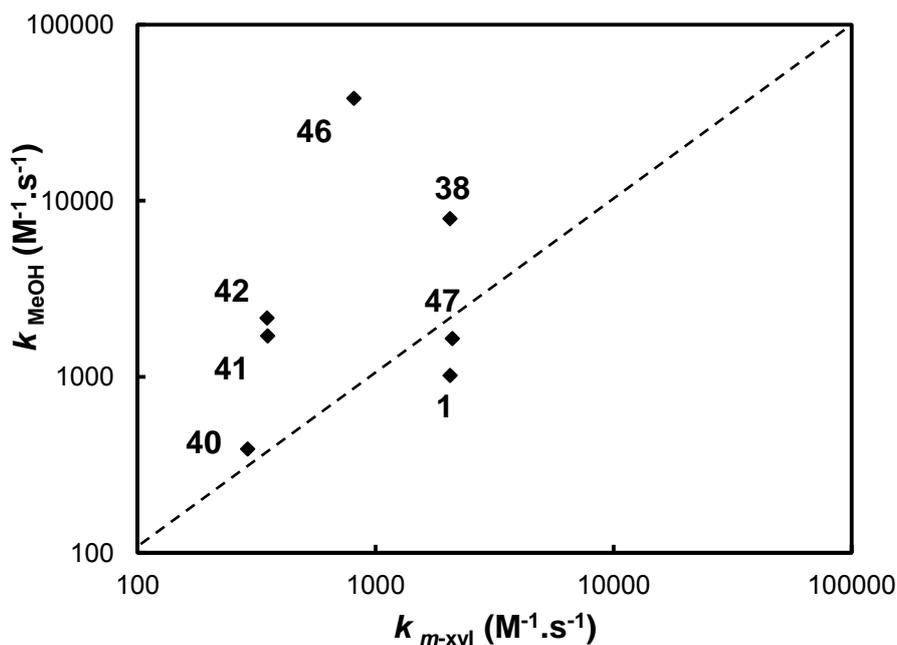


Figure 69: Comparaison des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène des phénols au radical $dpph^\bullet$ dans le *m*-xylène et le méthanol pour les phénols naturels **40**, **41**, **42**, **47**, **1**, le pyrogallol **38** et le gallate de propyle **46**. Les points situés à proximité de la diagonale correspondent aux phénols peu sensibles à la polarité du solvant et ceux au dessus sont les phénols dont la réactivité est exaltée dans le méthanol.

Il est toutefois à noter que dans le cas des polyphénols, comme la quercétine **43** par exemple, l'hydrogène impliqué lors des deux mécanismes est différent (Figure suivante) car les hydrogènes phénoliques ayant la valeur de BDE et de pKa la plus basse sont différents.¹⁸³

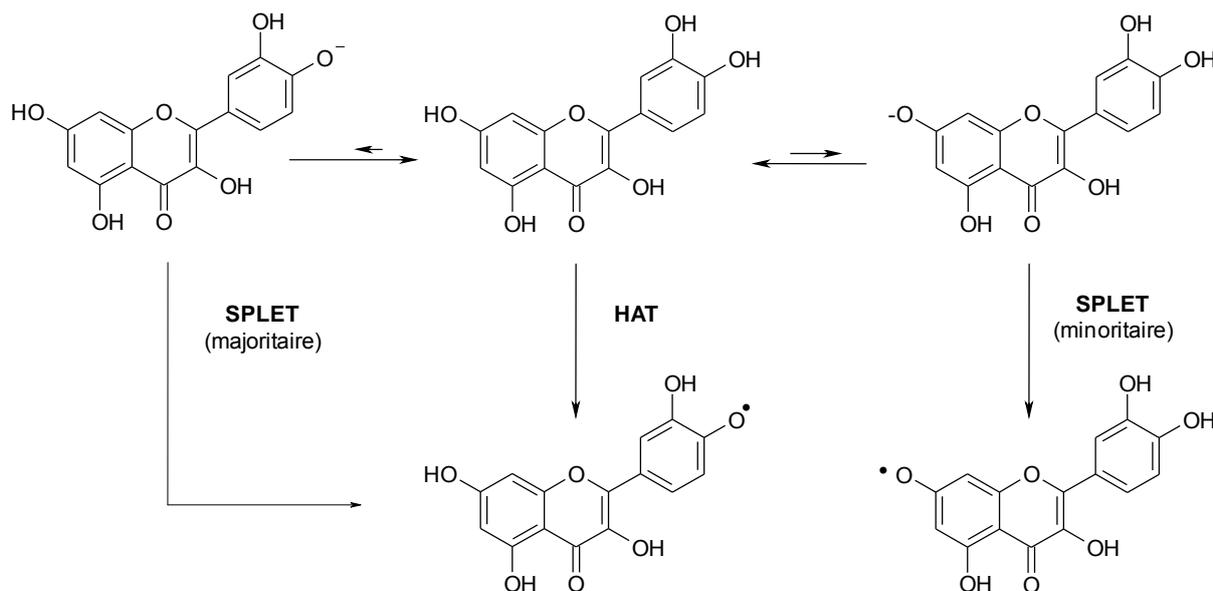


Figure 70: Mécanisme possible de la quercétine **43** lors de la réaction avec le $dpph^\bullet$ selon la polarité du solvant.¹⁸³

➤ **Efficacité des phénols naturels dans un solvant polaire protique acidifié: mécanisme HAT stabilisé**

Pour mettre en évidence le mécanisme **SPLET** et discuter de l'effet de l'alcool sur le mécanisme radicalaire **HAT**, les constantes de vitesse ont été déterminées dans le méthanol en présence d'acide acétique (10 mM) qui neutralise le mécanisme **SPLET**.¹³⁷ La Figure ci-dessous représente les constantes de vitesse apparentes dans le méthanol acidifié en fonction de celles dans le méthanol.

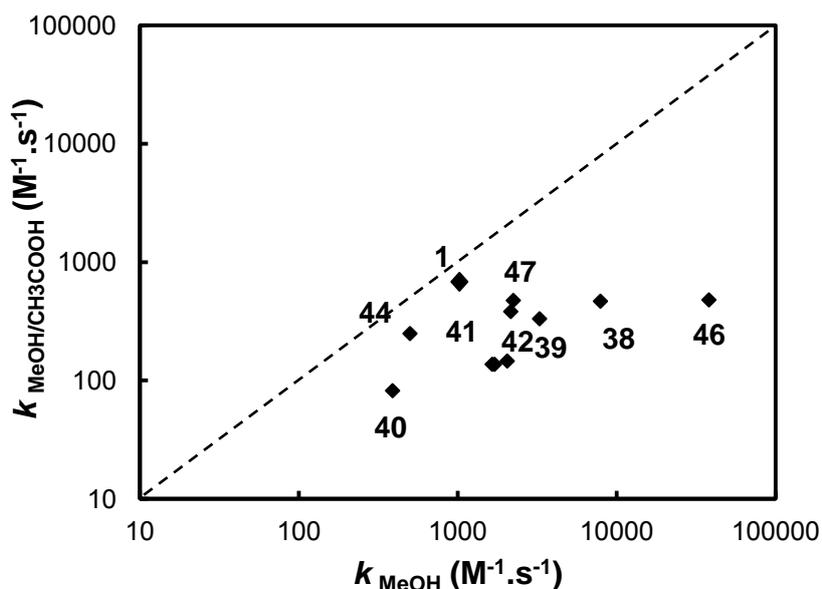


Figure 71: Comparaison des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène dans le méthanol et le méthanol acidifié pour les phénols **1, 38-42, 44, 46, 47**. Les points éloignés de la diagonale correspondent aux phénols très sensibles à l'ajout d'acide dans le méthanol.

Tous les phénols possèdent une réactivité plus faible en présence d'acide acétique, ce qui signifie qu'ils réagissent tous peu ou prou par le mécanisme **SPLET** (Figure 71). Dans le méthanol acidifié, les phénols réagissent par un mécanisme radicalaire mais une stabilisation de l'hydrogène phénolique par le solvant diminue la réactivité de ces phénols par rapport à celle dans le *m*-xylène (Figure 72). On parle de l'effet cinétique du solvant (**Kinetics Solvent Effect**) directement relié à la fonction donneur d'hydrogène du phénol, définie par le coefficient d'Abraham α .^{73, 135, 136, 138}

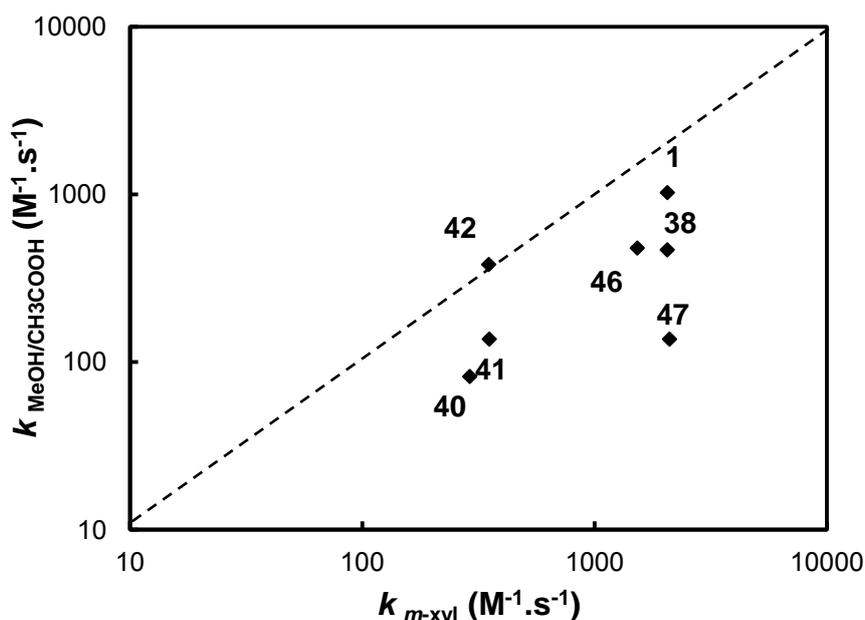


Figure 72: Comparaison des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène au radical $dpph^\bullet$ dans le *m*-xylène et le méthanol acidifié pour les phénols **1**, **38**, **40**, **41**, **42**, **46**, **47**. Les points éloignés de la diagonale correspondent aux phénols stabilisés par les alcools lors du mécanisme HAT.

Cet effet stabilisant du solvant semble plus important pour les dérivés du pyrogallol (Figure 72, **38** et **47**). La présence de liaisons intermoléculaires entre le solvant et les hydrogènes phénoliques semble empêcher la formation de la ou des liaison(s) intramoléculaire(s) entre le radical phénolique et le(s) résidu(s) hydroxy en position *-ortho*, diminuant ainsi la réactivité de ces composés (Figure 73). Cet effet est conforté par un coefficient α d'Abraham élevé de 0,73 pour le catéchol.¹⁵⁵ De plus, Barclay et *al.* ont également observé que les dérivés du catéchol présentent une activité envers le radical $dpph^\bullet$ beaucoup plus faible dans un solvant alcoolique que dans un alcane.¹⁵⁹ La réactivité du *di-tert*-butylcatéchol est dix fois plus faible dans le *tert*-butyl alcool que dans l'hexane.

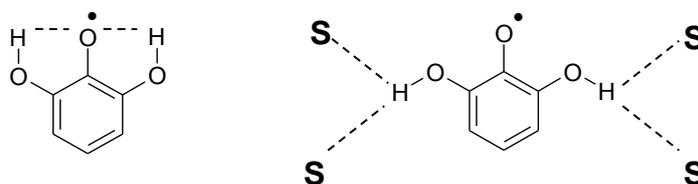


Figure 73: Stabilisation intra- et intermoléculaire supposée avec le solvant des hydrogènes du radical du pyrogallol **38** dans un solvant non accepteur et accepteur d'hydrogène.

Le sésamol **40** est également très stabilisé par le solvant, probablement dû à l'effet du solvant sur le groupement méthoxy en position *-para* ($\alpha = 0,57$ pour le 4-méthoxyphénol). L' α -tocophérol, quant à lui, est faiblement stabilisé car il possède une valeur faible α de 0,37.¹⁵⁵ Dans le méthanol acidifié (Figure 71), à l'exception de la myricétine **47**, les dérivés du pyrogallol **10**, **11** et **12** possèdent des constantes de vitesse similaires (467 , 474 , $479 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement) ainsi que les dérivés du catéchol **41**, **42** et **44** (210 , 382 et $249 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement) : une nouvelle fois, nous constatons que le substituant en position *-para* a un

effet négligeable comparé à celui du groupement hydroxy en position *-ortho* dans le cas où le mécanisme **HAT** opère. La présence du deuxième résidu du catéchol de l'acide rosmarinique n'augmente pas la cinétique de transfert d'hydrogène : cette observation est conforme à celle de Nenadis *et al.*²⁰¹ Les phénols tri-hydroxylés réagissent légèrement plus rapidement que les di-hydroxylés.

➤ **Efficacité des phénols naturels dans un solvant polaire protique en présence d'eau: exaltation du mécanisme SPLET**

En parfumerie fine, le solvant de dilution constitué d'un mélange éthanol/eau à 80/20 est extrêmement polaire. Dans le but de connaître la réactivité de ces phénols en présence d'eau, les constantes de vitesse ont été déterminées dans un milieu constitué de méthanol avec seulement 20 % d'eau distillée pour assurer une solubilité suffisante des phénols. Ainsi, il est possible de comparer les valeurs à celles obtenues dans le méthanol et discuter de l'effet de l'eau. Dans ces conditions, le mécanisme **SPLET** dépendant de la constante diélectrique du milieu doit être prépondérant pour tous les phénols. La Figure ci-dessous compare les constantes de vitesse apparentes déterminées dans le méthanol et le mélange méthanol/eau à 80/20. Les constantes de vitesse sont une nouvelle fois déterminées en ajoutant des concentrations en radical dpph^\bullet et de phénols identiques et nous déterminons la cinétique sur la partie linéaire de l'inverse de l'absorbance en fonction du temps, un temps de 100 ms à 5 s environ.

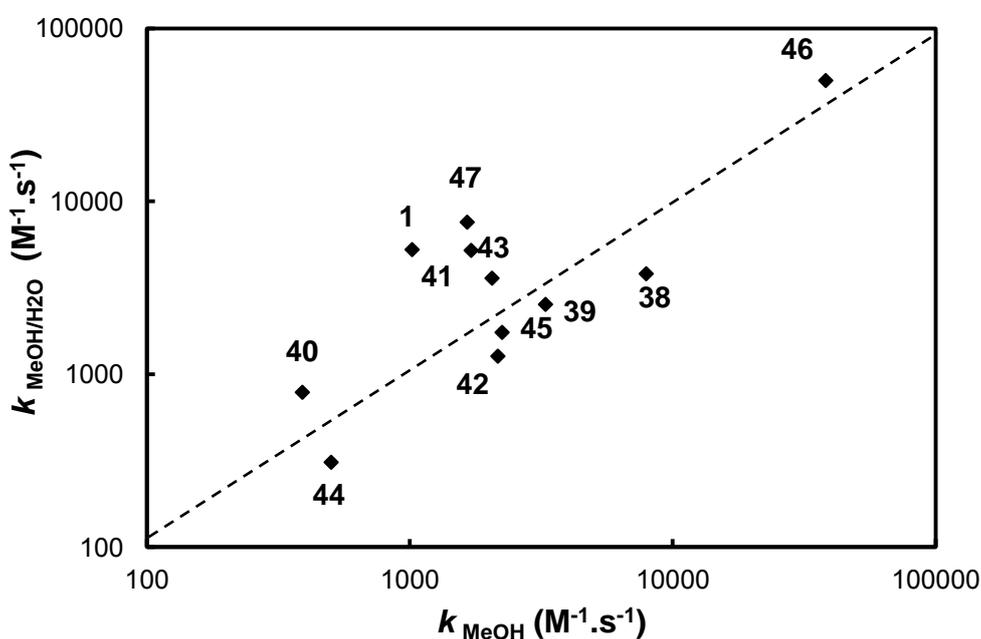


Figure 74: Comparaison des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène au radical dpph^\bullet dans le méthanol et le mélange méthanol/eau 80/20 pour les phénols **1**, **38-47**. Les points proches de la diagonale sont les phénols peu sensibles à l'ajout d'eau et ceux au dessus ont une réactivité exaltée en présence d'eau.

L'addition d'eau augmente la réactivité de l' α -tocophérol **1**, du sésamol **40**, de l'hydroxytyrosol **41**, de la quercétine **43**, du gallate de propyle **46** et de la myricétine **47**. En

revanche, elle diminue légèrement la réactivité de l'acide sinapinique **39**, l'acide caféique **42**, l'acide rosmarinique **44**, le pyrogallol **38** et l'acide gallique **45**. Contrairement à ce que nous nous attendions, l'eau a donc pour effet de diminuer le mécanisme **SPLET** dans certains cas (Figure 74).

L'effet de l'eau est plus important pour l' α -tocophérol **1** et la myricétine **47**, pour lesquels le mécanisme **SPLET** intervient peu ou prou dans le méthanol. La présence d'eau a donc permis la déprotonation du phénol et l'apparition du mécanisme **SPLET**.¹⁸⁵ Cette exaltation de l'efficacité de l' α -tocophérol **1** dans l'eau a également été observée pour la réaction avec des radicaux ROO \cdot par Valgimigli et *al.*¹²⁹ En effet, la constante de vitesse de l' α -tocophérol est multipliée par un facteur 10 lorsque l'éthanol est substitué par de l'eau. Le sésamol **40**, l'hydroxytyrosol **41**, la quercétine **43**, et le gallate de propyle **46** présentent une activité exaltée de la même façon. Cette modification de l'activité peut être d'une part due à la modification du pH induite par l'ajout d'eau et d'autre part, à l'augmentation de la constante diélectrique du milieu puisque Chen et *al.* ont noté une augmentation de la constante de vitesse du catéchol avec le radical dpph \cdot lors de la substitution du méthanol par de l'eau à pH constant ($k_{\text{MeOH}} = 8.5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $k_{\text{H}_2\text{O}} = 710 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à pH = 6).¹⁵⁰

En revanche, tous les phénols portant une fonction acide à savoir l'acide sinapinique **39**, l'acide caféique **42**, l'acide rosmarinique **44** et l'acide gallique **45** présentent une activité plus faible en présence d'eau. Ceci s'explique par la dissociation de la fonction carboxylique qui défavorise la déprotonation du phénol. En effet, Foti et *al.* ont remarqué que l'acide sinapinique **39** et caféique **42** possèdent des constantes de vitesse plus faibles dans le méthanol que dans l'éthanol alors que la constante diélectrique de ces solvants doit favoriser un résultat inverse.¹²⁷ Ils ont également observé que les constantes de vitesse des esters correspondants sont de 5 à 10 fois plus réactifs dans les mêmes conditions. Ces résultats les ont conduits à exprimer la constante de vitesse observée par le test au dpph \cdot (k_{dpph}) en fonction des constantes de vitesse et d'équilibre définies comme ci-dessous (Eqs I.36-39) :



$$k_{\text{dpph}} = k_{\text{SPLET}} \frac{K_{\text{OH}}}{\sqrt{K_{\text{COOH}}}} [\text{ArOH}]_0^{-0.5} \quad (\text{I.39})$$

La présence d'un groupement carboxylique sur le phénol défavorise le mécanisme **SPLET** et réduit ainsi la réactivité de ces composés en présence d'eau. Le pyrogallol **38** montre quant à lui, une activité anormalement plus faible dans le mélange méthanol/eau. Cette observation ne peut s'expliquer par la présence d'une fonction acide.

I.5.4. Interprétation de la réactivité des phénols naturels et de l'effet de solvant

La détermination de la constante de transfert d'hydrogène des phénols naturels **1**, **38-47** par le test au dpph \cdot dans différentes conditions montre les effets importants de la structure et du solvant sur leur réactivité. Ces effets sont résumés dans le Tableau 18.

Tableau 18: Résumé des effets des principaux substituants des phénols naturels dans les différentes matrices.

Matrice	Mécanisme	Effet des substituants			
		-OH (<i>o</i>) ^a	-R (<i>p</i>) ^a	-CH=CH-R (<i>p</i>) ^a	-COOH
apolaire aprotique	HAT	+++	+	++	+
↗HBA ^b	HAT stabilisé	++	+	+	+
↗polarité	SPLET	+++	+	+	-
↗↗polarité avec H ₂ O	SPLET ↗	+++	+	+	--

^a : indique la position du substituant

^b : signifie la capacité à être accepteur d'hydrogène (Hydrogen Bond Acceptor)

Dans le cas d'une matrice apolaire aprotique, les dérivés du pyrogallol **38**, **46** et **47** sont capables de transférer un hydrogène au radical aussi vite que l' α -tocophérol de référence **1**. En revanche, dans une matrice accepteur d'hydrogène, leur réactivité diminue davantage due à leur plus grande capacité donneur d'hydrogène. En outre, dans une matrice polaire, le mécanisme **SPLET** devient prédominant et les phénols naturels ayant une valeur de pK_a de l'hydrogène phénolique faible réagissent rapidement. Amorati et *al.* ont d'ailleurs noté que l'acide caféique possède une activité exaltée envers les radicaux peroxydes ROO[•] lorsque le pH devient basique, c'est-à-dire lorsque la quantité de phénates augmente dans le milieu.²⁰² Toutefois, l'effet de l'eau exalte cette réactivité pour la plupart des phénols sauf pour les phénols porteur d'une fonction acide, qui en se dissociant déplace l'équilibre en faveur du phénol et diminue le mécanisme **SPLET**. Il est donc important de prendre en considération la réactivité élevée de ces phénols naturels dans les différentes matrices et de la maîtriser car ces phénols présentent parfois l'inconvénient de conduire à des produits d'oxydation colorés, indésirés dans une application de parfumerie fine.

I.5.5. Conclusions

Nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydante de phénols naturels. A partir de la littérature et des effets de substituant discutés au I.3.2., 9 phénols naturels ainsi que deux dérivés de l'acide gallique, à savoir le pyrogallol et le gallate de propyle, nous ont semblé prometteurs en tant qu'antioxydant. Les constantes de vitesse apparente de transfert d'hydrogène ont été déterminées par le test au DPPH[•] dans plusieurs solvants couvrant une large gamme de polarité afin de discuter des différents mécanismes concurrents.

Les **phénols naturels ayant un motif pyrogallol** réagissent très rapidement par le **mécanisme radicalaire HAT** dans les **matrices apolaires**. Leur réactivité peut atteindre celle de l' α -tocophérol **1**. Les phénols avec un **motif du catéchol** réagissent légèrement moins vite. Ces résultats cinétiques ont été rationalisés par les valeurs de BDE de l'hydrogène phénolique. L'effet du solvant est important sur ces composés : leur efficacité est fortement diminuée (la constante de vitesse est diminuée entre 2 à 5 fois) lorsqu'ils sont introduits dans des matrices apolaires, capables de créer des liaisons hydrogène. En outre, dans les alcools, les phénols étudiés relativement acides ont une réactivité exaltée. Contrairement à ce qui était attendu pour l'ajout d'eau, c'est-à-dire une augmentation du mécanisme SPLET, certains

phénols possédant un groupement carboxylique réagissent plus lentement. La dissociation de la fonction carboxylique déplace l'équilibre phénolique et diminue le mécanisme SPLET.

En conclusion, certains phénols testés tels que le pyrogallol **38** ou le gallate de propyle **46** semblent être des antioxydants aussi efficaces que l' α -tocophérol **1** dans les matrices apolaires aprotiques. Ces propriétés sont très intéressantes mais la solubilité de ces phénols dans les fragrances semble limitée et les produits d'oxydation issus de ces phénols, généralement, des *o*-quinones peuvent poser des problèmes de coloration pour une utilisation en parfumerie. Toutefois, cette étude a mis en avant l'efficacité du gallate de propyle qui est un additif autorisé dans le domaine de la cosmétique.

I.6. Protection des aldéhydes contre la dégradation oxydante par les phénols

Afin de conforter les propriétés antioxydantes des phénols (antioxydants classiques, fragrances, naturels...) les plus prometteurs, nous avons déterminé leur efficacité lors de l'autoxydation du décanal (2 M dans l'octane, 5 mL, sous 400 kPa à 80) à l'aide du PetroOxy. L'équipement et les raisons du choix de ce substrat ont déjà été présenté au paragraphe I.4.3.1.

I.6.1. Sélection des phénols

Les phénols sélectionnés sont les antioxydants classiques : l' α -tocophérol **1**, le BHT **2**, le BHA **5** et le TBHQ **48** car il s'agit d'un antioxydant très utilisé en parfumerie.¹⁰⁵ Parmi les phénols de la parfumerie, le 2,4-diméthylphénol **11** et l'isoeugénol **8** ont été testés. Parmi les phénols issus de produits naturels, nous avons préféré choisir deux phénols synthétiques, utilisés en tant que modèles, le gallate de propyle **46** et le catéchol **3**, pour éviter les problèmes de solubilité et simplifier la discussion. A ces phénols, nous avons ajouté le sésamol **40** car ce dernier nous semble intéressant de par ces propriétés antioxydantes déterminées, sa bonne solubilité dans le substrat et sa structure chimique peu propice à la formation de produits très colorés (Figure 75). Ces phénols seront ajoutés en quantités variables (0,4 à 5 μ moles dans 5 mL soit de 0,08 à 1 mM) pour observer la différence de réactivité liée à l'augmentation de la concentration.

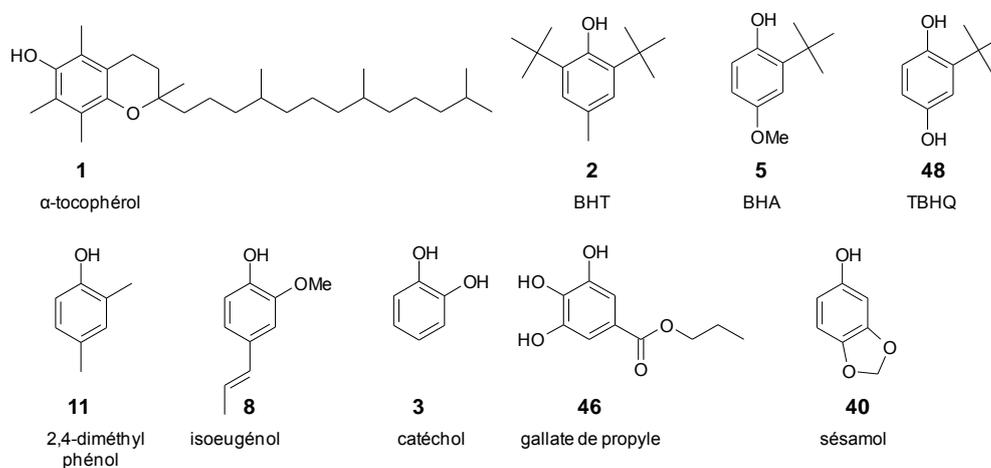


Figure 75: Phénols testés lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa.

I.6.2. Discussion du pouvoir antioxydants de 9 phénols

Pour discuter de l'efficacité des phénols, nous nous sommes intéressés à deux paramètres : la **vitesse d'oxydation** en présence de 0,08, 0,2 et 0,4 mM d'antioxydants dans 5 mL de décanal 2M dans l'octane et la **période d'induction** observée en fonction de la concentration d'antioxydants ajoutée. Ces deux paramètres sont présentés sur la Figure 76 pour l' α -tocophérol.

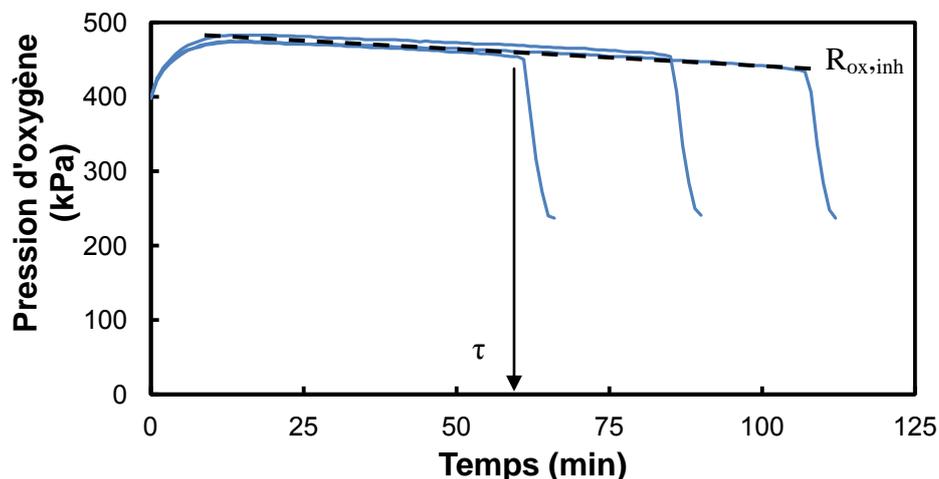


Figure 76: Suivi de la pression lors de l'oxydation de 5 mL de décanal à 2 M dans l'octane sous 400 kPa et à 80 °C en présence de 0,08, 0,2 et 0,4 mM d' α -tocophérol et détermination de la période d'induction et de la vitesse d'oxydation.

Le BHT **2**, le catéchol **3**, l'isoeugénol **8**, le 2,4-diméthylphénol **11** et le gallate de propyle **46** ne présentent pas de période d'induction précise car la pression diminue très rapidement en présence de ces composés (de 8 à 40 kPa.min⁻¹) et, contrairement aux autres antioxydants, les vitesses d'oxydation sont différentes selon la concentration d'antioxydants ajoutés. Ces phénols jouent davantage un rôle de retardateur plutôt que d'inhibiteur et ces cas seront donc traités par la suite.

Pour l' α -tocophérol **1**, le BHA **5**, le TBHQ **40** et le sésamol **48**, la vitesse d'oxydation du décanal peut être considérée comme indépendante de la concentration en antioxydant ajoutée et pour chaque concentration étudiée, une période d'induction est clairement définie. Ainsi, pour ces phénols, le tracé de la période d'induction en fonction de la concentration d'antioxydant permet d'obtenir, ce que nous appellerons le facteur d'inhibition, c'est-à-dire, le nombre de minutes pendant lesquelles l'oxydation est inhibée par mM d'antioxydant. Ce facteur peut être facilement exprimé en masse d'antioxydant ajouté. En effet, cette donnée est pertinente en parfumerie car les quantités sont souvent discutées de manière massique. Les périodes d'induction de chaque composé sont représentées en fonction de la concentration (en mM) d'antioxydant (Figure 77) ajouté dans 5 mL de décanal à une concentration de 2M dans l'octane à 80°C. Le facteur d'inhibition est le coefficient directeur de cette droite. Par exemple, l'oxydation du décanal est inhibée pendant 39 minutes par μ mol d' α -tocophérol ajoutée, soit 196,6 min/mM soit 90 min/mg.

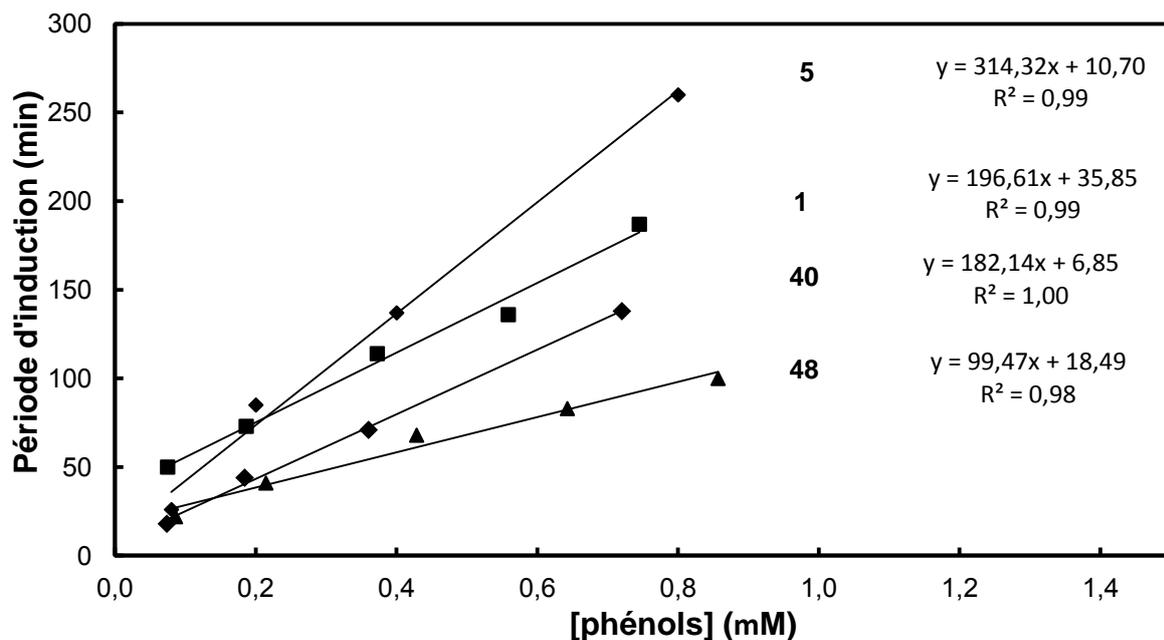


Figure 77: Représentation de la période d'induction en fonction de la concentration en antioxydants pour les phénols 1, 5, 40, 48 ajoutés au décanal à 2 M lors de son oxydation à 80 °C sous 400 kPa.

Ces coefficients ainsi que les vitesses d'oxydation en présence des antioxydants sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19: Facteur d'inhibition des différents antioxydants potentiels pour la protection du décanal.

antioxydant	facteur d'inhibition			Vitesse d'oxydation ^a (kPa.min ⁻¹)
	(min/μmol)	(min/mM)	(min/mg)	
1	39,3	196,6	89,5	0,5
2	nd	Nd	nd	8,3
3-46	nd	Nd	nd	> 40
5	62,9	314,3	349	1,4
8	nd	nd	nd	40,1
11	nd	nd	nd	12,5
40	36,4	182,2	263	2,2
48	19,9	99,5	120	0,7

^a: vitesse d'oxydation déterminée en présence de 1,0 μmole soit 0,2 mM d'antioxydant

L' α -tocophérol **1** présente la particularité d'être très réactif à faible concentration : une concentration de 0,08 mM inhibe l'oxydation du décanal pendant 60 min (Figure 76). L' α -tocophérol **1** inhibe le plus efficacement l'oxydation du décanal (0,5 kPa.min⁻¹, Tableau 19) mais il n'est pas le phénol qui l'inhibe le plus longtemps (196,6 min/mM). En effet, le BHA **2** l'inhibe à une vitesse de 1,4 kPa.min⁻¹ à raison de 314,3 min/mM. Cette différence de comportement s'explique par le fait que l' α -tocophérol transfère plus rapidement son hydrogène aux radicaux présents dans le milieu car sa BDE est plus faible (74,0 vs 78,8

kcal.mol⁻¹ pour **1** et **5** calculées dans l'heptane) mais une période d'induction plus longue est attendue pour le BHA à même concentration, si l'on considère que ces deux phénols transfèrent chacun 2 hydrogènes.

Le TBHQ **48** présente une vitesse d'oxydation légèrement plus élevée que l' α -tocophérol **1** (0,7 kPa.min⁻¹) mais inhibe l'oxydation moins longtemps (99,5 min/mM). Cette observation est contradictoire avec le comportement du BHA **5** et peut s'expliquer par la réaction du radical formé par le TBHQ avec l'oxygène comme le suggère Valgimigli et al. (Figure 78).²⁰³

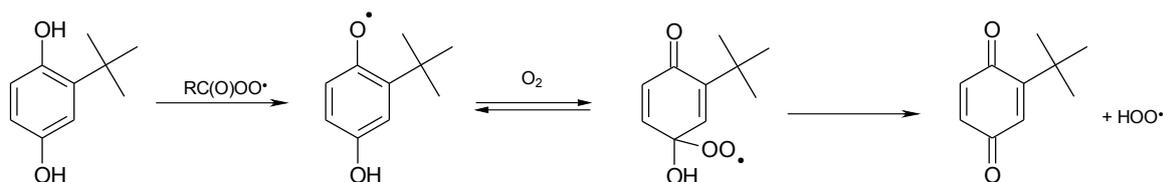


Figure 78: Réaction du radical du TBHQ **48** avec l'oxygène moléculaire.²⁰³

En effet, les auteurs postulent que les dérivés de l'hydroquinone après avoir transféré un hydrogène au radicaux peroxydes formés lors de l'oxydation du styrène dans le chlorobenzène, peuvent additionner une molécule d'oxygène et générer un radical hydroperoxyde, qui initiera par la suite un nouveau processus d'oxydation (Figure 78). Lorsque cette réaction se produit, le nombre stœchiométrique tend vers 0 et le phénol joue un rôle pro-oxydant ($\sigma = 0,3$).²⁰³ Ces mêmes auteurs ont également constaté que l'ajout d'un solvant accepteur d'hydrogène, tel que l'acétonitrile permet d'augmenter le nombre stœchiométrique dans les mêmes conditions ($\sigma_{\max} = 1,6$) et les dérivés de l'hydroquinone deviennent ainsi des antioxydants efficaces. La liaison hydrogène formée avec le solvant défavorise l'addition de l'oxygène. Ainsi, lors de l'oxydation du décanal, le substrat lui-même permet de stabiliser partiellement l'hydrogène phénolique et défavorise cette réaction « pro-oxydante ». Si l'on compare les facteurs d'inhibition de l' α -tocophérol **1** et du TBHQ **48** (99,5 vs 196,3 min/mM), pour lesquels les vitesses d'oxydation sont proches, il semble que 50 % du TBHQ réagisse avec l'oxygène. Le sésamol **40** présente des propriétés antioxydantes modérées : la pression diminue à hauteur de 2,2 kPa.min⁻¹ à raison de 182 min/mM. Cette efficacité modérée est cohérente avec les résultats du test au DPPH•.

Pour les autres phénols (**2**, **3**, **8**, **11**, **46**), les périodes d'induction n'étant pas précises, nous nous intéressons au temps nécessaire pour consommer 50 % de la quantité d'oxygène initiale en fonction de la concentration en antioxydants (Figure 80). Plus ce temps est long, meilleur est l'effet retardateur du phénol.

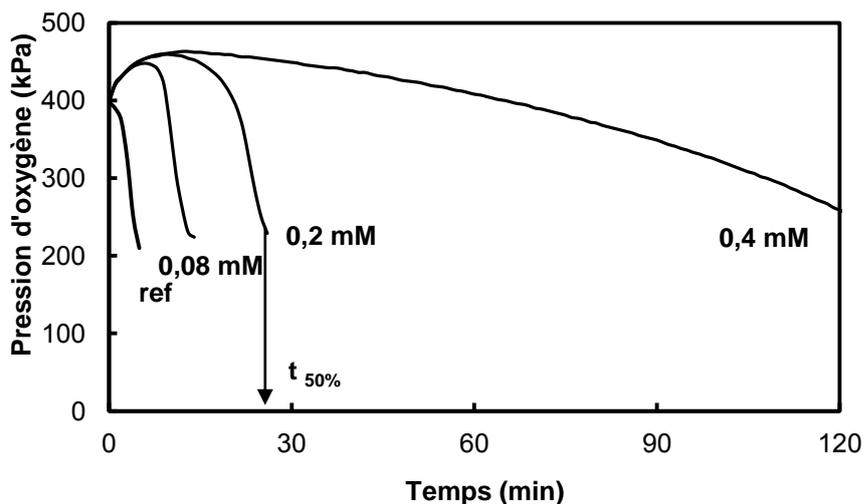


Figure 79: Suivi de la pression lors de l'oxydation de 5 mL de décanal à 2 M dans l'octane sous 400 kPa et à 80 °C en présence de 0,08, 0,2 et 0,4 mM de BHT.

Ce temps est reporté pour chaque phénol (**2**, **3**, **8**, **11**, **46**), en fonction de la concentration (Figure 80).

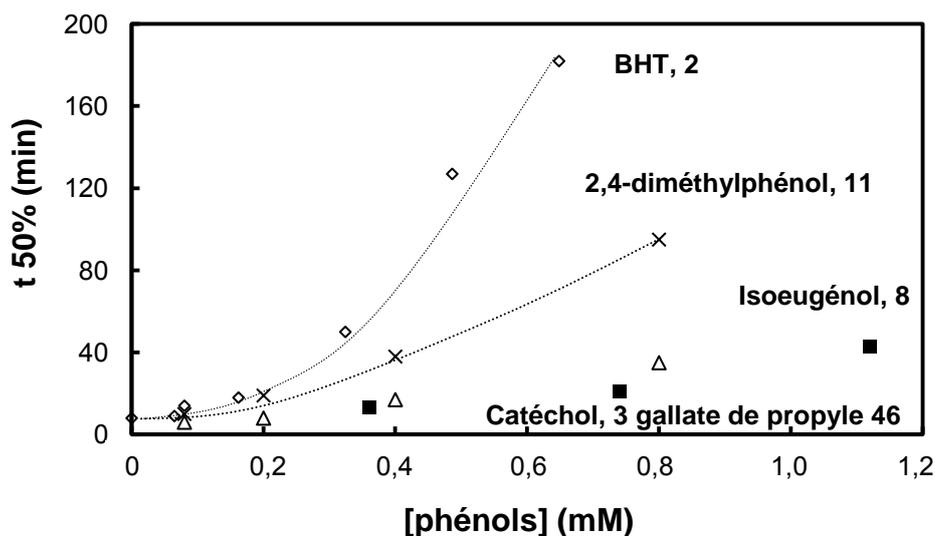


Figure 80: Evolution du temps correspondant à 50% de l'oxydation du décanal sous 400 kPa à 80 °C en fonction de la concentration en BHT **2** (◇), en isoeugénol **8** (■), en 2,4-diméthylphénol **11** (×) et en gallate de propyle **46** ou catéchol **3** (Δ) introduit dans le milieu (5 mL de décanal à 2 M).

Nous constatons que ce temps ne semble pas proportionnel à la quantité d'antioxydant pour le BHT **2** et le 2,4-diméthylphénol **11** (Figure 80). A partir de 0,3 mM, le BHT et le 2,4-diméthylphénol commencent à véritablement stabiliser l'autoxydation du décanal. Cette faible réactivité de ces alkyl-phénols à faible concentration est probablement due d'une part à leur valeur de BDE plus élevée qui nécessite une concentration plus importante pour entrer dans le processus cinétique et d'autre part, pour le BHT, à l'encombrement stérique.

Le gallate de propyle **46** et le catéchol **3** présentent exactement les mêmes propriétés antioxydantes. La présence de la troisième fonction hydroxyle ne modifie donc pas la

réactivité. Ces di- et tri-hydroxy-phénols présentent un effet très faible sur l'oxydation du décanal qui peut s'expliquer par la présence du groupement carbonyle du décanal qui tend à stabiliser les dérivés du catéchol et pyrogallol. En effet, il a été montré par Barclay et *al.* que l'ajout d'acétone avait un effet très important sur la diminution de la réactivité antioxydante : l'acétone peut venir stabiliser les deux hydrogènes par des liaisons intermoléculaires et diminuer l'efficacité des *di*-hydroxy-phénols (Figure 81).¹⁵⁹ Il est également mentionné par Quideau et *al.* que les dérivés du catéchol peuvent présenter une activité pro-oxydante.⁴¹

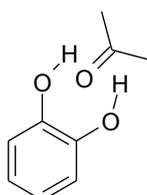


Figure 81: Stabilisation du dérivé catéchol **3** par un groupement carbonyle.

Les 2 phénols de la parfumerie (isoeugénol **8**, 2,4-diméthylphénol **11**) peuvent présenter des propriétés antioxydantes intéressantes à concentration plus ou moins élevée selon leur BDE. En effet, le phénol **11** dont la BDE est plus basse que celle de l'isoeugénol **8**, possède un pouvoir antioxydant à une concentration plus faible. Il est donc possible d'optimiser la stabilité d'un parfum ou d'une huile essentielle à partir de sa composition. Par exemple, si cette composition contient des phénols caractérisés par une faible odeur et dont les produits d'oxydation ne sont pas à l'origine d'off-notes ou de problèmes de coloration, il peut être intéressant d'en tirer profit. En revanche, si des phénols tels que l'isoeugénol possédant une odeur forte sont contenus dans cette huile, il est indispensable de prendre en considération leur réactivité envers les radicaux formés dans cette composition, pour éviter l'odeur indésirables.

I.6.3. Conclusions

Les antioxydants classiques, α -tocophérol, BHT, BHA et TBHQ (**1**, **2**, **5** et **48**) ainsi que les phénols de la parfumerie, isoeugénol et 2,4-diméthylphénol (**8** et **11**) et ceux issus de produits naturels, le sésamol, le catéchol et le gallate de propyle, (**40**, **3** et **46**) ont été testés en situation d'oxydation forte (80 °C, 400 kPa) d'une matière première très sensible à l'oxygène : le décanal. Les propriétés des antioxydants classiques sont confirmées. Toutefois, ces essais ont mis en évidence qu'une quantité minimale de BHT (0,3 mM) était requise pour obtenir de bonnes propriétés antioxydantes.

Le sésamol **40**, de manière assez inattendue, présente des propriétés antioxydantes intéressantes. Il semblerait que ce phénol naturel puisse permettre d'inhiber la réaction d'oxydation des aldéhydes. L'efficacité du gallate de propyle **46** et du catéchol **3** est très faible lors des processus d'autoxydation des aldéhydes, probablement dû à une stabilisation de

l'hydrogène par le groupement carbonyle de ces composés ou à un effet pro-oxydant qui sera détaillé dans le second chapitre.

Le 2,4-diméthylphénol **11**, phénol utilisé en parfumerie, quant à lui, présente le même profil de réactivité que le BHT mais de manière moins importante. Ce phénol, à haute concentration dans les fragrances peut jouer un rôle d'antioxydant. L'isoeugénol **8**, ne semble pas être intéressant en tant qu'antioxydant. Toutefois, ce phénol ayant une forte odeur, il est préférable de ne pas tirer profit de ses propriétés antioxydantes. Néanmoins, il serait intéressant de le tester dans des conditions plus proches de la parfumerie fine, à savoir un mélange polaire constitué d'éthanol et d'eau. Cette étude en oxydation réelle a conforté les résultats obtenus lors du test dpph[•] dans un solvant apolaire aprotique. Basée sur les règles de contribution des substituants à la BDE des phénols, nous avons cherché à développer de nouveaux antioxydants.

I.7. Amélioration des propriétés antioxydantes de phénols

Sur la base des résultats précédents, nous avons ensuite cherché à modifier la structure moléculaire de phénols existants dans l'espoir d'aboutir à des nouveaux composés présentant un meilleur pouvoir antioxydant. De manière générale, plus faible est la BDE de la liaison ArO-H, meilleures sont les propriétés antioxydantes. En conséquence, toute modification de la nature et de la position des substituants qui diminuera la BDE devrait exalter le pouvoir antioxydant du phénol. Or, nous avons montré précédemment qu'un groupement propényle en position *para*- diminue la BDE de 3,9 kcal.mol⁻¹ et que les positions *ortho*- et *para*- impactent le plus les BDE (voir paragraphe I.3.2.). Pour cumuler ces deux effets, nous avons greffé un groupement propényle en position *ortho*- de 4 phénols. Deux sont utilisés en parfumerie, (**isoeugénol 8** et **créosol 19**), le troisième (le **sésamol 40**) est un antioxydant naturel et le quatrième (le **BHA 5**), un antioxydant synthétique classique. La Figure 82 représente les phénols d'origine ainsi que les structures modifiées correspondantes.

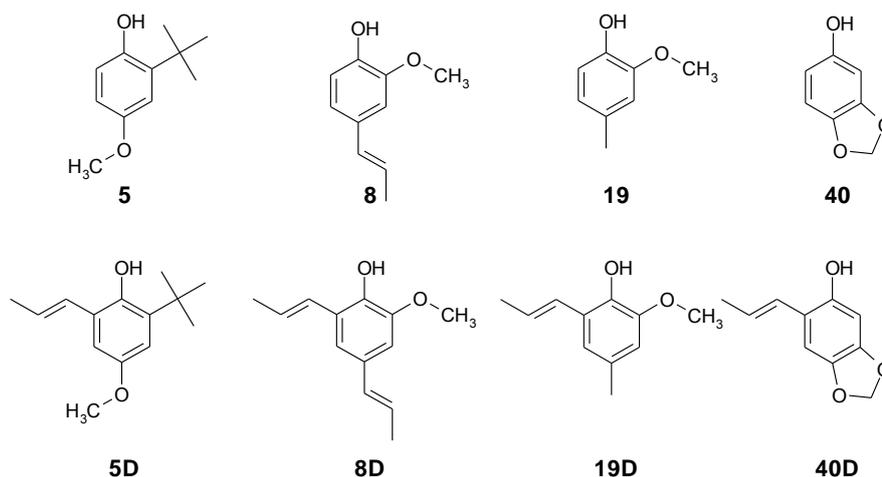


Figure 82: Structure chimique des phénols sélectionnés pour étudier les effets d'une *o*-substitution par un groupement propényle.

I.7.1. Réaction de greffage du groupement propényle en position *ortho*.

De Kimpe et *al.* et Srikrishna et *al.* ont décrit une méthode en 3 étapes permettant le greffage d'un groupement propényle en position *ortho*- d'un phénol **A**.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Elle débute par une O-allylation du phénol de départ par le bromure d'allyle conduisant à l'éther allylé **B**. Celui-ci subit ensuite un réarrangement de Claisen en position *ortho*- par chauffage à 190 °C en donnant le phénol **C** dont la chaîne allylique est isomérisée par un traitement avec du *tert*-butylate de potassium à température ambiante (Figure 83).

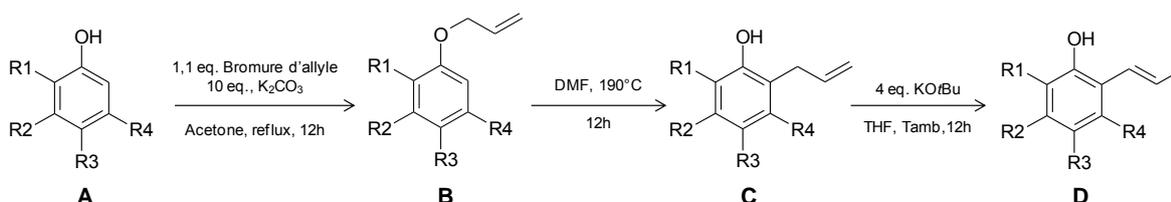


Figure 83: Schéma de synthèse pour greffer un groupement propényle en position *ortho*- d'un phénol.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Nous avons tenté d'appliquer ce protocole aux 4 phénols de notre étude (BHA **5**, iso Eugenol **8**, créosol **19** et sesamol **40**). Pour les phénols **5**, **8** et **19**, une seule position est accessible en *ortho*- alors que pour le sesamol **40**, il y en a deux. Cependant, nous pensons que la substitution se fera préférentiellement du côté le moins encombré, c'est-à-dire en position *para*- du deuxième groupement méthoxy. En appliquant ce protocole, nous ne sommes pas parvenus à synthétiser les composés **D** car les rendements de la 2^{ème} étape se sont révélés désespérément faibles (< 2 %). C'est pourquoi, nous avons remplacé le chauffage traditionnel par une activation micro-onde. L'utilisation de cette technique permet de

diminuer le temps de réaction et de fournir davantage d'énergie au système. Le protocole optimisé pour aboutir au phénol *ortho*- substitué par un groupement propényle est le suivant :

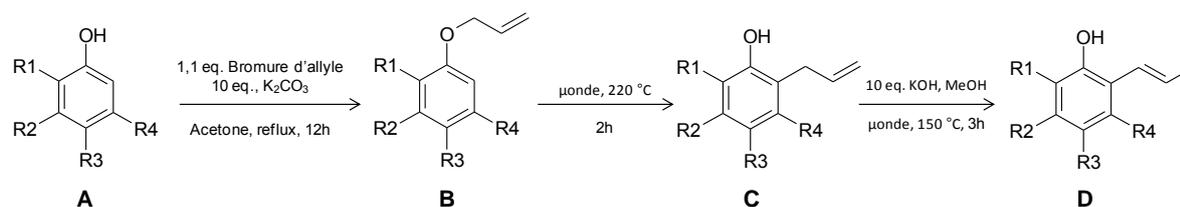


Figure 84: Schéma de synthèse adaptée pour greffer un groupement propényle en position *ortho*- d'un phénol **A**.

A l'issue de chaque étape, les produits sont séparés et purifiés par flash chromatographie et une analyse RMN est effectuée. Le but de cette partie n'était pas d'obtenir le meilleur rendement possible mais de préparer suffisamment de produit pour évaluer leurs propriétés antioxydantes. Les rendements non optimisés obtenus pour les 4 phénols pour chaque étape sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 20: Aspects et rendement en produit isolé obtenu pour chacune des étapes de la synthèse des propényl-phénols dérivés des phénols **5**, **8**, **19**, **40**.

phénol de départ		BHA, 5	isoeugénol, 8	créosol, 19	sésamol, 40
aspect		Solide incolore	huile jaune	solide incolore	solide marron
O-allyl, B	Rdt (%)	45	70	80	60
	aspect	huile jaune	huile jaune	huile transparente	huile orange
<i>ortho</i> -allyl, C	Rdt (%)	70	65	80	75
	aspect	huile orange	huile jaune	huile jaune	Solide incolore
<i>ortho</i> -propényle, D	Rdt (%)	80	65	50	-
	aspect	huile orange	Solide incolore	Solide incolore	

L'isomérisation du dérivé *ortho*-allylé **C** du sésamol **40** s'est avéré impossible car il se dégrade, y compris en diminuant les conditions de chauffage (100 °C pendant 10 heures). Nous avons donc changé de voie de synthèse en optant pour une formylation du sésamol par l'hexaméthyllènetétramine suivie d'une réaction de Wittig sur la fonction aldéhydique (Figure 85).²⁰⁷

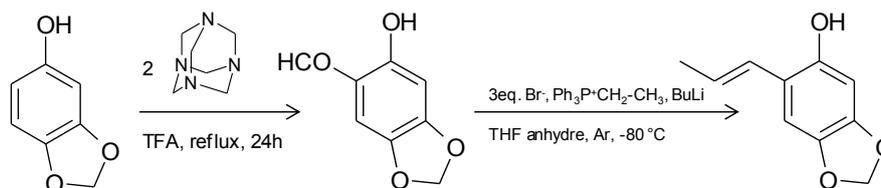


Figure 85: Synthèse modifiée pour greffer un groupement propényle en position ortho- du sésamol **40**.

I.7.2. Propriétés antioxydantes des phénols *o*-substitués par un groupement propényle

Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène de ces phénols substitués **D** (k_D) avec le radical dpph^\bullet ont été déterminées dans le *m*-xylène ($[\text{dpph}]_0 = [\text{ArOH}]_0 = 1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) en appliquant le traitement cinétique décrit au paragraphe I.4. Ces constantes de vitesse sont comparées à celles des phénols initiaux **A** (k_A) dans le Tableau 21.

Tableau 21: Constantes de vitesse de la réaction de transfert d'hydrogène des phénols au radical dpph^\bullet dans le *m*-xylène à 25 °C. k_A correspond à la constante de vitesse de transfert d'hydrogène des phénols (**5**, **8**, **19** et **40**) et k_D , celles des phénols *o*-substitués (**5D**, **8D**, **19D** et **40D**) ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

	BHA 5	Isoeugénol 8	Créosol 19	Sésamol 40
k_A	135	30,1	5,5	290
k_D	218	246	39,1	522
k_D/k_A	1,6	8,2	7,1	1,8

Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène des phénols *o*-substitués par un groupement propényle au radical dpph^\bullet sont nettement plus élevées que celles des phénols non substitués, confirmant ainsi l'augmentation espérée de la réactivité apportée par le groupement propényle (Tableau 21). On note néanmoins une augmentation moindre dans le cas du BHA **5** qui se justifie par l'encombrement stérique autour de la fonction phénolique qui tend à défavoriser la réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet . Cet effet a été précédemment constaté lors de la réaction du radical dpph^\bullet avec le BHT.

Pour vérifier que cette réactivité accrue vis-à-vis du dpph^\bullet s'accompagne d'une plus grande efficacité antioxydante, l'autoxydation de 5 mL de décanal 2 M dans l'octane a été suivie au PetroOxy à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,37 mM (1,85 μmoles) des 8 phénols précédents. Comme le montre la Figure ci-dessous, les comportements de ces phénols vis-à-vis de l'oxydation sont très différents démontrant une fois encore l'importance des structures chimiques.

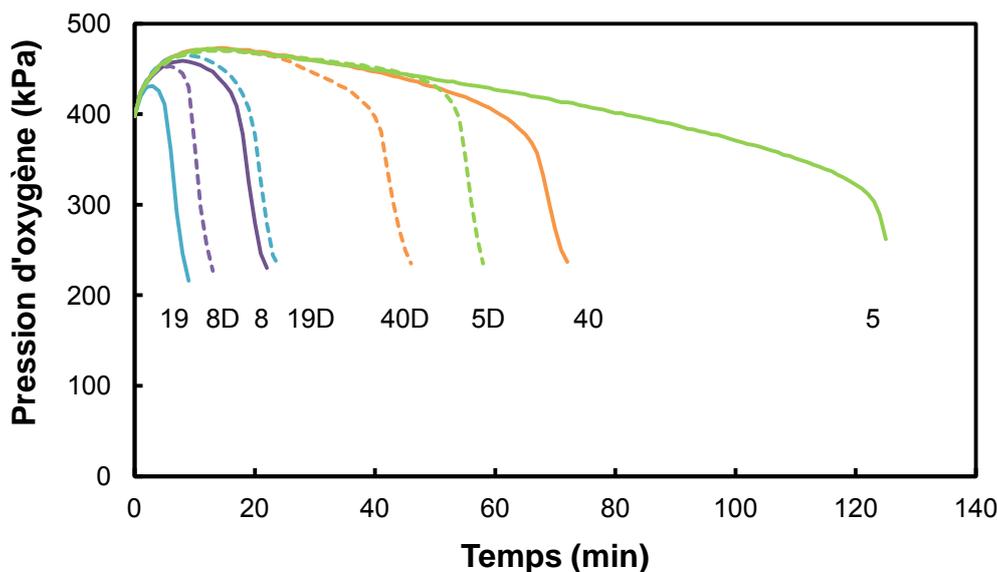


Figure 86: Evolution de la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa d'oxygène en présence de $3,7 \times 10^{-4}$ M des phénols.

Le BHA *o*-substitué **5D** inhibe l'oxydation du décanal à la même vitesse que le BHA lui-même **5**, mais la période d'induction est réduite de moitié ($1,4 \text{ kPa} \cdot \text{min}^{-1}$, $\tau = 125 \text{ min}$ vs 60 min), ce qui signifie que le BHA *o*-substitué transfère un atome d'hydrogène à la même vitesse que le BHA **5** mais neutralise moins de radicaux. Or, après arrachement d'un hydrogène au BHA **5**, le radical formé se dimérise pour former préférentiellement un *o,o*-dimère.^{147, 148, 208, 209} La différence de stoechiométrie entre les phénols **5** et **5D** peut donc s'expliquer par le fait que le phénol *o*-substitué par un groupement propényle **5D** ne se dimérise pas après avoir transféré un hydrogène car la position *ortho* n'est plus disponible, ce qui ne lui permet plus de transférer un nouvel atome d'hydrogène (Figure 87).

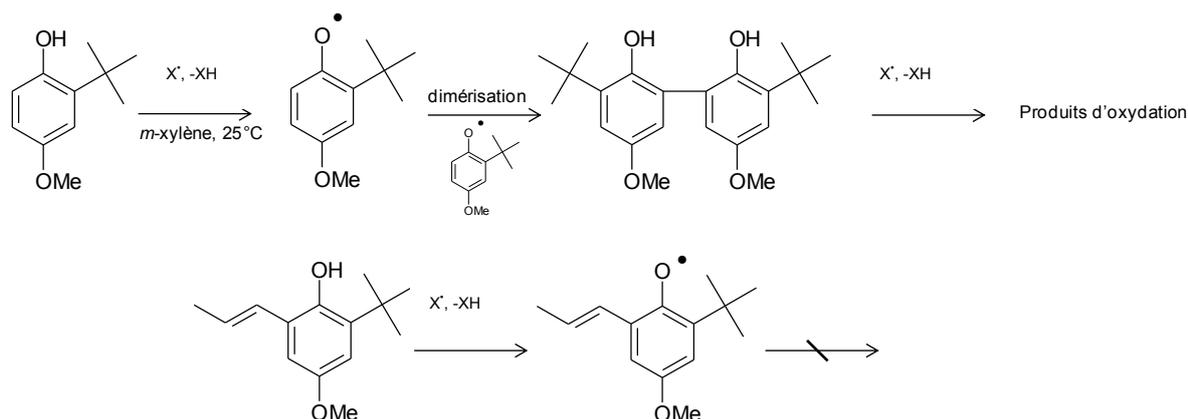


Figure 87: Réactions de transfert d'hydrogène supposées avec le radical X^\bullet et de dimérisation des phénols **5** et **5D** dans un solvant apolaire aprotique.

Les propriétés antioxydantes du phénol **40D** sont également inférieures à celles du sésamol **40**. De la même façon que le BHA, ce composé **40** est connu pour se dimériser en position *ortho*- après l'abstraction d'un hydrogène.^{210, 211} Par conséquent, la diminution des propriétés antioxydantes induite par une substitution en position *ortho*- semble se généraliser

aux cas des phénols substitués en position *para* par un groupement méthoxy, car la dimérisation suivie d'une ré-aromatation n'est plus possible.

En ce qui concerne les phénols odorants, les propriétés antioxydantes de l'isoeugénol **8**, diminuent une fois le phénol substitué (**8D**) alors qu'à l'inverse, celles du créosol **19** sont accrues (**19D**). Néanmoins, il est difficile de discuter précisément de la cinétique et de la stœchiométrie de la réaction d'inhibition pour ces phénols car la réaction d'oxydation est trop rapide. Nous avons donc multiplié les concentrations en antioxydants dans le milieu par 3 afin d'obtenir un réel effet inhibiteur sur l'oxydation. En effet, nous avons noté au paragraphe I.6. que des antioxydants phénoliques, comme le BHT, deviennent efficaces à plus haute concentration ($> 0,4$ mM).

La diminution des propriétés antioxydantes de l'isoeugénol une fois *o*-substitué **8D** est confortée à une concentration de 1,2 mM dans le milieu. A l'inverse, le créosol *o*-substitué **19D** est un antioxydant efficace à cette concentration et ralentit de manière importante l'oxydation du décanal. D'après Wallis et *al.*, l'isoeugénol **8** peut se dimériser après l'arrachement d'un hydrogène, ce qui reste cohérent avec les cas du BHA et du sésamol.^{212, 213}

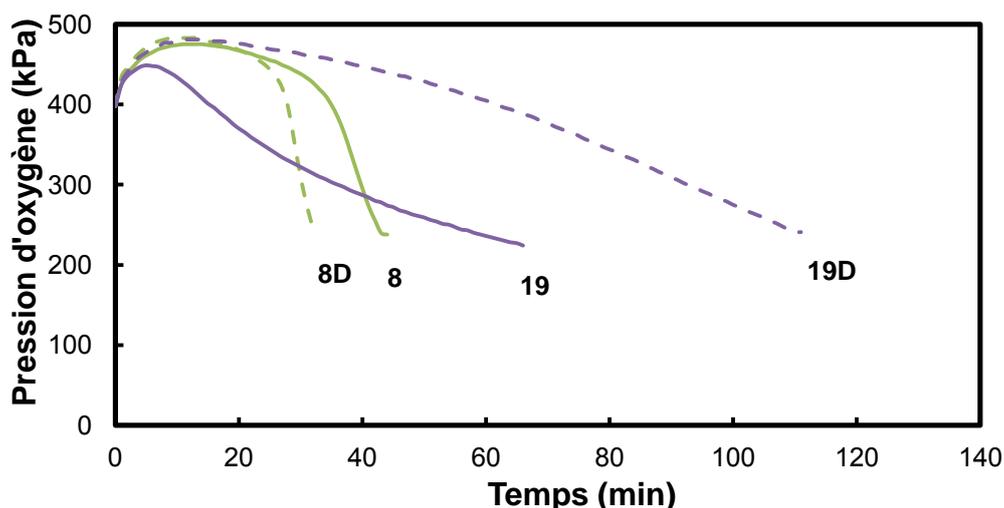


Figure 88 : Evolution de la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa en présence de 1,2 mM ou des phénols **8**, **8D**, **19** et **19D**.

En résumé, la substitution par un groupement propényle en position *ortho*- exalte les propriétés antioxydantes du créosol **19** alors qu'elle diminue drastiquement celles du BHA **5**, du sésamol **40** et de l'isoeugénol **8**. La différence entre ces quatre phénols réside dans leurs structures et les produits d'oxydation formés à la suite des réactions de transfert d'hydrogène.

Nous supposons que les radicaux phénoxyles du créosol peuvent soit se dimériser en position *ortho* et *para* ou soit se dismuter pour former une quinone-méthide et le phénol initial.

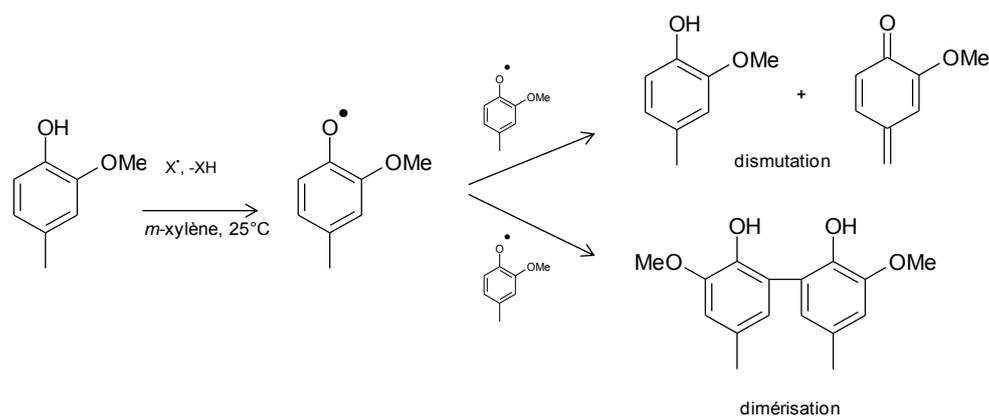


Figure 89: Réactions supposées de transfert d'hydrogène avec le radical X^\bullet et de recombinaison radicalaire (dismutation et dimérisation) du créosol **19** dans un solvant apolaire.

Le créosol peut également capter un second radical en position *para*- et former un peroxyde diénonique capable de se réarranger.¹⁶ La constante de vitesse de cette réaction d'addition d'un second radical peroxy est de l'ordre de 10^8 - 10^9 $M^{-1}\cdot s^{-1}$, ce qui la rend très favorable.¹⁶

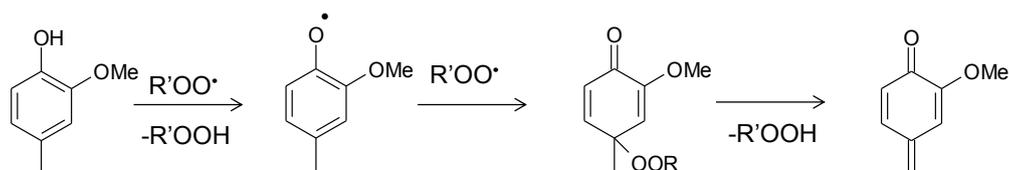


Figure 90: Réactions supposées du créosol avec les radicaux peroxy et formation de la quinone-méthide.

Dans le cas où les réactions de dismutation ou d'addition d'un second radical peroxy sont favorables, la substitution par un groupement propényle en position *ortho*- (phénol **19D**) ne devrait pas conduire à des propriétés antioxydantes inférieures à celles du phénol initial (créosol **19**) (Figure 91). Ainsi, la substitution par le groupement méthyle en position *para*- permet au phénol **D** de transférer un deuxième atome d'hydrogène et se réaromatiser. Ainsi, l'addition d'un groupement propényle en position *ortho*- devrait augmenter la cinétique de transfert d'hydrogène sans modifier la stœchiométrie de la réaction.

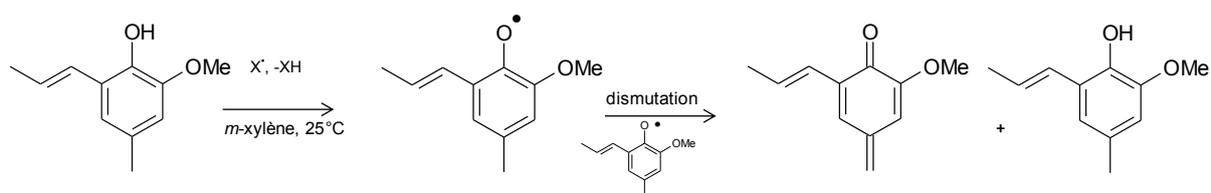


Figure 91: Réactions supposées de transfert d'hydrogène avec le radical $dpph^\bullet$ et de dismutation du phénol **19D** dans le *m*-xylène.

De plus, le crésol *o*-substitué **19D** ralentit davantage l'oxydation du décanal à 1,2 mM que le crésol **19** (2,5 vs 4,5 kPa.min⁻¹). Le facteur entre ces deux vitesses d'oxydation est de l'ordre de 5, ce qui est cohérent avec le rapport obtenu entre les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène apparentes déterminées par le test dpph[•] (Tableau 21).

Pour résumer, pour les autres phénols, l'augmentation du pouvoir antioxydant observé lors du test dpph[•] n'est pas retrouvée lors de l'autoxydation du décanal. La différence entre ces deux tests peut être expliquée par la diminution de la stoechiométrie de la réaction lié à l'inhibition de la formation des dimères, qui sont antioxydants. Toutefois, Johansson et *al.* ont greffé un groupement tellure d'alkyle en position *ortho*- du BHA et n'ont constaté aucune diminution du nombre stœchiométrique ($\sigma=2$) lors de l'oxydation du styrène.²¹⁴ Par conséquent, un phénomène supplémentaire intervient lors de l'autoxydation des aldéhydes en présence du composé **5D**, comme par exemple, la recombinaison radicalaire des radicaux phénolyles. Cette hypothèse s'appuie sur la réaction de recombinaison radicalaire décrite pour l'isoeugénol (voir paragraphe I.4.2.).¹⁵³

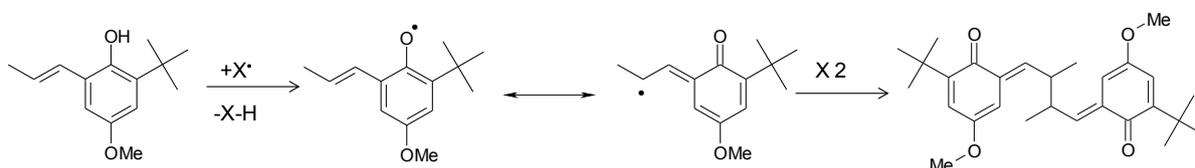


Figure 92: Schéma réactionnel hypothétique de la formation d'un dimère du dérivé **5D** à la suite du premier transfert d'hydrogène.

Si cette réaction intervient, le nombre stoechiométrique devrait alors être réduit à $\sigma=1$ pour le composé **5D** et la période d'induction observée lors de l'oxydation du décanal en présence de ce composé devrait être inférieure à celle du BHA **5**.

I.7.3. Etude des propriétés antioxydantes d'un *ortho*-propényl-*para*-méthyl-phénol

Pour vérifier l'hypothèse précédemment avancée, nous avons greffé un groupement propényle en position *ortho*- d'un phénol *para*-méthylé. Notre choix s'est tourné vers le 2-*tert*-butyl-4-méthylphénol **49**. Ce composé possède une structure chimique proche du BHA **5** et du crésol **19**.

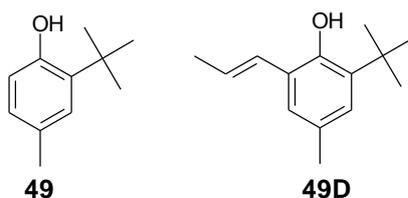


Figure 93: Structure chimique du 2-*tert*-butyl-4-méthylphénol **49** et 2-propényl-2-*tert*-butyl-4-méthylphénol **49d**.

Nous avons pour cela utilisé la synthèse adaptée et décrite dans la Figure 84. Les deux phénols **49** et **49D** (1,2 mM) ont été testés sur l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa dans le PetroOxy. Le phénol substitué **49D** par le groupement propényle en position *ortho* permet de ralentir davantage l'oxydation du décanal que le phénol **49** (0,5 vs 2,5 kPa.min⁻¹ pour **49D** et **49**) et ainsi d'égaliser la cinétique d'oxydation observée en présence de l' α -tocophérol **1** (0,5 kPa.min⁻¹). Toutefois, la période d'induction en présence du composé **49D** à cette concentration (1,2 mM) est de 180 minutes alors que celle de l' α -tocophérol **1**, dans les mêmes conditions est estimée à 270 minutes (voir paragraphe I.6.). Ce composé se comporte de la même façon que le crésol, en accord avec notre hypothèse.

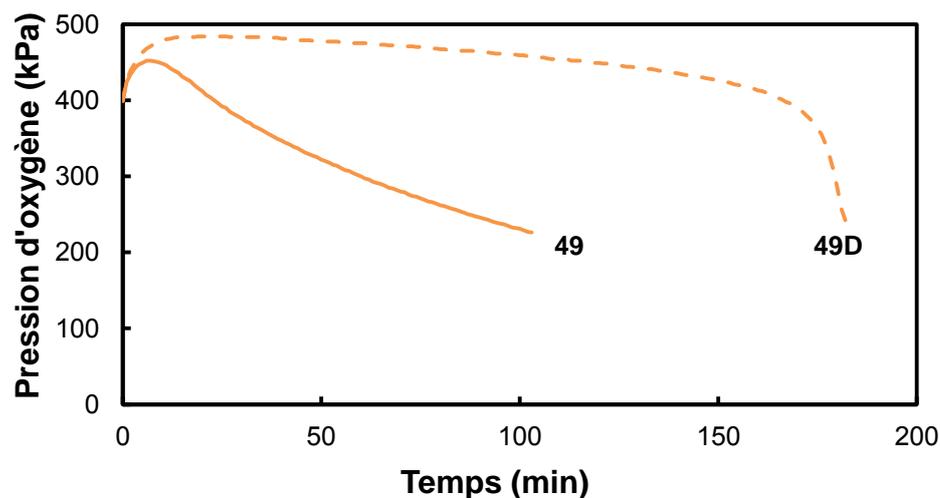


Figure 94: Evolution de la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal à 80°C sous 400 kPa en présence de $1,2 \times 10^{-3}$ M des phénols **49** et **49D**.

En conclusion, dans le cas où le phénol possède un groupement méthyle en position *para*- et donc, indirectement un deuxième hydrogène arrachable, le greffage d'un groupement propényle en position *ortho*- augmente le pouvoir antioxydant du phénol initial. En l'absence de substituant méthyle, le radical phénoxy n'a généralement pas d'autres choix que de se dimériser pour transférer un nouvel atome d'hydrogène. Si un groupement est ajouté en position *ortho*- de ce phénol, les réactions de dimérisation se produisent différemment et la stoechiométrie de la réaction d'inhibition de ces composés devient alors inférieure à 2 et les propriétés antioxydantes sont plus faibles que celles du phénol initial.

I.7.4. Conclusions

L'étude de l'influence des BDE de plus de 50 phénols, nous a permis de mettre en évidence l'effet positif de la substitution par un groupement propényle en position *para*-. En effet, cette substitution, à l'origine des propriétés antioxydantes modérées de l'isoeugénol **8**, permet d'abaisser notablement la BDE (-3,9 kcal.mol⁻¹) ce qui a pour conséquence d'accroître leur réactivité vis-à-vis des radicaux. A partir de ce constat, nous avons envisagé la

modification chimique de 2 phénols de la parfumerie (l'isoeugénol **8** et le créosol **19**), d'un phénol naturel (le sésamol **40**) et d'un antioxydant synthétique classique (le BHA **5**), en introduisant un groupement propényle en position *ortho* de la fonction phénolique. Après adaptation des conditions de synthèse décrites dans la littérature, nous avons testé les propriétés antioxydantes de ces dérivés phénoliques substitués d'une part, en recourant au test au dpph[•] et d'autre part, en suivant la consommation en oxygène lors de l'autoxydation du décanal grâce au PetroOxy.

Nous avons ainsi montré que la substitution par un groupement propényle en position *ortho*- des phénols permet en effet d'accélérer notablement (de 2 à 8 fois plus rapide) les réactions de transfert d'hydrogène des phénols au radical dpph[•]. En revanche, l'activité antioxydante vis-à-vis de l'autoxydation d'aldéhydes reste fortement dépendante de la structure moléculaire du phénol initial. En effet, dans le cas du BHA, pour qui le dimère formé après avoir transféré un hydrogène radicalaire, possède des propriétés antioxydantes, le groupement propényle empêche la réaction de dimérisation et diminue par conséquent le nombre de radicaux inhibés par molécule d'antioxydant. Dans le cas du créosol, qui possèdent un groupement méthyle en position *para*, le radical phénoxy intermédiaire, supposé réagir principalement par capture d'un second radical peroxyde ou par dismutation, conduit à la formation d'une quinone-méthide et à la régénération du phénol initial. Dans ce cas, la réactivité du phénol *o*-substitué est effectivement exaltée car la seconde réaction d'inhibition n'est pas modifiée.

Ces résultats mettent une nouvelle fois en évidence le fait qu'il est indispensable de prendre en compte tous les aspects de la réaction d'inhibition pour discuter de l'activité antioxydante d'un composé (cinétique, stœchiométrie...) et que l'efficacité antioxydante réelle d'une molécule, de façon générale, ne peut être et ne doit être déduite que de la combinaison et du croisement de plusieurs tests et méthodes.

Conclusions du chapitre 1

Les objectifs de cette première partie étaient de comprendre les mécanismes intimes par lesquels les phénols synthétiques, naturels ou utilisés en parfumerie opèrent lorsqu'ils présentent une activité antioxydante. Pour cela, nous avons mis en œuvre différentes approches, différents tests et méthodes, chacun d'eux apportant différentes informations.

Sur la base d'une large gamme de phénols, nous avons tout d'abord eu recours au test au dpph^\bullet . Cette approche cinétique, couplée à une approche de modélisation moléculaire dans laquelle les BDE ou Bond Dissociation Energy et les pK_a des phénols ont été considérés, nous a permis de mettre en évidence différents mécanismes d'action de ces phénols dépendant notamment des structures chimiques et de la polarité des matrices.

Les **antioxydants primaires** comme l' **α -tocophérol** et le **BHA** peuvent inhiber les radicaux libres par transfert d'hydrogène selon deux mécanismes : le **mécanisme radicalaire HAT** et le **mécanisme SPLET**. Le mécanisme radicalaire implique le transfert d'un hydrogène sous forme radicalaire et prédomine dans la plupart des matières premières de la parfumerie. L'efficacité des phénols par ce mécanisme est directement corrélée à la BDE de l'hydrogène phénolique et les BDE les plus basses conduisent aux meilleures propriétés antioxydantes (76,0 kcal.mol⁻¹ pour l' α -tocophérol). Dans les alcools, la dissociation des phénols en phénates, est à l'origine du deuxième mécanisme SPLET. Celui-ci est favorisé pour les phénols acides tels que l'isoeugénol et eugénol et dans les matrices très polaires (méthanol, éthanol/eau). Les antioxydants classiques, généralement faiblement acides, sont peu sensibles à ce mécanisme.

L'ordre d'efficacité des phénols (synthétiques, naturels ou utilisés en parfumerie) établie sur la base des résultats du test au dpph^\bullet et du calcul des BDE dans une matrice apolaire aprotique (respectivement *m*-xylène et heptane) a été vérifié dans le cas d'une oxydation accélérée d'un aldéhyde : le décanal. Cet ordre peut se résumer de la façon suivante :

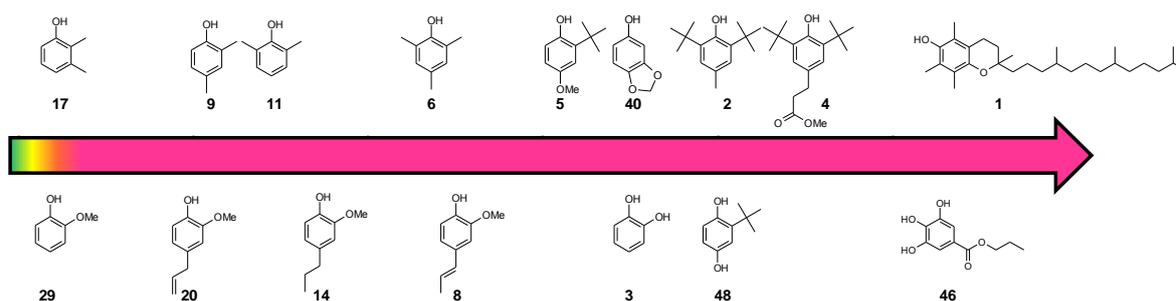


Figure 95: Echelle d'efficacité des phénols en tant qu'antioxydant.

Par ailleurs, nous avons pu constater que les phénols utilisés en parfumerie présentent des propriétés antioxydantes, quoique faibles lors de l'oxydation du décanal, dans la plupart des matrices étudiées (éther, cétone, ester, alcanes saturés et insaturés). Toutefois, leur réactivité peut être notablement exaltée lors de phénomènes de co-oxydation. Lors de la dégradation oxydante d'un parfum, constitué à plus de 80% d'un mélange éthanol/eau

(80/20), ces phénols acides sont susceptibles de se dégrader très vite dès lors qu'ils possèdent un caractère acide marqué. Néanmoins, cette dégradation est difficile à maîtriser car la modification du pH d'un parfum peut entraîner des problèmes de dégradation importants à l'origine de l'apparition d'off-notes ou de colorations. Toutefois, il est recommandé de se positionner à un pH le plus acide possible, pour éviter cette dégradation.

Pour ce qui est des phénols naturels comme l'acide gallique ou le sésamol, leurs propriétés antioxydantes semblent bonnes mais ils demeurent moins efficaces que l' α -tocophérol dans la plupart des matières premières, où le mécanisme HAT prédomine. Les principaux phénols naturels dérivés du catéchol sont également susceptibles de se dégrader très rapidement après dilution dans un milieu alcoolique du fait de leur faible acidité. Leur solubilité dans les matières premières de la parfumerie reste également un inconvénient majeur limitant ainsi leur pouvoir de protection vis-à-vis de l'oxydation, au même titre que la formation de produits d'oxydation dérivé de l'*o*-quinone souvent colorés, inacceptables pour l'application visée.

Enfin, la modification structurale des phénols par l'introduction notamment d'un groupement propényle permet d'améliorer les propriétés antioxydantes de certains phénols. Cependant, cela n'est vrai que pour les phénols pour lesquels un deuxième hydrogène peut être transféré sans dimérisation au préalable. La deuxième substitution en position *ortho*- du phénol initial empêche la dimérisation et diminue ainsi leur efficacité.

Dans cette partie, nous avons abordé les mécanismes d'action liés à l'utilisation d'un seul antioxydant phénolique. Cependant, dans les compositions parfumées, de nombreux phénols peuvent interagir et donner lieu à des phénomènes de synergie. Le second chapitre de ce travail s'inscrit donc dans une démarche de mise en évidence et de compréhension des phénomènes de synergie rencontrés en parfumerie.

De nos jours, le domaine académique ainsi que les industriels se tournent de plus en plus vers la compréhension et l'utilisation des synergies observées entre les antioxydants de type primaire et/ou secondaire. Ces synergies sont la clé pour améliorer davantage les performances d'un antioxydant, ou plutôt d'un mélange d'antioxydants mais également réduire la toxicité de certains antioxydants en évitant la formation de leurs radicaux ou produits d'oxydation, potentiellement nuisibles pour le consommateur.

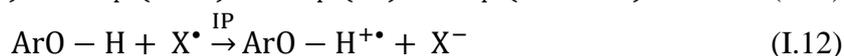
Partie expérimentale du chapitre 1

Protocole et appareillage

- **Calcul des énergies de liaison ArO-H et des potentiels d'ionisation**

Tous les calculs ont été effectués en utilisant Gaussian 03. Les molécules ont été pré optimisées par la méthode semi empirique PM3 puis optimisées par une méthode DFT. Un calcul de fréquence a été effectué pour s'assurer que la structure étudiée était bien à son minimum énergétique. Un calcul d'énergie à un niveau plus élevé, faisant intervenir les orbitales diffuses a finalement été réalisé avec la base B3LYP/6-311 G ++ (2d,2p) et le calcul de fréquence permet également de déterminer l'énergie de la molécule au zéro absolu (ZPE). Pour les molécules possédant plusieurs conformères, toutes les valeurs d'énergie ont été calculées et seule la plus faible a été retenue. Les radicaux et les cations sont optimisés par la base UB3LYP/6-311 G (d,p) et l'énergie et la fréquence au point zéro calculée par la base UB3LYP/6-311 G ++ (2d,2p). La solvatation est effectuée dans l'heptane et l'eau. La méthode peut être décrite par : OPT, FREQ, B3LYP/6-311G(d,p) // E, B3LYP/6-311++G (2d,2p).

$$\text{BDE}(\text{ArO} - \text{H}) = \Delta H_f^0(\text{ArO}^\bullet) + \Delta H_f^0(\text{H}^\bullet) - \Delta H_f^0(\text{ArO} - \text{H}) \quad (\text{I.10})$$



Pour déterminer la valeur de BDE dans le vide, nous calculons de la façon décrite précédemment la contribution des substituants à la BDE en faisant la différence entre la valeur de BDE calculée pour le phénol de référence et celle calculée pour chaque phénol étudié, que nous ajoutant à la BDE de référence (86,7 kcal.mol⁻¹) :

$$\text{BDE}(\text{ArO} - \text{H})_{\text{vide}} = 86,7 + \Delta \text{BDE}(\text{substituant}) \quad (\text{I.36})$$

De la même façon, nous calculons une contribution de solvant en modélisant les BDE dans le vide et le solvant selon l'Eq. I.10 et nous ajoutons cette contribution à la valeur déterminée dans le vide.

$$\text{BDE}(\text{ArO} - \text{H})_{\text{solvant}} = \text{BDE}(\text{ArO} - \text{H})_{\text{vide}} + \Delta \text{BDE}(\text{solvant}) \quad (\text{I.37})$$

$$\text{BDE}(\text{ArO} - \text{H})_{\text{solvant}} = 86,7 + \Delta \text{BDE}(\text{substituant}) + \Delta \text{BDE}(\text{solvant}) \quad (\text{I.38})$$

Les calculs d'ionisation potentiel se font en appliquant la même démarche OPT, B3LYP/6-311G(d,p) // E, B3LYP/6-311++G (2d,2p) et l'équation I.14.

$$\text{IP}(\text{ArO} - \text{H}) = \Delta H_f^0(\text{ArO} - \text{H}^{+\bullet}) + \Delta H_f^0(\text{e}^-) - \Delta H_f^0(\text{ArO} - \text{H}) \quad (\text{I.14})$$

- **Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph^\bullet des phénols odorants**

Les solutions de dpph^\bullet sont préparées dans le *m*-xylène à une concentration approximative de 5×10^{-3} M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20°C sous argon, au maximum 5 heures.

Si le phénol est peu réactif, on utilise une cinétique de pseudo-ordre 1 pour déterminer la constante de vitesse de la réaction de transfert d'hydrogène. Les solutions de phénols sont préparées dans le *m*-xylène à une concentration variant de 5×10^{-2} à 2×10^{-1} M. Ces solutions sont placées aux ultra-sons pour s'assurer que tous les cristaux soient dissouts. Les solutions sont désoxygénées et conservées à 20°C.

La réaction s'effectue dans un réacteur en verre de 50 mL équipé d'une fibre UV (Varian equipment) contenant au préalable 20 mL de solvant (*m*-xylène, MTBE, AcOEt...) désoxygéné et maintenu à 20 °C sous agitation. 500 μL de la solution en dpph^\bullet est ajouté au solvant puis des volumes de 10 à 500 μL des solutions de phénols sont ajoutés. La réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet accompagnée d'un changement du spectre du radical dans le visible est suivie à 515-520 nm selon le solvant à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 50 équipée d'une fibre déportée à raison de 10 points par seconde.

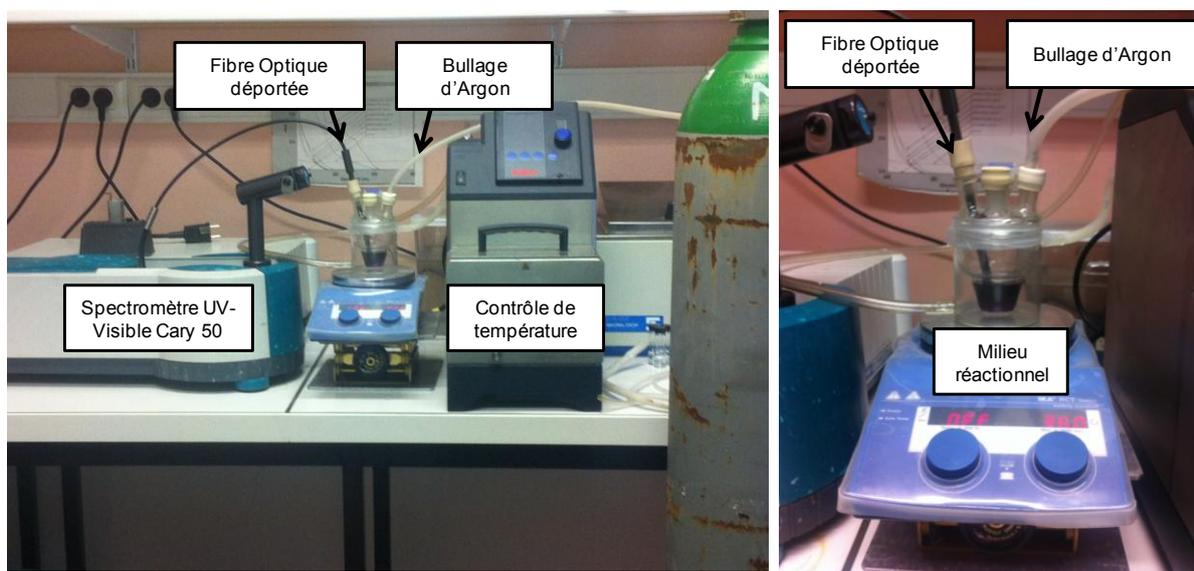


Figure 96: Montage utilisé pour la détermination des constantes de vitesse des antioxydants classiques et phénols de la parfumerie par le test dpph^\bullet dans les différents solvants.

Des constantes de vitesse apparentes sont déterminées traitant l'absorbance en fonction du temps par l'équation I.23.

$$\ln \left(\frac{A - A_f}{A_0 - A_f} \right) = -k_{app} t \quad (\text{I.23})$$

où, A_0 et A_f sont les absorbances à l'état initial et stationnaire.

Les constantes de vitesse des cinétiques de pseudo-ordre 1 sont déterminées en traçant la constante de vitesse apparente (déterminée comme ci-dessus) en fonction de la concentration en phénol pour 4 concentrations différentes répétées au moins deux fois chacune. Les figures ci-après illustrent la démarche sur le cas du BHT.

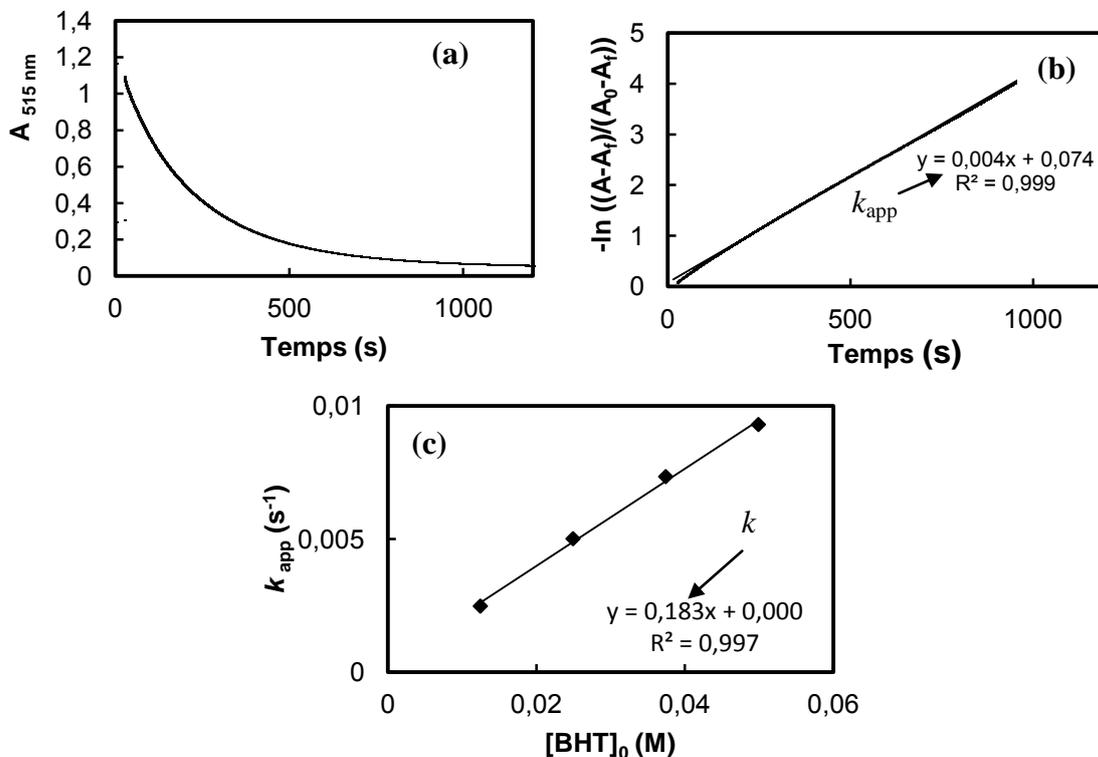


Figure 97: (a) Evolution de l'absorbance à 515 nm d'une solution de dpph^\bullet en présence d'un excès de BHT 2 dans le *m*-xylène ; (b) linéarisation du logarithme de l'absorbance selon l'équation 23 en fonction du temps et (c) droite de régression des constantes de vitesse apparentes en fonction des concentrations en BHT initiales.

Si le phénol est très réactif, on a recours à des cinétiques de second ordre et les réactifs sont introduits en quantité stœchiométrique. Des solutions en phénols concentrées à $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ sont préparées et 500 μL environ de ces solutions sont ajoutés à 500 μL de la solution en dpph^\bullet préparée de la même façon que précédemment. La réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet accompagnée d'un changement du spectre du radical dans le visible est suivie à 515-520 nm selon le solvant à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 50 équipée d'une fibre déportée à raison de 10 points par seconde.

Pour les phénols plus réactifs, les constantes de vitesse apparentes sont obtenues en appliquant l'équation I.26. et en ne prenant en compte que la partie linéaire de la courbe. Les constantes de vitesse sont la moyenne d'au minimum trois valeurs obtenues pour chaque phénol à l'aide de l'équation I.26

$$\frac{1}{(A-A_f)} - \frac{1}{A_0} = \frac{kt}{\epsilon} \quad (\text{I.26})$$

où, A_0 et A_f sont les absorbances à l'état initial et stationnaire, ε le coefficient d'extinction molaire du radical. La figure suivante illustre l'exemple de l' α -tocophérol.

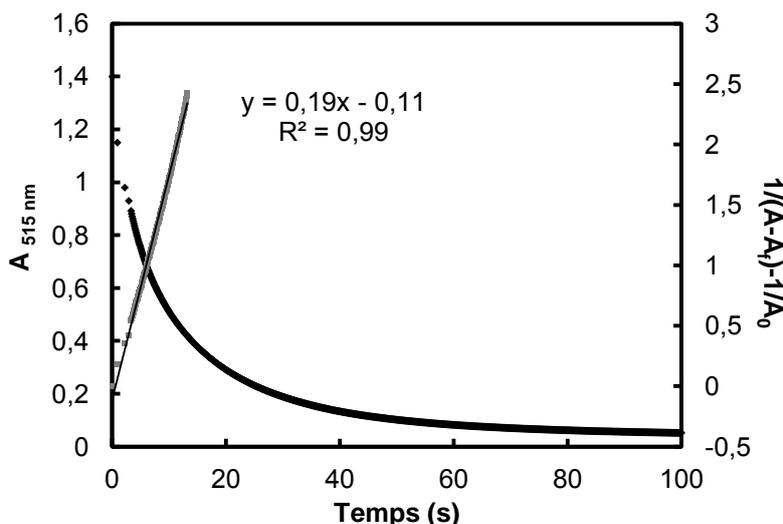


Figure 98: Evolution de l'absorbance du radical $dpph^{\bullet}$ à 515 nm ($1,2 \times 10^{-4}$ M) en présence de tocophérol **1** ($1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le *m*-xylène à 25°C. Linéarisation de la courbe selon l'équation 26.

- **Détermination de la stœchiométrie de réaction de transfert d'hydrogène par le test $dpph^{\bullet}$ des phénols odorants**

Les solutions de $dpph^{\bullet}$ sont préparées dans le *m*-xylène à une concentration approximative de 4×10^{-3} M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20°C sous argon. Les solutions en phénols concentrées à 4×10^{-3} M sont préparées dans le *m*-xylène.

Le suivi de la réaction s'effectue dans une cuve en quartz de 4 mL sous agitation et le volume de solvant total est de 2,8 mL. Des volumes variant de 10 à 50 μ L de ces solutions en phénols sont ajoutés à 100 μ L de la solution en $dpph^{\bullet}$ initialement ajouté au solvant. Le changement d'absorbance est suivi à 515 nm à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 60 à raison de 10 points par seconde. L'absorbance finale est relevée lorsque celle-ci ne varie plus pendant plus de 30 minutes. Les absorbances initiale et finale permettent de déterminer le nombre stoechiométrique.

$$\sigma = \frac{A_0 - A_f}{\varepsilon [\text{ArOH}]} \quad (\text{I.28})$$

où, A_0 et A_f sont les absorbances à l'état initial et stationnaire, ε le coefficient d'extinction molaire du radical et $[\text{ArOH}]$, la concentration en phénol introduit. La figure suivante illustre un exemple avec l' α -tocophérol.

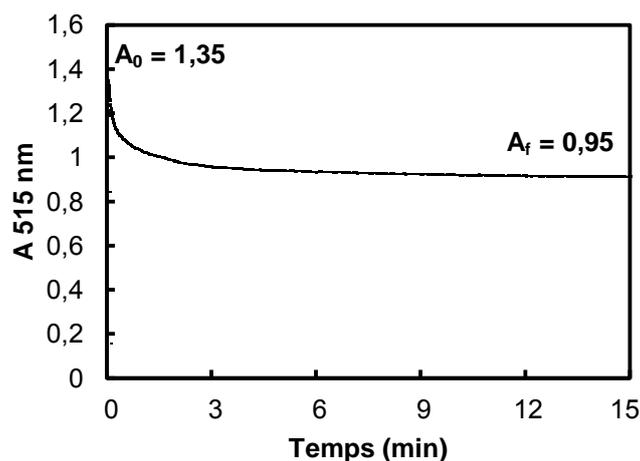


Figure 99: Absorbance à 515 nm de $1,2 \times 10^{-4}$ M de dpph^\bullet dans le *m*-xylène en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M de tocophérol I.

- **Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène des phénols naturels**

Les solutions de dpph^\bullet sont préparées dans le solvant de l'étude (toluène, méthanol...) à une concentration approximative de $2,4 \times 10^{-4}$ M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20 °C sous argon. Dans cette partie, nous avons eu recours à des cinétiques de second ordre et les réactifs sont introduits en quantité stœchiométrique. Des solutions en phénols concentrées à $2,4 \times 10^{-4}$ M sont préparées dans le solvant étudié. Si la solubilisation n'est pas possible, nous les pré-solubilisons dans l'acétate d'éthyle. La détermination de la constante de vitesse de réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet s'effectue à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 60 en utilisant un système d'injection dit de stopped-flow (Applied photophysics RX 2000 Rapid Kinetics/ UV-Vis Detector, Cary 60).

Les deux solutions sont insérées dans deux seringues et le système de stopped-flow les mélangent très rapidement à l'intérieur de la cuve en quartz, reliée à ce système. Le spectromètre UV-Visible (Cary 60) permet de mesurer l'absorbance du radical à 515 nm à raison de 600 pts /min. Les constantes de vitesse sont la moyenne d'au minimum trois valeurs obtenues pour chaque phénol en appliquant l'équation I.29 et en prenant en compte uniquement la partie linéaire de la courbe. Cette partie linéaire correspond à une seconde voire plusieurs secondes selon le solvant et le phénol. Les constantes de vitesse sont déterminées de la même façon quel que soit le solvant et la présence d'acide. L'acide est ajouté à la seringue contenant la solution en phénol.

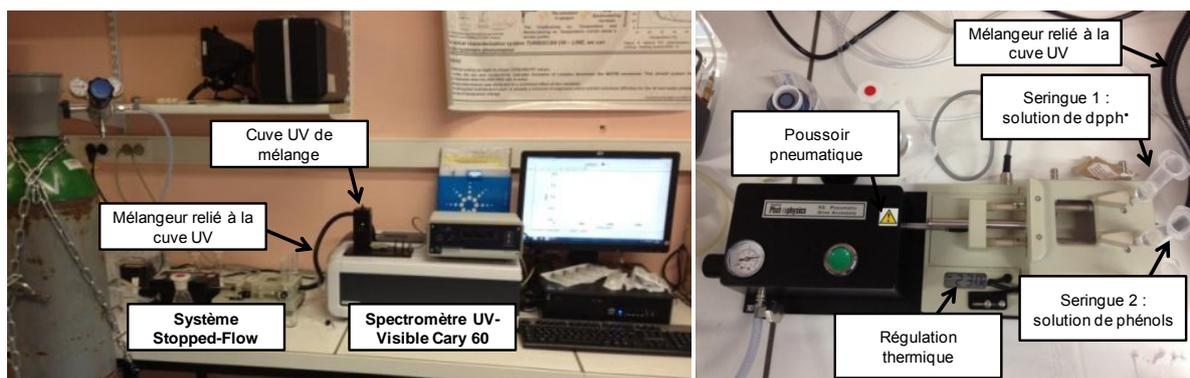


Figure 100: Photographies du spectromètre UV-Visible Cary 60 et du système stopped-flow.

- **Séparation et identification des produits d'oxydation**

Les produits d'oxydation sont identifiés à l'aide d'un GC Thermofisher, équipée d'un injecteur AI 3000 et connectée à un détecteur simple quadropole DSQ II (Thermofisher). Les composés sont séparés sur une colonne de 30 m, DB5MS de diamètre interne 0,25 mm et de 0,25 μm d'épaisseur (J&W Scientific, Folsom, CA, USA). Le gaz vecteur (Helium ultra-pur) est injecté à un débit de 1,0 mL/min. L'injecteur, la ligne de transfert et la source d'ions sont maintenues à 250, 250 and 220 $^{\circ}\text{C}$ respectivement. Le spectromètre de masse, servant de détecteur, est utilisé en mode Impact Electronique (EI) avec un voltage de 70 eV. La colonne est maintenue à 50 $^{\circ}\text{C}$ pendant 5 min et programmée à 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ jusqu'à 250 $^{\circ}\text{C}$ et maintenue à cette température pendant 10 min. les solutions sont injectées en mode SPLIT avec un ratio de 12. La librairie NIST est utilisée, autant que possible, pour identifier la structure chimique des composés.

- **Purification des substrats**

Le décanal, fourni par la société IFF, ainsi que les solvants utilisée pour le test dpph• sont distillés sous vide avant toute utilisation.

- **Oxydation au Petrooxy**

2 mL de decanal ajouté à 3 mL de solvant (octane, octanol..) sont introduits dans la cellule (25 mL) du PetroOxy à température ambiante. A ce mélange, des concentrations en antioxydants variables sont ajoutés. Les solutions en antioxydants sont préparées dans l'acétate d'éthyle, solvant inerte à l'oxydation et dont l'effet sur la cinétique d'oxydation ou d'inhibition est nul. Les concentrations sont de l'ordre de 10^{-2} M et les volumes ajoutés sont les plus faibles possibles. La cellule est ensuite fermée et la solution est chauffée à 80 $^{\circ}\text{C}$ sous une atmosphère d'oxygène pur (300 kPa) conduisant ainsi à l'oxydation du décanal. La pression est suivie jusqu'à ce que 50 % de la pression maximale mesurée après le chauffage soit atteinte.

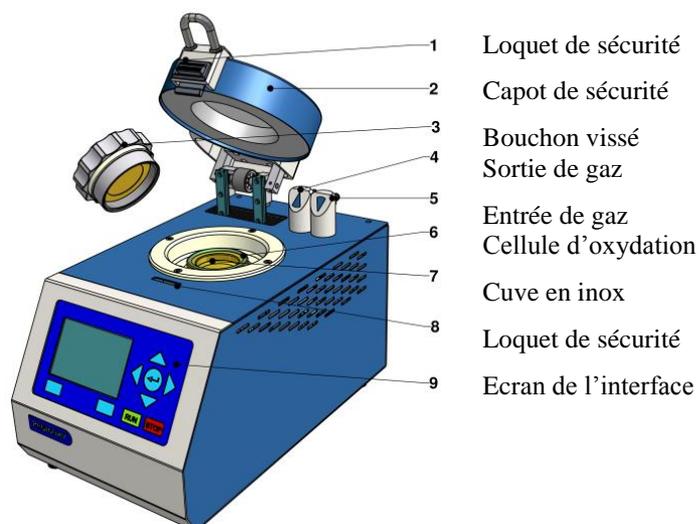


Figure 101: "PetroOxy" utilisé pour la mesure de la consommation d'oxygène pendant les réactions d'autoxydation, société Petrotest.

- **Synthèse des phénols *o*-substitués à partir du BHA, isoegenol et du créosol**

Il s'agit d'une synthèse en trois étapes constituée :

- Une O-allylation par le bromure d'allyle (1,1 équiv.) effectuée en présence d'un excès de carbonate de potassium (10 équiv.) dans l'acétone, à reflux pendant 12h conduisant ainsi à l'éther allylique **B**.
- Un réarrangement de Claisen du composé **B** par chauffage à 220 °C pendant 2h sous μ ondes, formant ainsi le phénol **C**, substitué en position *ortho*-.
- Une isomérisation de la double liaison du phénol **C** par chauffage à 150 °C pendant 3h sous μ ondes en présence de 10 équivalents de KOH dans le méthanol.

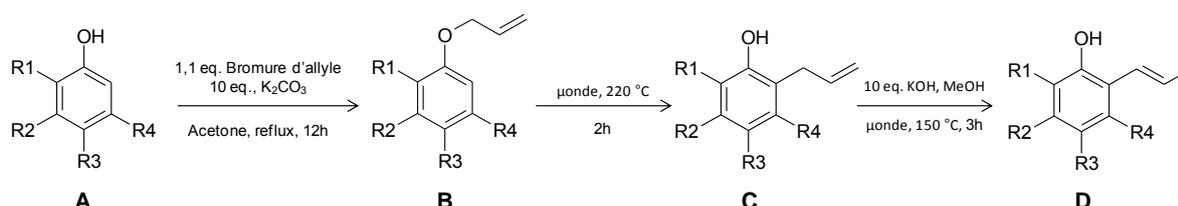


Figure 102: Schéma de synthèse adaptée pour greffer un groupement propényle en position *ortho*- d'un phénol **A**.

A l'issue de chaque étape, les produits sont purifiés par flash chromatographie (acétate d'éthyle/ éther de pétrole 1/9) et analysés par RMN.

- **Synthèse du phénol *o*-substitué 40D à partir du sésamol**

Le phénol **40 C** est synthétisé de la façon suivante :

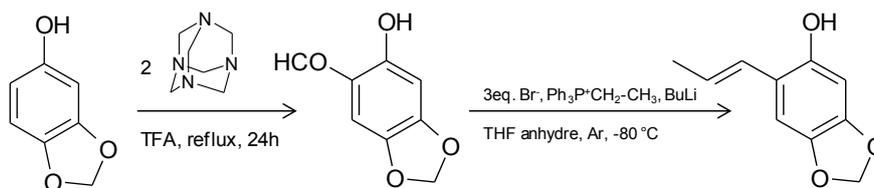


Figure 103: Schéma de synthèse modifiée pour greffer un groupement propényle en position ortho- du sésamol 40.

- Le sésamol **40** est chauffé à reflux avec 2 équiv. d'hexaméthylènetétramine pendant 24h.
- On effectue ensuite une réaction de Wittig pour obtenir le produit désiré **40D**. Le sel de phosphonium est synthétisé par mélange de triphénylphosphine avec le bromure d'éthane (Br-CH₂-CH₃) dans le toluène, à 100 °C sous μondes pendant 3h. La réaction de Wittig s'effectue dans le THF anhydre à -78 °C.

A l'issue de chaque étape, les produits sont purifiés par flash chromatographie (acétate d'éthyle/ éther de pétrole 1/9) et analysés par RMN.

• Spectroscopie RMN ¹H et ¹³C des dérivés phénoliques synthétisés

Les mesures ont été réalisées sur un spectromètre Brüker AC 200 (200, 13MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les abréviations se rapportent à la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), s (sextuplet), m (multiplet) dd (doublet de doublet). Les spectres sont obtenus dans le CDCl₃.

Résultats

- Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph[•] des phénols odorants dans le *m*-xylène

Tableau 22: Détermination des constantes de vitesse ($M^{-1}.s^{-1}$) des 18 phénols (antioxydants classiques et phénols odorants) dans le *m*-xylène à 25 °C par le test dpph[•].

	[dpph [•]] (M)	[ArOH] ₀ (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
BHT, 2	1,2×10 ⁻⁴	1,20 × 10 ⁻³	0,002084	0,18
		2,48 × 10 ⁻³	0,005160	
		3,68 × 10 ⁻³	0,007347	
		5,00 × 10 ⁻³	0,009304	
sabiliff, 4	1,2×10 ⁻⁴	9,70 × 10 ⁻³	0,001171	0,13
		18,8 × 10 ⁻³	0,002690	
		29,0 × 10 ⁻³	0,003905	
		38,1 × 10 ⁻³	0,005072	
thymol, 7	1,2 × 10 ⁻⁴	1,48 × 10 ⁻³	0,001014	0,96
		3,70 × 10 ⁻³	0,002951	
		5,18 × 10 ⁻³	0,004280	
		7,40 × 10 ⁻³	0,006704	

2,6-diméthylphénol, 9	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,09 \times 10^{-3}$	0,003870	0,81
		$4,33 \times 10^{-3}$	0,005190	
		$6,18 \times 10^{-3}$	0,007270	
		$4,94 \times 10^{-3}$	0,005850	
2,4-diméthylphénol, 11	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,07 \times 10^{-3}$	0,01548	3,47
		$4,30 \times 10^{-3}$	0,02161	
		$1,84 \times 10^{-3}$	0,009670	
		$1,23 \times 10^{-3}$	0,007160	
2,3-diméthylphénol, 17	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,03 \times 10^{-3}$	0,00263	0,66
		$4,23 \times 10^{-3}$	0,00226	
		$6,05 \times 10^{-3}$	0,22529	
		$4,84 \times 10^{-3}$	0,00441	
p-crésol, 24	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,30 \times 10^{-3}$	0,00205	0,51
		$5,28 \times 10^{-3}$	0,00356	
		$6,60 \times 10^{-3}$	0,00434	
catéchol, 3	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0362	432
			0,0369	
			0,0365	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0023	30,1
			0,0028	
			0,0026	
vanitrope, 13	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,55 \times 10^{-3}$	0,00384	1,32
		$5,68 \times 10^{-3}$	0,00596	
		$7,10 \times 10^{-3}$	0,00823	
		$4,61 \times 10^{-3}$	0,00435	
dihydroeugénol, 14	$1,2 \times 10^{-4}$	$3,34 \times 10^{-3}$	0,01678	4,25
		$4,67 \times 10^{-3}$	0,02217	
		$6,68 \times 10^{-3}$	0,02965	
		$1,34 \times 10^{-3}$	0,00688	
crésol, 19	$1,2 \times 10^{-4}$	$4,93 \times 10^{-3}$	0,02435	5,46
		$6,90 \times 10^{-3}$	0,03436	
		$9,86 \times 10^{-3}$	0,05469	
		$1,97 \times 10^{-3}$	0,01144	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$4,73 \times 10^{-3}$	0,01499	3,35
		$7,58 \times 10^{-3}$	0,02334	
		$9,47 \times 10^{-3}$	0,03128	
		$6,16 \times 10^{-3}$	0,02049	
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,2093	2470
			0,2056	
			0,2099	
BHA, 5	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0120	135
			0,0115	
			0,0130	

- Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph^\bullet des phénols odorants dans l'acétate d'éthyle, le MTBE et l'acétone pour les phénols 1, 8 et 20

Tableau 23: Détermination des constantes de vitesse (k en $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans l'acétate d'éthyle à 25 °C par le test dpph^\bullet .

	$[\text{dpph}^\bullet]$ (M)	$[\text{ArOH}]$ (M)	k_{app}	k ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02041	250
			0,02141	
			0,02101	

isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00057	6,8
			0,00061	
			0,00058	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$5,14 \times 10^{-3}$	0,00321	0,7
			$4,11 \times 10^{-3}$	
			$3,08 \times 10^{-3}$	
			$2,16 \times 10^{-3}$	

Tableau 24: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans le MTBE à 25 °C par le test dpph $\dot{\cdot}$.

	[dpph $\dot{\cdot}$] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02966	372
			0,03231	
			0,03121	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00048	5,9
			0,00049	
			0,00048	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$5,14 \times 10^{-3}$	0,00341	0,8
			$4,11 \times 10^{-3}$	
			$3,08 \times 10^{-3}$	
			$2,16 \times 10^{-3}$	

Tableau 25: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans l'acétone à 25 °C par le test dpph $\dot{\cdot}$.

	[dpph $\dot{\cdot}$] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02572	316
			0,02686	
			0,02621	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00143	6,2
			0,00149	
			0,00138	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$5,14 \times 10^{-3}$	0,00658	1,6
			$4,11 \times 10^{-3}$	
			$3,08 \times 10^{-3}$	
			$2,16 \times 10^{-3}$	

- Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph $\dot{\cdot}$ des phénols odorants dans les alcools pour les phénols 1, 8 et 20

Tableau 26: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans le décanol à 25 °C par le test dpph $\dot{\cdot}$.

	[dpph $\dot{\cdot}$] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,05491	648
			0,05520	
			0,05312	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,01272	150
			0,01286	
			0,01321	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00055	6,1
			0,00060	
			0,00058	

Tableau 27: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans l'octanol à 25 °C par le test dpph \cdot .

	[dpph \cdot] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,05084	600
			0,05086	
			0,05111	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,01271	150
			0,01294	
			0,01256	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0007	8,0
			0,0007	
			0,0006	

Tableau 28: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans l'héxanol à 25 °C par le test dpph \cdot .

	[dpph \cdot] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0427	504
			0,0428	
			0,0425	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0167	197
			0,0168	
			0,0165	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0011	13,5
			0,0011	
			0,0011	

Tableau 29: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans le butanol à 25 °C par le test dpph \cdot .

	[dpph \cdot] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02907	343
			0,02886	
			0,02921	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02847	336
			0,02855	
			0,02832	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00157	18,5
			0,00145	
			0,00151	

Tableau 30: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans l'éthanol à 25 °C par le test dpph \cdot .

	[dpph \cdot] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,03356	396
			0,03365	
			0,03321	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,04610	544
			0,04681	
			0,04627	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,00595	70,2
			0,00591	
			0,00585	

Tableau 31: Détermination des constantes de vitesse (k en $M^{-1}.s^{-1}$) des phénols 1, 8 et 20 dans le méthanol à 25 °C par le test dpph*.

	[dpph] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k ($M^{-1}.s^{-1}$)
tocophérol, 1	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,08339	984
			0,08421	
			0,08378	
isoeugénol, 8	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,01017	1200
			0,01035	
			0,01023	
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,0068	80,4
			0,0065	
			0,0067	

- Détermination du nombre stœchiométrique

Tableau 32: Détermination du nombre stœchiométrique dans le *m*-xylène à 25 °C par le test dpph*.

	$A_{0, dpph}$	$A_{f, dpph}$	$n_{0, phenol}$ (mol)	Δn_{dpph} (mol)	σ
tocophérol, 1	1,70	1,05	$7,4 \times 10^{-8}$	$1,6 \times 10^{-7}$	2,2
	1,70	0,36	$1,5 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-7}$	2,1
	1,70	0,68	$1,1 \times 10^{-7}$	$2,4 \times 10^{-7}$	2,2
	1,70	0,13	$1,9 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-7}$	2,0
BHT, 2	1,70	0,98	$7,6 \times 10^{-8}$	$1,7 \times 10^{-7}$	2,2
	1,70	0,72	$9,5 \times 10^{-8}$	$2,3 \times 10^{-7}$	2,4
	1,70	0,51	$1,2 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$	2,3
	1,70	0,33	$1,6 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-7}$	2,0
catéchol, 3	1,70	1,13	$7,2 \times 10^{-8}$	$1,4 \times 10^{-7}$	2,0
	1,70	0,20	$1,8 \times 10^{-7}$	$3,5 \times 10^{-7}$	2,0
	1,70	0,97	$0,9 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-7}$	1,9
	1,70	0,48	$1,5 \times 10^{-7}$	$2,9 \times 10^{-7}$	1,9
BHA, 5	1,70	1,07	$7,4 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-7}$	2,0
	1,70	0,16	$1,8 \times 10^{-7}$	$3,6 \times 10^{-7}$	2,0
	1,70	0,75	$1,0 \times 10^{-7}$	$2,2 \times 10^{-7}$	2,1
	1,70	0,56	$1,3 \times 10^{-7}$	$2,7 \times 10^{-7}$	2,1
isoeugénol, 8	1,70	1,45	$7,2 \times 10^{-8}$	$0,6 \times 10^{-7}$	0,9
	1,70	1,05	$1,7 \times 10^{-7}$	$1,6 \times 10^{-7}$	0,9
	1,70	1,38	$0,8 \times 10^{-7}$	$0,8 \times 10^{-7}$	1,0
	1,70	0,56	$1,9 \times 10^{-7}$	$1,8 \times 10^{-7}$	0,9
2,4-diméthylphénol, 11 (5h)	1,70	1,43	$6,2 \times 10^{-8}$	$0,6 \times 10^{-7}$	1,0
	1,70	1,11	$1,3 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-7}$	1,1
	1,70	0,98	$1,8 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-7}$	0,9
	1,70	1,16	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-7}$	1,0
2,4-diméthylphénol, 11 (24h)	1,70	1,32	$6,2 \times 10^{-8}$	$0,9 \times 10^{-7}$	1,5
	1,70	0,90	$1,3 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-7}$	1,5
	1,70	0,65	$1,8 \times 10^{-7}$	$2,5 \times 10^{-7}$	1,4
	1,70	0,80	$1,4 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-7}$	1,5
eugénol, 20	1,70	1,02	$7,1 \times 10^{-8}$	$1,6 \times 10^{-7}$	2,3
	1,70	0,87	$0,9 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-7}$	2,2
	1,70	0,78	$1,0 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-7}$	2,0
	1,70	0,30	$1,5 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-7}$	2,1

- **Séparation et identification des produits d'oxydation**

Les produits d'oxydation non exhaustifs identifiés dans le milieu après la détermination des constantes de vitesse dans le *m*-xylène par GC-MS sont les suivants :

Tableau 33: Temps de rétention (min) et principaux ions fragments des phénols et des produits d'oxydation formés lors du test *dpph*[•] dans le *m*-xylène, déterminés par GC-MS.

Phénol	tr (min)	m/z	Produits d'oxydation	tr (min)	m/z
BHT, 2	17,2	220, 205	Quinone-méthide	16,8	218, 203
Stabiliff, 4	21,1	292, 277	Quinone-méthide	24,1	290, 275
BHA, 5	17,0	180, 165	Dimère du BHA	27,6	358, 302
Mésitol, 6	11,80	136, 121	Quinone-méthide	11,20	270, 265
Isoeugénol, 8	16,6	164, 149	Dimère de l'isoeugénol	31,5	326, 311
Créosol, 19	12,9	138, 123	Dimère du créosol	26,5	274, 241
Eugénol, 20	15,5	164, 149	Dimère de l'eugénol	30,9	326, 297
Vanitrope,	17,8	178, 149	Dimère du vanitrope	29,8	354, 325
2,6-diméthylphénol, 9	11,5	122, 107	Dimère 1 (80%)	21,9	242, 227
			Dimère 2 (75%)	25,8	242, 212
2,4-diméthylphénol, 11	12,1	122, 107	Dimère 1 (10%)	21,6	242, 207
			Dimère 2 (100%)	22,2	242, 227
			Dimère 3 (10%)	23,4	242, 207
2,3-diméthylphénol, 17	12,6	122, 107	Dimère 1 (20%)	23,6	242, 207
			Dimère 2 (35 %)	24,3	242, 227
			Dimère 3 (15%)	24,7	242, 207
			Dimère 4 (10%)	28,2	242, 207
TBHQ, 48	17,8	166,151	quinone	13,1	164, 149

- **Détermination des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au *dpph*[•] des phénols naturels**

Tableau 34: Détermination des constantes de vitesse apparentes (k_{app}) des phénols « naturels » ($C = 1,2 \times 10^{-4} M$) par le test *dpph*[•] ($C = 1,2 \times 10^{-4} M$) dans le toluène, méthanol, méthanol acidifié (Acide acétique, 8,75 mM) et méthanol/eau 80/20.

	toluène	méthanol	méthanol Ac.	MeOH/H2O
Tocophérol, 1	0,2093	0,08339	0,0641	0,4468
	0,2056	0,08421	0,0638	0,4446
	0,2099	0,08378	0,0640	0,4464
Acide sinapinique, 39	nd	0,2786	0,0282	0,2155
		0,2738	0,0277	0,2118
		0,2816	0,0285	0,2178
Sesamol, 40	0,0246	0,0331	0,00696	0,0668
	0,0240	0,0324	0,00681	0,0653
	0,0250	0,0336	0,00707	0,0678
Catéchol, 3	0,0362			
	0,0369	nd	nd	nd
	0,0365			
Hydroxytyrosol, 41	0,0292	0,1420	0,01137	0,4325
	0,0299	0,1453	0,011645	0,44268
	0,0303	0,1473	0,01180	0,4488
Acide caféique, 42	0,02921	0,18047	0,03188	0,1062
	0,02975	0,18377	0,03247	0,108205

	0,03001	0,1854	0,03276	0,1091
Quercétine, 43	nd	0,1714	0,01218	0,3001
		0,1784	0,01268	0,3123
		0,1723	0,01224	0,3016
		0,04190	0,02078	0,02587
Acide rosmarinique, 44	nd	0,04360	0,02162	0,02692
		0,04211	0,02089	0,02600
		0,1697	0,03858	0,3152
Pyrogallol, 38	nd	0,1766	0,04016	0,3281
		0,1758	0,03997	0,3265
		0,1889	0,03992	0,1472
Acide gallique, 45	nd	0,1910	0,04037	0,1488
		0,1902	0,04020	0,1482
		0,1285	0,04034	> 4,0
Gallate de propyle, 46	nd	0,1299	0,04079	> 4,0
		0,1294	0,04063	> 4,0
		0,1757	0,01145	0,6341
Myricétine, 47	nd	0,1803	0,01176	0,6508
		0,1780	0,01161	0,6425
		0,14		

- **Analyse RMN des phénols *o*-substitués (Solvant = CDCl₃)**

5B huile jaune ; 45%. ¹H NMR δ(ppm) : 1.44 (9H, s), 3.81 (3H, s), 4.56 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.32 (1H, dd, *J*₁ = 10.6 Hz et *J*₂ = 1.5 Hz), 5.49 (1H, dd, *J*₁ = 17.3 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz), 6.12 (1H, m), 6.71 (1H, dd, *J*₁ = 8.8 Hz et *J*₂ = 3.1 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 3.1 Hz).

¹³C NMR δ (ppm) : 29.8 (CH₃), 35.0 (C), 55.6 (CH₃), 69.5 (CH₂), 109.8 (CH₂), 113.3 (CH), 114.3 (CH), 116.7 (CH₂), 133.9 (CH), 140.0 (C), 151.8 (C), 153.4 (C).

8B huile jaune ; 70%. ¹H NMR δ(ppm) : 1.89 (3H, dd, *J*₁ = 6.5 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 3.89 (3H, s), 4.61 (2H, dt, *J*₁ = 5.4 Hz et *J*₂ = 1.4 Hz), 5.30 (1H, dq, *J*₁ = 10.4 Hz et *J*₂ = 1.4 Hz), 5.42 (1H, dq, *J*₁ = 17.2 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 6.10 (2H, m), 6.35 (1H, dd, *J*₁ = 15.7 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 6.83 (1H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 1.6 Hz)

¹³C NMR δ(ppm) : 18.4 (CH₃), 55.8 (CH₃), 69.9 (CH₂), 108.9 (CH), 113.4 (CH), 117.9 (CH₂), 118.6 (CH), 123.9 (CH), 130.6 (CH), 131.5 (C), 133.4 (CH), 147.1 (C), 149.4 (C).

19B huile incolore, 80%. ¹H NMR δ(ppm) : 2.32 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.60 (2H, dt, *J*₁ = 5.4 Hz et *J*₂ = 1.4 Hz), 5.30 (1H, dq, *J*₁ = 17.2 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 5.44 (1H, dq, *J*₁ = 17.2 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 6.09 (1H, m), 6.70 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.73 (1H, s), 6.80 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

¹³C NMR δ(ppm) : 21.0 (CH₃), 55.8 (CH₃), 70.1 (CH₂), 112.8 (CH), 113.7 (CH), 117.8 (CH₂), 120.8 (CH), 130.9 (C), 133.7 (CH), 145.8 (C), 149.3 (C).

49B huile incolore; 50%. ¹H NMR δ(ppm) : 1.49 (9H, s), 2.38 (3H, s), 4.63 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 5.36 (1H, dd, *J*₁ = 10.6 Hz et *J*₂ = 1.5 Hz), 5.54 (1H, dd, *J*₁ = 17.2 Hz et *J*₂ = 1.6 Hz), 6.18 (1H, m), 6.85 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.05 (1H, dd, *J*₁ = 8.2 Hz et *J*₂ = 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

¹³C NMR δ(ppm) : 20.9 (CH₃), 29.9 (CH₃), 34.8 (C), 69.0 (CH₂), 112.6 (CH), 116.8 (CH₂),

127.1 (CH), 127.6 (CH), 129.5 (C), 133.9 (CH), 138.1 (C), 155.4 (C).

5C huile orange ; 70%. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.43 (9H, s), 3.41 (2H, dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.94 (1H, s), 5.21 (1H, m), 5.25 (1H, s), 6.01 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 29.7 (CH₃), 34.9 (C), 36.5 (CH₃), 55.6 (CH₂), 112.2 (CH), 112.4 (CH), 117.1 (CH₂), 125.8 (C), 136.2 (CH), 138.4 (C), 147.3 (C), 153.0 (C).

8C huile jaune ; 65%. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.88 (3H, dd, $J_1 = 6.5$ Hz et $J_2 = 1.6$ Hz), 3.44 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.90 (3H, s), 5.09 (2H, m), 5.69 (1H, s), 6.09 (2H, m), 6.34 (1H, dd, $J_1 = 15.8$ Hz et $J_2 = 1.6$ Hz), 6.76 (1H, s), 6.79 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 18.4 (CH₃), 33.9 (CH₂), 56.0 (CH₃), 105.9 (CH), 115.5 (CH₂), 120.3 (CH), 123.2 (CH), 126.3 (C), 129.9 (C), 130.9 (CH), 136.6 (CH), 142.6 (C), 146.5 (C).

19C huile jaune ; 80%. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 2.31 (3H, s), 3.43 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 5.11 (2H, m), 5.59 (1H, s), 6.04 (1H, m), 6.60 (2H, s).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 21.1 (CH₃), 33.9 (CH₂), 55.9 (CH₃), 109.6 (CH), 115.4 (CH₂), 122.5 (CH), 125.5 (C), 128.8 (C), 136.9 (CH), 141.1 (C), 146.2 (C).

49C huile jaune ; 75%. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.47 (9H, s), 2.33 (3H, s), 5.13 (1H, s), 5.27 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 5.31 (1H, dq, $J_1 = 7.8$ Hz et $J_2 = 1.7$ Hz), 6.08 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 20.9 (CH₃), 29.9 (CH₃), 34.6 (C), 36.3 (CH₂), 117.0 (CH₂), 124.9 (C), 126.4 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (C), 136.5 (CH), 136.7 (C), 151.3 (C).

5D huile orange ; 80%. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.43 (9H, s), 1.95 (2H, dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.01 (1H, s), 6.15 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 18.9 (CH₃), 29.6 (CH₃), 34.8 (C), 55.6 (CH₃), 109.1 (CH), 113.2 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (C), 130.3 (CH), 137.8 (C), 145.5 (C), 152.8 (C).

8D poudre blanche, $T_f = 111$ °C ; 65% ; $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.89 (6H, m), 3.90 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.12 (1H, m), 6.34 (2H, m), 6.69 (1H, dd, $J_1 = 15.9$ Hz et $J_2 = 1.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H, d; $J = 1.7$ Hz).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 18.3 (CH₃), 18.9 (CH₃), 56.0 (CH₃), 105.9 (CH), 116.9 (CH), 123.3 (CH), 124.0 (C), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 129.7 (C), 130.9 (CH), 141.7 (C), 146.7 (C).

19D poudre blanche, $T_f = 58$ °C ; 50% ; $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) : 1.94 (3H, dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 2.32 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.80 (1H, s), 6.34 (1H, m, CH), 6.58 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J_1 = 15.8$ Hz et $J_2 = 1.7$ Hz), 6.85 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (ppm) : 19.0 (CH₃), 21.2 (CH₃), 56.0 (CH₃), 109.8 (CH), 118.9 (CH), 123.8 (C), 125.2 (CH), 126.6 (CH), 128.7 (C), 140.3 (C), 146.4 (C).

49D huile jaune ; 40%. $^1\text{H NMR } \delta(\text{ppm})$: 1.48 (9H, s), 1.98 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.33 (3H, s), 5.20 (1H, s), 6.17 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR } \delta(\text{ppm})$: 19.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 29.8 (CH₃), 34.6 (C), 125.6 (C), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 128.8 (C), 130.4 (CH), 135.9 (C), 149.1 (C).

40D

Solide jaune Tf = 65 °C; 20%. $^1\text{H NMR } \delta(\text{ppm})$: 1.90 (3H, dd, $J_1 = 1.7$ Hz et $J_2 = 6.6$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.90 (2H, s), 6.03 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.78 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR } \delta(\text{ppm})$: 18.8 (CH₃), 98.2 (CH₂), 101.0 (CH), 102.2 (CH), 105.8 (CH), 117.4 (C), 124.9 (CH), 126.4 (CH), 141.8 (C), 147.0 (C), 147.3 (C).

- **Détermination des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène par le test au dpph^\bullet des phénols *o*-substitués**

Tableau 35: Détermination des constantes de vitesse de transfert d'hydrogène (k en $\text{M}^{-1}.\text{s}^{-1}$) des phénols *o*-substitués 5d, 8d, 19d, 40d dans le *m*-xylène par le test dpph^\bullet .

	$[\text{dpph}^\bullet]$ (M)	$[\text{ArOH}]$ (M)	k_{app}	k ($\text{M}^{-1}.\text{s}^{-1}$)
5d	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,01823	218
			0,01871	
			0,01847	
8d	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,02036	246
			0,02111	
			0,02105	
19d	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,003237	39,1
			0,003356	
			0,003346	
40d	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,04321	522
			0,04538	
			0,04410	

-Chapitre 2-

Etude des phénomènes de synergie entre les antioxydants phénoliques, les phénols et les additifs de la parfumerie.

II.1. Introduction aux phénomènes de synergie

Les parfums, constitués d'une multitude de fragrances, sont des milieux propices aux interactions entre les phénols odiférants ou antioxydants classiques initialement ajoutés aux fragrances. Certaines combinaisons d'antioxydants montrent en effet d'importantes **interactions** conduisant à un effet global de protection plus prononcé que le simple effet additif. Ce type d'observation a été qualifié de « **synergie d'antioxydants** » en 1961 par Uri.²¹⁵ A l'inverse, certains de ces mélanges démontrent des propriétés antagonistes, c'est-à-dire un effet plus faible que la somme de chacun, voire du plus actif d'entre eux. Ces phénomènes suscitent un intérêt croissant et le nombre d'articles de journaux ou de revue répondant au croisement des mots clés « antioxydant » et « synergistic » référencés dans la base de données Sci Finder ne cesse d'augmenter depuis une vingtaine d'années (+ 600%) (Figure 104).

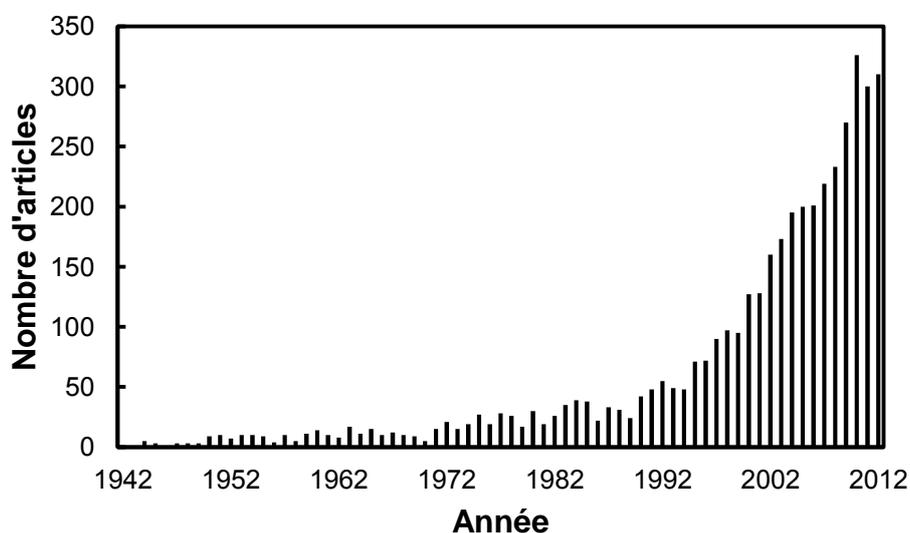


Figure 104: Nombre d'articles et de revues référencés dans Sci Finder au cours des années et répondant au croisement des mots clés "antioxydant" et "synergistic".

Les 10 journaux qui traitent le plus des synergies entre antioxydants se réfèrent à trois domaines principaux : **l'agroalimentaire** et les huiles (en marron, 51 %), la **biochimie** (en bleu, 39 %), et **les polymères** (en vert, 10 %) comme en atteste la Figure 105.

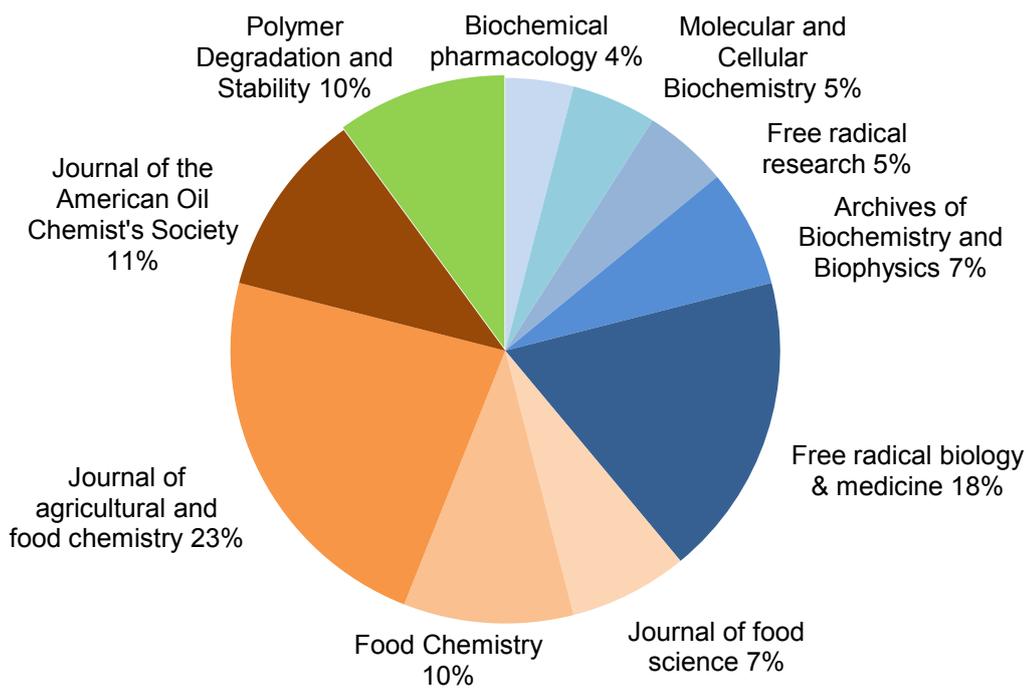


Figure 105: Répartition des articles selon les 10 principaux journaux qui répondent le plus aux mots clés : "antioxydant" et "synergistic", sans restriction de date, dans Sci Finder.

Dans ces articles, de nombreuses synergies sont reportées, et ce, principalement pour l'inhibition de l'oxydation de lipides. Quelques exemples de mélange sont présentés dans le Tableau 36.

II.1. Introduction aux phénomènes de synergie

Tableau 36: Synergies les plus fréquemment reportées dans la littérature. Base de données : Sci Finder, mots clés : "antioxydant" et "synergistic". Le mélange est décrit par l'antioxydant et le co-antioxydant. Les techniques et les milieux dans lesquels ces phénomènes sont observés sont indiqués ainsi que les références des articles correspondants.

Antioxydant	co-antioxydant	substrat/milieu	techniques de suivi d'oxydation	Réf.
α-tocophérol	acide ascorbique	lard/liposomes acide linoléique/ micelles methyl linoleate/ <i>tert</i> -butyl alcool	consommation d'O ₂	106, 216-220
α-tocophérol	1,9-diméthylphenotiazine BHT tert-butylcatéchol	styrène/chlorobenzène	consommation d'O ₂	106
α-tocophérol	2,6-tertbutyl-4-styrylphénol 2,6-tertbutyl-4-méthoxyphénol	styrène/chlorobenzène	consommation d'O ₂	221
quercétine	α -tocophérol	linoléate de méthyle/émulsion H/E	consommation d'O ₂	222
α-tocophérol	polyphénols du thé vert flavonols resvératrol	Acide linoléique/ micelles	consommation d'O ₂	216, 223
α-tocophérol	BHT	dpph [•] /benzène	test au dpph	224
BHA	BHT	dpph [•] /benzène	test au dpph	
α-tocophérol	quercétine-épicatéchine quercétine-catéchine	linoléate de méthyle/ tert-butylalcool linoléate de méthyle/ chlorobenzène	consommation d'O ₂	225
α-tocophérol	acide caféique	lipides/muscle de poisson	dosage ROOH	226
myricétine	α -tocophérol	triacylglycérols/ huile de tournesol	consommation d'O ₂	227
acide rosmarinique	acide caféique-quercétine	linoléique acide/méthanol	consommation d'O ₂	228
α-tocophérol	resvératrol et analogues	acide linoléique/ micelles	dosage ROOH	229

Dans la plupart des cas, il est principalement question de la **régénération** de l' α -tocophérol par des phénols ou l'acide ascorbique, observée lors du suivi d'oxydation de lipides. L'origine et l'utilisation des composés antioxydants référencés ainsi que les domaines des journaux dans lesquels sont publiés ces travaux montrent qu'il existe un réel intérêt médical à la compréhension de ces synergies. Elle peut en effet permettre d'expliquer comment certaines prises régulières d'aliments peuvent éviter ou diminuer les risques de maladies.²³⁰ L' α -tocophérol étant l'un des isomères de la vitamine E, il est naturellement présent dans les cellules du corps humain et son rôle essentiel consiste à inhiber l'oxydation des lipides, souvent responsable de maladies telles que la maladie d'Alzheimer ou de cancers...²³¹ Or, de nombreux aliments comme le thé vert, certains légumes ou même le vin, contiennent de nombreux phénols ou polyphénols naturels,²³² permettent de conserver le taux d' α -tocophérol à un niveau élevé, et ainsi prolonger son activité.

Cependant, très peu de ces travaux proposent de règles présidant à l'apparition de ces synergies. En effet, alors que le mécanisme d'action de la plupart des antioxydants est connu^{34, 233} et peut être discuté à partir de raisonnements cinétiques et thermodynamiques, les mécanismes impliqués par ces processus de synergie restent obscurs. De manière très générale, il est considéré qu'une des espèces, la moins réactive, régénère l'antioxydant principal. On parle alors d'une association **antioxydant et co-antioxydant**.

Parmi ces synergies, la plus étudiée et la mieux comprise reste la synergie entre l' α -tocophérol et la vitamine C. En 1941, Golumbic et Mattill rapportent pour la première fois, le prolongement de l'activité de la vitamine E (tocophérols) en présence de la vitamine C lors de l'oxydation de lipides.²³⁴ Les travaux de Niki et *al.* ont fortement contribué à la compréhension de ce phénomène.²²⁰ Dans leur travail, ils reportent trois situations différentes d'oxydation du linoléate de méthyle amorcée par le 2,2'-azo-bis-2,4-diméthylvaléronitrile (AMVN) en solution alcoolique qui mettent clairement en évidence un phénomène de synergie : 1) en absence d'antioxydants, l'oxydation est rapide (courbe 1, Figure 106) ; 2) en présence d'ascorbate (courbe 2, Figure 106) ou d' α -tocophérol (courbe 3, Figure 106) l'oxydation est significativement ralentie et une période de latence, appelée période d'induction, apparaît clairement, et 3) en présence du mélange de ces deux composés, (courbe 4, Figure 106), la période d'induction est plus longue et l'activité est meilleure que la somme des deux effets (courbe pointillée ajoutée).

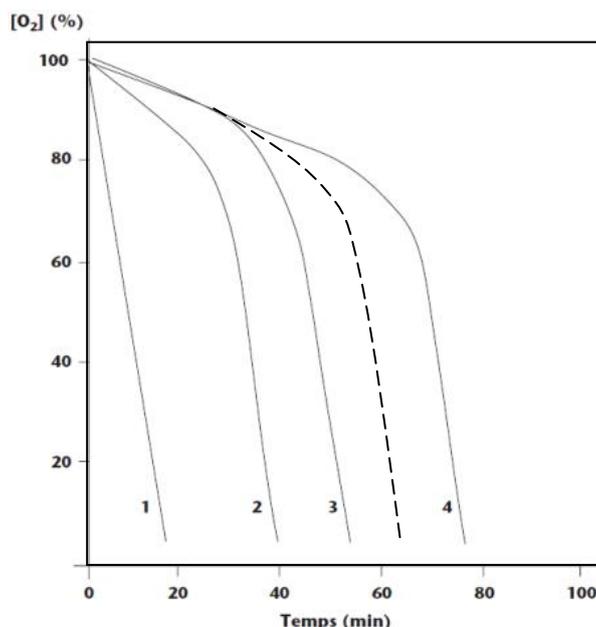


Figure 106: Inhibition du linoléate de méthyle en milieu alcoolique (*tert*-butanol/ méthanol, 3:1 vol/vol) par la vitamine C et/ ou la vitamine E (d'après Niki et al. 1984).²²⁰

Alors que les vitamines E et C sont consommées de manière linéaire lorsqu'elles sont ajoutées séparément, le suivi analytique du mélange des deux montre que la vitamine C (acide ascorbique) est d'abord consommée rapidement et la vitamine E maintenue constante. Une fois la quasi-totalité de la vitamine C consommée, la vitamine E commence à réagir. On parle alors de régénération d'un antioxydant (vitamine E) par un co-antioxydant (vitamine C). Le mécanisme réactionnel est présenté en Figure 107 dans le cas de deux milieux non miscibles :

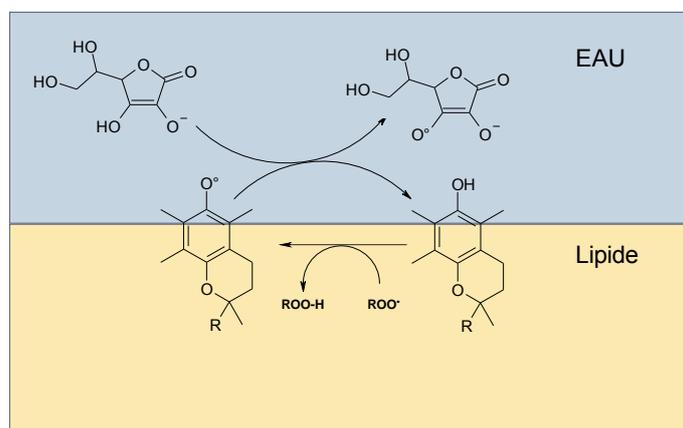


Figure 107: Mécanisme réactionnel généralement invoqué pour expliquer la synergie entre la vitamine C et l' α -tocophérol présent dans la vitamine E dans des milieux lipides/eau.

Cette synergie peut être facilement transposée à des milieux homogènes. Ultérieurement, Amorati et al. ont proposé, en 2002 et 2003, un mécanisme de régénération plus détaillé basé sur trois exemples de synergie : α -tocophérol/1,9-diméthylphenothiazine (MPTZ), α -tocophérol/*tert*-butylcatéchol et α -tocophérol/acide ascorbique.¹⁰⁶ Cette théorie, bien confortée expérimentalement, apporte une compréhension des mécanismes de synergie. Elle est basée sur des synergies rencontrées au cours d'oxydations d'oléfines, propagées par

des radicaux peroxytes ROO^\bullet . Cependant, dans le milieu de la parfumerie qui nous intéresse plus particulièrement, les composés les plus difficiles à stabiliser demeurent les aldéhydes, pour lesquels l'oxydation est propagée par des radicaux acylperoxytes $\text{R}(\text{CO})\text{OO}^\bullet$.¹¹ Bien qu'il soit encore difficile de prévoir et de maîtriser les processus de synergie, leur utilisation intéresse de plus en plus d'industriels et aboutit au dépôt de nombreux brevets depuis les années 2000 (Figure 108). En effet, de tels phénomènes permettent d'améliorer la préservation de matières sensibles à l'oxydation tout en minimisant les quantités d'antioxydant nécessaires.

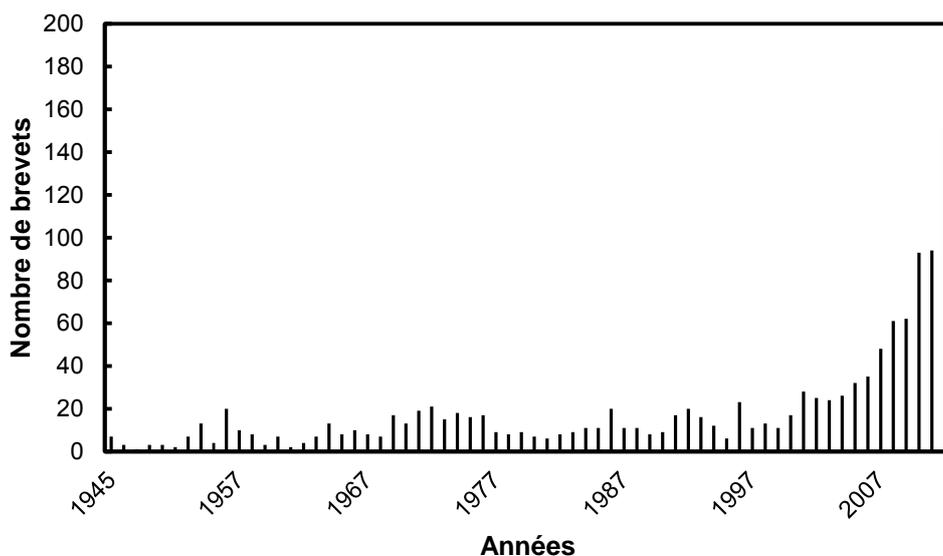


Figure 108: Nombre de brevets référencés dans Sci Finder au cours des années concernant le croisement des mots clés "antioxydant" et "synergistic".

Dans ce chapitre, nous avons étudié les phénomènes de synergie entre phénols par le test au dpph^\bullet et en conditions réelles d'oxydation de fragrances. Pour discuter de ces synergies, nous nous sommes appuyés sur la théorie développée par Amorati et *al.*¹⁰⁶. Ensuite, nous avons évalué l'effet du solvant sur la synergie α -tocophérol-BHT, qui présente un réel intérêt industriel, et enfin, nous avons étendu l'étude en abordant des synergies plus inattendues et complexes tels que celles faisant intervenir des antioxydants phénoliques et des acides organiques ou des additifs cosmétiques.

II.2. Etude des phénomènes de synergie entre phénols

II.2.1. Présentation de 3 cas de synergies et des mécanismes impliqués.^{106, 221}

Face au nombre important de travaux traitant des synergies et à l'absence de mécanismes clairement établis, Amorati et *al.* ont proposé en 2002 une « théorie » expliquant les phénomènes de synergie à partir de l'étude de 3 couples particuliers : α -tocophérol/vitamine C, α -tocophérol/1,9-diméthylphenotiazine (MPTZ) et α -tocophérol/*tert*-butylcatéchol lors de l'oxydation du styrène (Figure 109).¹⁰⁶ Cette théorie est basée sur **les constantes cinétiques** des différentes étapes de transfert d'hydrogène, **les concentrations** des espèces dans le milieu, et **les données thermodynamiques** des composés (notamment les valeurs de BDE).

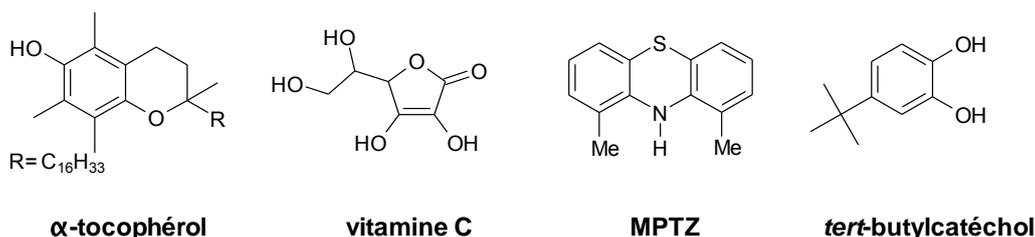


Figure 109: Structure chimique des composés étudiés par Amorati et *al.*¹⁰⁶

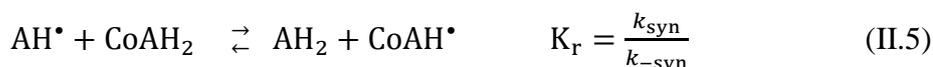
De manière générale, lorsqu'un phénomène de synergie est observé pour un couple de phénols, un des deux régénère le second par transfert d'hydrogène. L'antioxydant est défini comme étant le phénol le plus efficace pour inhiber l'oxydation, c'est-à-dire celui qui réagit le plus rapidement avec les radicaux peroxydes. L'autre phénol, moins réactif est qualifié de co-antioxydant. Il fonctionne en cédant un atome d'hydrogène au radical phénoxyde issu du premier phénol conduisant ainsi à la régénération de l'antioxydant.

Les étapes d'inhibition des radicaux peroxydes (ROO[•]), formés lors de l'oxydation du styrène, ou plus généralement d'un substrat RH, en présence de deux phénols antioxydant (AH₂) et co-antioxydant (CoAH₂) peuvent être décrites de la façon suivante si l'on ne considère, dans un premier temps, aucune interaction entre les phénols :



Les équations II.3 et II.4 représentent les réactions entre les radicaux phénoxydes et peroxydes (cette réaction est uniquement observée pour les phénols ayant un nombre stœchiométrique de 2). Cette réaction correspond soit à une réaction de recombinaison radicalaire ou soit à un second transfert d'hydrogène.

Dans le cas où un mécanisme de synergie entre les phénols intervient, une étape supplémentaire est à prendre en compte (Eq. II.5). Pour la plupart des mélanges de deux phénols, il s'agit d'un équilibre.



Le mélange de l' α -tocophérol **1** et de l'acide ascorbique (vitamine E-vitamine C), est particulier car la réaction de transfert d'hydrogène du co-antioxydant vers l'antioxydant est irréversible ($k_{\text{syn}} \gg k_{-\text{syn}}$) et l'équilibre précédent ne s'applique plus.

En pratique, une synergie entre phénols se traduit par un prolongement de l'activité de l'antioxydant. La période d'induction (τ), c'est-à-dire le temps pendant lequel la réaction d'oxydation est inhibée en présence du mélange, est alors égale à la somme de celle induite par la présence de l'antioxydant seul (τ_0) et celle engendrée par l'interaction antioxydant/co-antioxydant :

$$\tau = \tau_0 + \tau_0 \alpha \frac{[\text{CoAH}_2]}{[\text{AH}_2]} \quad (\text{II.6})$$

$[\text{CoAH}_2]$ et $[\text{AH}_2]$ sont les concentrations respectives en co-antioxydant et antioxydant et le **paramètre α** définit le coefficient de régénération, compris entre 0 (cas où il n'y a pas de synergie) et 1 (synergie optimale de 100 %). Un coefficient de 1 signifie que tout le co-antioxydant régénère l'antioxydant. Ce paramètre α dépend de la structure des phénols en mélange et de la capacité du co-antioxydant à régénérer l'antioxydant. Il peut s'exprimer en fonction des constantes de vitesse de réaction des radicaux phénoxyles (AH^\bullet et CoAH^\bullet) avec les radicaux peroxydes (ROO^\bullet), k'_{antiox} (Eq. II.3) et k'_{coantiox} (Eq. II.4), et de la constante d'équilibre K_r entre l'antioxydant, le co-antioxydant et leurs radicaux respectifs (Eq. II.5).

$$\alpha = K_r \frac{k'_{\text{coantiox}}}{k'_{\text{antiox}}} \quad (\text{II.7})$$

où

$$K_r = \frac{[\text{AH}_2][\text{CoAH}^\bullet]}{[\text{AH}^\bullet][\text{CoAH}_2]} \quad (\text{II.8})$$

$[\text{AH}^\bullet]$ et $[\text{CoAH}^\bullet]$ sont les concentrations en radicaux phénoxyles correspondant à l'antioxydant et au co-antioxydant.

Lorsque la synergie opère, la **réaction de régénération** (Eq. II.5) entre en **compétition** avec la réaction des radicaux phénoxyles de l'antioxydant avec les radicaux peroxydes (Eq. II.3), c'est-à-dire que la vitesse de transfert d'hydrogène entre le radical AH^\bullet de l'antioxydant et le co-antioxydant CoAH_2 ($k_{\text{syn}} [\text{CoAH}_2][\text{AH}^\bullet]$) (Eq. II.5) est supérieure ou au moins égale à la réaction de AH^\bullet avec les radicaux peroxydes ($k'_{\text{antiox}} [\text{AH}^\bullet][\text{ROO}^\bullet]$) (Eq. II.3). De ce fait, plus la constante de vitesse (k'_{antiox}) est élevée, moins la réaction de régénération est favorisée (Eqs. II.3. vs II.5). A l'inverse, plus la réaction entre les radicaux phénoxyles du co-antioxydant CoAH^\bullet et les radicaux peroxydes ROO^\bullet (Eq. II.4) est rapide (k'_{coantiox}), plus la réaction de régénération est favorisée. La consommation du produit de la

réaction de synergie (CoAH^\bullet) déplace l'équilibre dans le sens de la régénération d'après la constante d'équilibre K_r . De façon générale, plus cette valeur (K_r) est élevée, plus le coefficient de régénération α est proche de 1.

Dans le cas où la réaction de régénération est irréversible, c'est-à-dire $k_{\text{-syn}} \ll k_{\text{syn}}$ ou alors que les radicaux CoAH^\bullet sont plus rapidement consommés par les radicaux peroxydes (Eq. II.4) que par la réaction inverse de régénération (Eq. II.-5) ($k'_{\text{coantiox}} [\text{ROO}^\bullet] \gg k_{\text{-syn}} [\text{AH}_2]$), la condition de synergie précédente entre les Eqs. II.3 et II.5 est vérifiée et peut être exprimée de la façon suivante :

$$k'_{\text{antiox}}[\text{ROO}^\bullet][\text{AH}^\bullet] \leq k_{\text{syn}}[\text{CoAH}_2][\text{AH}^\bullet] \quad (\text{II.9})$$

ou encore :

$$[\text{CoAH}_2] \geq \left(\frac{k'_{\text{antiox}}}{k_{\text{syn}}} \right) [\text{ROO}^\bullet] \quad (\text{II.10})$$

Cette relation signifie que la synergie est favorisée à haute concentration en co-antioxydant et à faible concentration en radicaux peroxydes, soit indirectement en présence d'une quantité élevée d'antioxydant car il s'agit de l'inhibiteur privilégié de ces radicaux.

Dans le cas des mélanges de phénols, pour lesquels, un équilibre s'installe, une relation très intéressante a été également introduite par ces mêmes auteurs en 2003.²²¹ Elle permet de relier la constante d'équilibre K_r aux valeurs de BDE des deux phénols :

$$-RT \ln K_r \approx \Delta \text{BDE} = \text{BDE}_{\text{coantiox}} - \text{BDE}_{\text{antiox}} \quad (\text{II.11})$$

Cette différence de BDE est toujours positive car l'antioxydant possède généralement la plus faible valeur de BDE dans un solvant apolaire aprotique. Cette relation implique que plus la différence de BDE est faible, plus la constante d'équilibre K_r est élevée ($\text{BDE}_{\text{coantiox}} > \text{BDE}_{\text{antiox}}$) et plus la synergie devient importante.

Cette théorie est basée sur trois cas de synergie observée lors de l'oxydation du styrène dans le chlorobenzène, solvant dans lequel le mécanisme radicalaire (HAT) est favorisé.²³³ Dans le cadre cette thèse, nous avons étudié les synergies entre phénols observées au cours d'oxydation de fragrances peu polaires et très sensibles à l'oxydation : les aldéhydes. A partir de cette théorie, nous avons rationalisé nos résultats et avons approfondi la compréhension de ces synergies. Il faut noter que la réactivité des radicaux acylperoxydes (RC(O)OO^\bullet) est supérieure à celle des radicaux peroxydes ROO^\bullet pouvant ainsi compliquer la compréhension de ces phénomènes.¹¹ De plus, dans le cadre des travaux cités, les réactions de dismutation ou dimérisation des radicaux phénoxydes ne sont pas prises en compte alors que d'après nos travaux, les phénols peuvent se recombinaison et conduire à des dimères qui peuvent réagir à leur tour.

II.2.2. Phénomènes de synergie liée à l'activité de l'antioxydant phénolique le plus efficace : l' α -tocophérol

L' α -tocophérol est l'antioxydant phénolique de notre étude qui présente les meilleures propriétés antioxydantes.³⁵ De par sa solubilité dans la plupart des matrices, sa faible toxicité et ses propriétés antioxydantes,^{105, 235} il réunit toutes les conditions nécessaires à une utilisation en parfumerie et offre l'avantage d'être d'origine naturelle. Ce phénol étant généralement plus coûteux que les autres antioxydants synthétiques, la mise au point de mélanges permettant de prolonger son activité représente un véritable enjeu industriel. L'objectif de cette partie est donc de comprendre comment maintenir les propriétés antioxydantes de ce composé, sans augmenter sa quantité dans les formules, c'est-à-dire en exploitant les phénomènes de synergies liés à l'utilisation de substituants phénoliques moins réactifs tels que des phénols de la parfumerie (diméthylphénol, eugénol...) ou des antioxydants phénoliques classiques moins efficaces (BHT).

Dans cette partie, nous avons d'abord évalué les propriétés co-antioxydantes de phénols de structures chimiques et de propriétés thermodynamiques différentes sur l' α -tocophérol par le test au dpph^\bullet et par l'oxydation de fragrances (décanal). Le but premier était d'identifier les conditions nécessaires (cinétiques, concentrations, BDE...) pour observer un phénomène de synergie et de proposer un mécanisme réactionnel en cohérence avec celui d'Amorati et al.^{106, 221} Nous nous sommes ensuite intéressés à des mélanges particuliers pour lesquels les propriétés antioxydantes sont supérieures à celle de l' α -tocophérol : les mélanges α -tocophérol et *ortho*-hydroxyphénols (catéchols) ou hydroquinones. Enfin, nous avons fait varier les rapports molaires antioxydant/co-antioxydant dans le but d'approfondir la compréhension de ce phénomène de synergie et d'optimiser les conditions d'utilisation.

II.2.2.1. Utilisation du test au dpph^\bullet pour mettre en évidence les phénomènes de synergie.

Le **test au dpph^\bullet** est un test simple et rapide qui permet d'appréhender facilement des phénomènes de synergie et de comprendre les mécanismes qui interviennent dans ce système, plus simple que l'autoxydation de fragrance.^{124, 149} Nous avons mis au point un protocole pour vérifier l'existence ou non des phénomènes de synergie, en s'inspirant de celui utilisé pour la détermination du nombre stœchiométrique σ des différents phénols (paragraphe I.4.2.) et de celui mis en place par Kurechi et al. pour l'étude des synergies.²²⁴

L'absorbance du radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) est suivie à 515 nm ($A \sim 1,4$ unité) en présence d'une quantité limitante de phénols seuls ($1,6 \times 10^{-5}$ M) (α -tocophérol ou co-antioxydant) ou du mélange équimolaire α -tocophérol/co-antioxydant ($3,2 \times 10^{-5}$ M) dans le toluène. Ce solvant a été choisi pour cette étude car le mécanisme de transfert d'hydrogène des phénols au radical dpph^\bullet y est radicalaire, appelé mécanisme HAT, il n'interagit pas avec les phénols et il est inerte à l'oxydation. La réactivité du mélange équimolaire des 2 phénols (α -tocophérol et co-antioxydant) est comparée à la somme des réactivités obtenues isolément.

Si l'efficacité du mélange correspond à la somme des deux effets isolés, on parlera d'**additivité**, alors que s'il est supérieur, il sera question de **synergie**. La courbe d'additivité des effets est obtenue par addition des variations expérimentales d'absorbance due à l'ajout du co-antioxydant et de l' α -tocophérol.

Sur la Figure 110, le BHT **2** réagit lentement avec le radical dpph^\bullet ($k = 0,18 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et la diminution d'absorbance est très faible ($< 1\%$) pendant 10 min (Figure 110) alors que l' α -tocophérol **1** en même quantité entraîne une diminution d'absorbance rapide de 0,4 unité à 515 nm ($k = 2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (Figure 110). Le mélange équimolaire d' α -tocophérol **1** et de BHT **2** entraîne une diminution d'absorbance de 0,8 unité à 515 nm en 6 min (Figure 110) correspondant à deux fois l'activité de l' α -tocophérol seul : le BHT **2** agit comme co-antioxydant et une molécule de BHT est capable de régénérer une molécule d' α -tocophérol **1**. L'activité de ce mélange est donc bien plus importante que la simple additivité des effets (Figure 110).

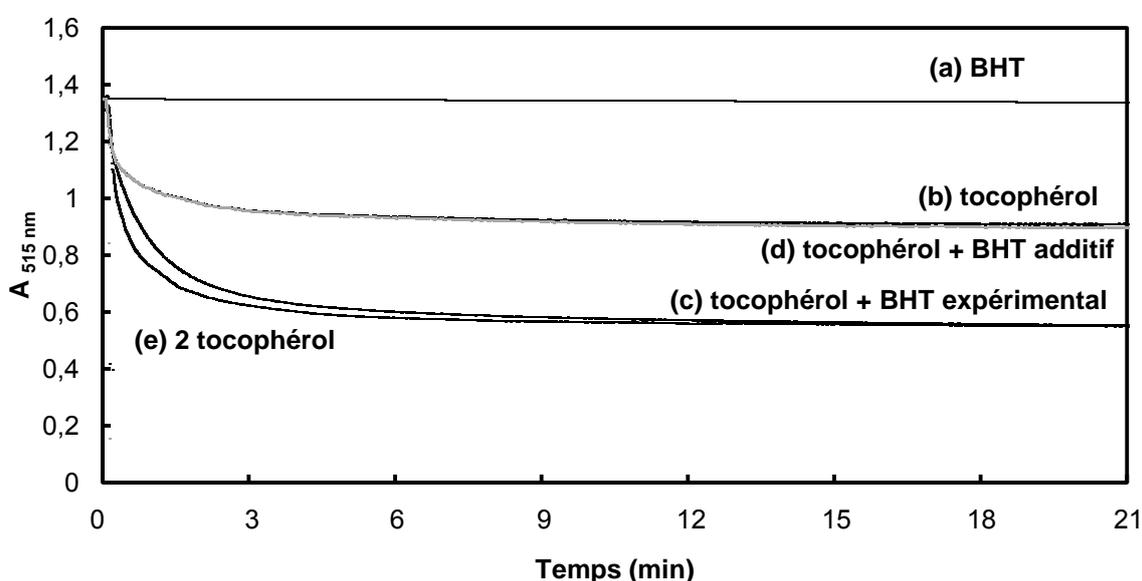


Figure 110: Absorbance à 515 nm de $1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$ de dpph^\bullet dans le toluène en présence de $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ de (a) BHT **2**; (b) α -tocophérol **1**; (c) $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ d' α -tocophérol plus $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ de BHT (e) $3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$ d' α -tocophérol. (d) Courbe simulée pour le mélange de $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ de BHT et $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ d' α -tocophérol en supposant une additivité des efficacités.

Sur la Figure 111, le 2,4-diméthylphénol **11** réagit lentement avec le radical dpph^\bullet ($k = 3,47 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (Figure 111) et la réactivité du mélange équimolaire de ce phénol avec l' α -tocophérol **1** (Figure 111) coïncide avec la somme des deux effets isolés (Figure 111). L'efficacité est alors dans ce cas **additive** et le phénomène de synergie n'opère pas entre ces deux phénols.

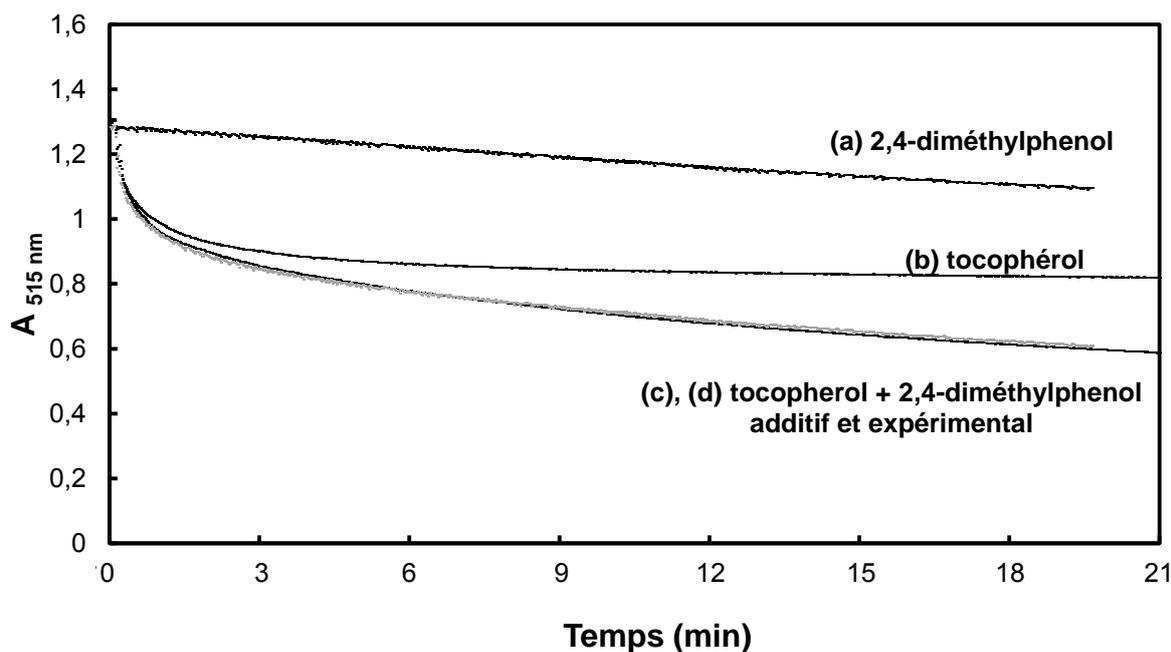


Figure III: Absorbance à 515 nm de dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le toluène en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M de (a) 2,4-diméthylphénol **II** et (b) α -tocophérol **I**, et (c) $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol plus $1,6 \times 10^{-5}$ M de 2,4-diméthylphénol et (d) courbe simulée pour le mélange de $1,6 \times 10^{-5}$ M de 2,4-diméthylphénol et $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol en supposant une additivité des efficacités.

II.2.2.2. Discussion des cinétiques de réaction de l' α -tocophérol, du BHT et de leur mélange lors du test au dpph^\bullet .

Afin de discuter des différents phénomènes de synergie entre phénols par le test au dpph^\bullet , nous nous sommes intéressés plus en détails au cas α -tocophérol/BHT et avons discuté des cinétiques de chaque étape impliquée lors des réactions de l' α -tocophérol **1**, du BHT **2**, ou du mélange α -tocophérol **1**-BHT **2** avec le radical dpph^\bullet .

- **Cas de l' α -tocophérol, 1**

La Figure suivante représente l'évolution de l'absorbance du radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) en présence d' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5}$ M) dans le toluène. L'absorbance à l'état stationnaire nous permet de déterminer la concentration de radicaux inhibés par l' α -tocophérol **1** et ainsi d'en déduire la stœchiométrie de la réaction ($\sigma = 2$).

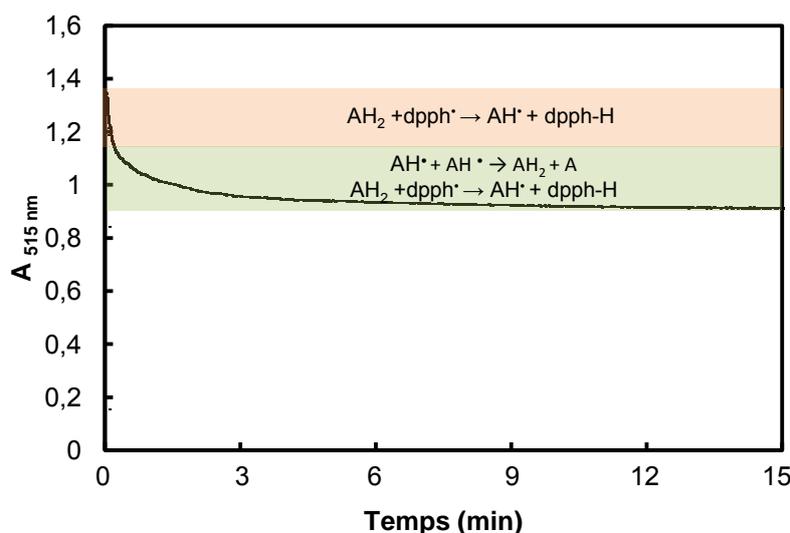


Figure 112: Evolution de l'absorbance à 515 nm de $dpph^*$ ($1,2 \times 10^{-4} M$) dans le toluène en présence d' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5} M$).

La cinétique de réaction de l' α -tocophérol **1** avec le radical galvinoxyle (BDE = 78,9 kcal.mol⁻¹) a été décrite par Lucarini et Pedulli en 1994 (Figure 113).¹³² Le radical galvinoxyle et l' α -tocophérol sont en équilibre lors de cette réaction. Bien que la valeur de BDE de ce radical soit proche de celle du $dpph^*$ (BDE = 78,9 kcal.mol⁻¹),²³⁶ nous avons considéré que l' α -tocophérol **1** réagit de manière irréversible avec le radical $dpph^*$ pour simplifier la discussion. Nous nous sommes appuyés sur les cinétiques détaillées par ces deux auteurs pour proposer un schéma réactionnel de la réaction de l' α -tocophérol **1** avec le radical $dpph^*$ (Figure 114).

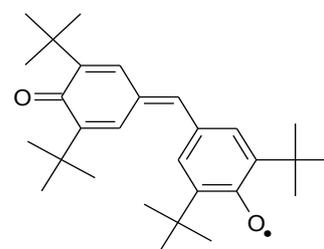


Figure 113: Structure chimique du radical galvinoxyle.

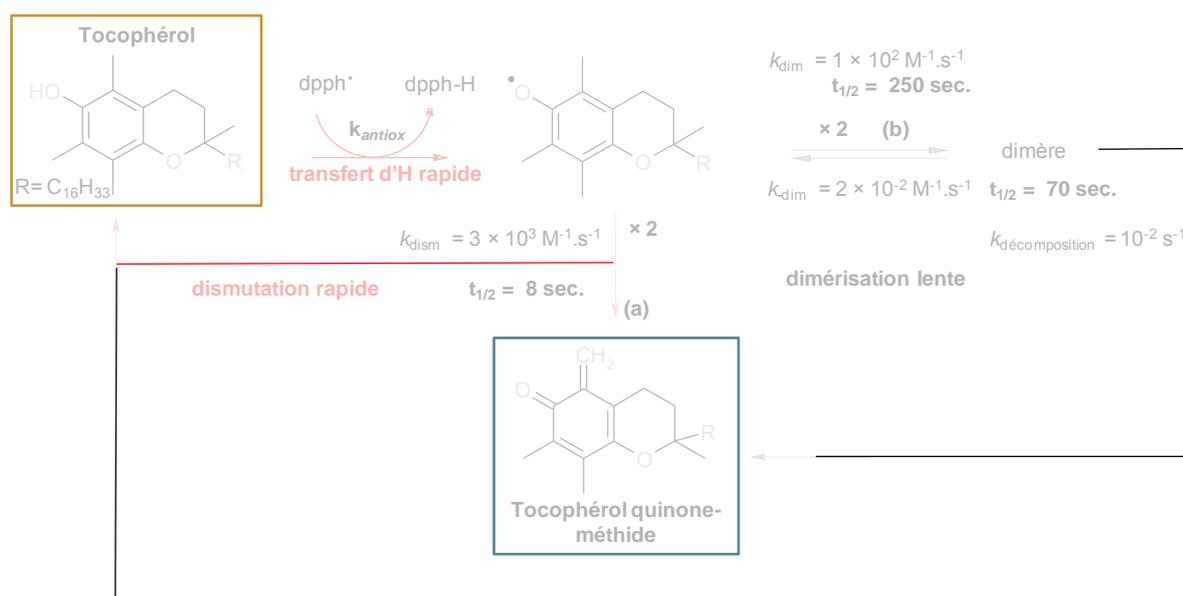


Figure 114: Réaction du tocophérol **1** en présence d'un large excès du radical $dpph^*$.¹³²

Lorsque l' α -tocophérol **1** est mélangé au radical dpph \cdot , le radical tocophéryle est très rapidement formé ($k = 2500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, déterminée au paragraphe I.4.1). Ce radical va ensuite préférentiellement **se dismuter** (voie a) ($k_{\text{dism}} = 3 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) pour former la tocophérol-quinone méthide **50** et l' α -tocophérol **1**. Bowry et Ingold ont apporté, en 1995, la première preuve que l'étape cinétique qui contrôle la dismutation du radical tocophéryle est un transfert d'hydrogène du groupement méthyle en position 5 vers le groupement phénoxy (Figure 115).²³⁷

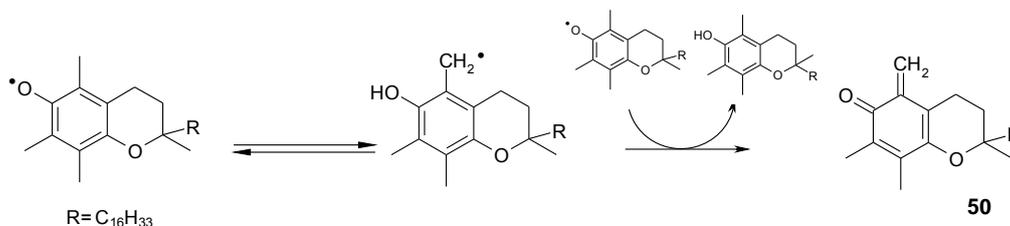
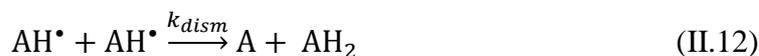


Figure 115: Réaction de dismutation du radical tocophéryle.

La dimérisation du radical tocophéryle (voie b) est plus lente ($k_{\text{dim}} = 1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et la décomposition de ce dimère l'est plus encore ($k_{\text{décomposition}} = 10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).¹³² Nous considérons que cette décomposition monomoléculaire est peu favorable et que le dimère se décompose préférentiellement en deux radicaux tocophéryles ($k_{\text{-dim}}$). Le principal chemin réactionnel d'évolution du radical tocophéryle est donc la dismutation et son temps de demi-vie peut être estimé à 8s.



Où AH_2 , AH^\bullet et A sont respectivement l' α -tocophérol **1**, le radical tocophéryle et la quinone-méthide de l' α -tocophérol **50**.

Si l'on considère que la formation du radical AH^\bullet est très rapide, sa vitesse de disparition s'exprime alors selon l'équation suivante : (décrite pour l'étape de dismutation)

$$-\frac{d[\text{AH}^\bullet]}{dt} = 2 k_{\text{dism}} [\text{AH}^\bullet][\text{AH}^\bullet] \quad (\text{II.13})$$

$$\frac{1}{[\text{AH}^\bullet]_t} - \frac{1}{[\text{AH}^\bullet]_0} = 2 k_{\text{dism}} t \quad (\text{II.14})$$

Et le temps de demi-vie peut être calculé par l'équation 16 :

$$\frac{2}{[\text{AH}^\bullet]_0} - \frac{1}{[\text{AH}^\bullet]_0} = 2 k_{\text{dism}} t_{1/2} \quad (\text{II.15})$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{2 k_{\text{dism}} [\text{AH}^\bullet]_0} \quad (\text{II.16})$$

Selon que l'on considère la réaction de dismutation ou de dimérisation, les temps de demi-vie sont de 8 ou 250 secondes respectivement. Ce temps de demi-vie du radical tocophéryle étant relativement long, la synergie peut opérer. Dans le cas de l' α -tocophérol **1**, la réaction de dismutation est l'étape limitante et dans un temps, relativement court (≈ 10

secondes), nous pouvons considérer que seule la réaction de transfert d'hydrogène du tocophérol au radical dpph^\bullet opère. En exploitant ces résultats selon une cinétique d'ordre 1, on peut estimer le temps de demi-vie du dimère à 70 secondes :

$$-\frac{d[\text{dimère}]}{dt} = k_{\text{decomp}} [\text{dimère}] \quad (\text{II.17})$$

$$\ln\left(\frac{[\text{dimère}]_0}{[\text{dimère}]}\right) = k_{\text{decomp}} t \quad (\text{II.18})$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{decomp}}} \quad (\text{II.19})$$

Sur la Figure 112, on peut distinguer deux cinétiques de réaction : une réaction rapide de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol au dpph^\bullet et une réaction plus lente de dismutation des radicaux tocophéryles suivie du transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol au dpph^\bullet . Ainsi, les équations cinétiques déterminées par Pedulli et Lucarini, appliquées au radical dpph^\bullet s'écrivent :¹³²

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{dpph}^\bullet]}{dt} &= k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] - k_{-\text{antiox}} [\text{AH}^\bullet][\text{dpph} - \text{H}] \\ &\approx k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] \end{aligned} \quad (\text{II.20})$$

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{AH}_2]}{dt} &= k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] - k_{-\text{antiox}} [\text{AH}^\bullet][\text{dpph} - \text{H}] - k_{\text{dism}} [\text{AH}^\bullet]^2 \\ &\approx k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] - k_{\text{dism}} [\text{AH}^\bullet]^2 \end{aligned} \quad (\text{II.21})$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{AH}^\bullet]}{dt} &= k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] - k_{-\text{antiox}} [\text{AH}^\bullet][\text{dpph} - \text{H}] - 2(k_{\text{dism}} + k_{\text{dim}})[\text{AH}^\bullet]^2 \\ &\quad + 2k_{-\text{dim}}[\text{dimère}] \\ &\approx k_{\text{antiox}} [\text{dpph}^\bullet][\text{AH}_2] - 2(k_{\text{dism}} + k_{\text{dim}})[\text{AH}^\bullet]^2 + 2k_{-\text{dim}}[\text{dimère}] \end{aligned} \quad (\text{II.22})$$

$$\frac{d[\text{dimère}]}{dt} = k_{\text{dim}} [\text{AH}^\bullet]^2 + k_{-\text{dim}}[\text{dimère}] \quad (\text{II.23})$$

Ces équations cinétiques sont complexes et le simple suivi de l'absorbance du radical dpph^\bullet , couplé à des équations cinétiques ne nous permet pas d'obtenir toutes les constantes cinétiques de cette réaction de manière rigoureuse. Toutefois, les cinétiques apparentes peuvent être discutées en recourant à un traitement cinétique simplifié.

- **Cas du BHT, 2**

Lucarini et Pedulli se sont également intéressés à la réaction du radical galvinoxyle avec le BHT 2.¹³² De la même façon que précédemment, nous nous sommes appuyés sur les constantes cinétiques déterminées par ces auteurs pour discuter de la réaction du BHT 2

($1,6 \times 10^{-5}$ M) avec le radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) (Figure 116). Le BHT **2** réagit très lentement avec le radical dpph^\bullet à cause de l'encombrement stérique autour de la fonction $-\text{OH}$ ($k = 0,2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Toutefois, lorsque le radical phénoxy est formé, ce dernier peut réagir selon 5 voies réactionnelles correspondant à un nombre de radicaux dpph^\bullet inhibés, σ , égal à 1, 2 ou 3 (Figure 116).^{130, 132} Or, nous avons montré dans le chapitre précédent que la stœchiométrie σ de cette réaction est de 2, c'est-à-dire qu'une molécule de BHT inhibe deux radicaux dpph^\bullet . La voie (e) n'est donc pas prédominante. De plus, le produit d'oxydation identifié à la suite des essais avec le dpph^\bullet étant la quinone-méthide du BHT **37**, la voie (d), qui correspond aussi à $\sigma=2$, est également minoritaire. D'ailleurs, Lucarini et Pedulli, ont montré que la recombinaison du radical galvinoxyle avec le radical phénoxy du BHT conduisant à un dimère est négligeable, ce qui conforte notre hypothèse car la réaction avec le dpph^\bullet serait encore plus défavorable à cause de l'encombrement stérique.¹³² Les différentes réactions possibles sont donc la réaction de dismutation (a), la réaction de dimérisation (b) suivie d'une réaction de décomposition, et enfin une réaction de second transfert d'hydrogène au radical dpph^\bullet (c). Cette dernière n'est généralement pas prise en compte par les différents auteurs. A l'inverse de Parnell et Russell (1974), Lucarini et *al.* (1994) et Weiner et *al.* (1971) suggèrent que la réaction de **dimérisation** (voie b) est plus favorable que la réaction de dismutation (voie a), estimant les énergies d'activation de l'étape de dismutation et de dimérisation respectivement à 17 et $-0,41 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.^{132, 238, 239} De plus, ils estiment la constante d'équilibre de formation du dimère du BHT à $3,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ comparée à $4,8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ pour l' α -tocophérol, ce qui confirme la formation rapide du dimère.¹³²

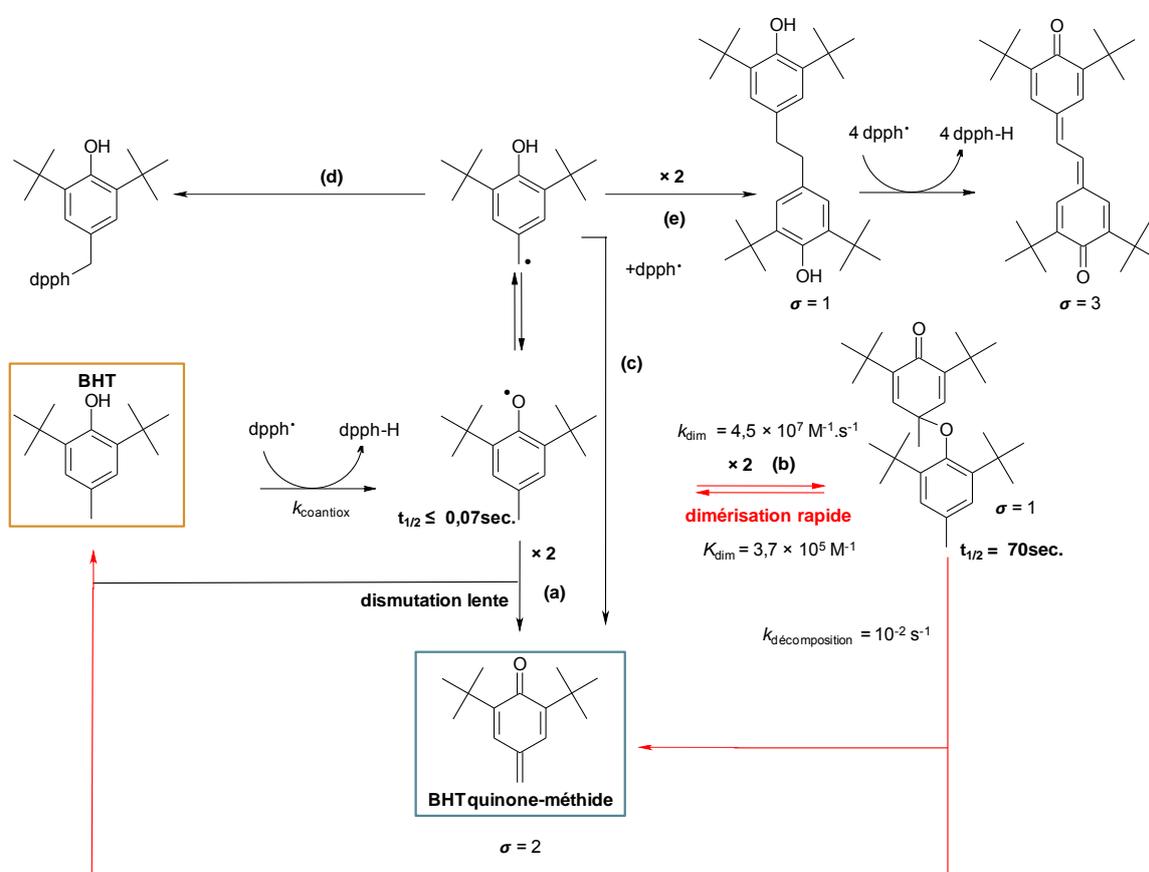


Figure 116: Réaction du BHT **2** avec un large excès de radical dpph^\bullet .^{130, 132}

Les cinétiques de disparition et de formation des différentes espèces sont supposées être les suivantes : ¹³²

$$-\frac{d[\text{dpph}^*]}{dt} = \frac{2 k_{\text{decomp}} K_{\text{dim}} [\text{CoAH}^*]^2}{1+p+4 K_{\text{dim}} [\text{CoAH}^*] p} \quad (\text{II.24})$$

$$-\frac{d[\text{CoAH}^*]}{dt} = \frac{2 k_{\text{decomp}} K_{\text{dim}} [\text{CoAH}^*]^2}{1+1/p+4 K_{\text{dim}} [\text{CoAH}^*]} \quad (\text{II.25})$$

$$p = \frac{k_{\text{coantiox}}}{k_{-\text{coantiox}}} [\text{CoAH}]_0 \{ [\text{dpph}^*]_0 + [\text{dpph} - \text{H}]_0 \}$$

$$+ [\text{dpph} - \text{H}]_0 \{ 2 [\text{dpph}^*] - [\text{dpph}^*]_0 \} - \{ [\text{dpph}^*]_0 - [\text{dpph}^*] \}^2 / \{ [\text{dpph} - \text{H}]_0 + [\text{dpph}^*]_0 - [\text{dpph}^*] \}^2$$

où $[X]_0$ représentent les concentrations des espèces juste après mélange et CoAH^* est le radical phénoxy du BHT.

• Cas du mélange α -tocophérol/BHT

L'évolution de l'absorbance du mélange équimolaire α -tocophérol **1** et BHT **2** ($1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ + $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$) a ensuite été comparée à celle de l' α -tocophérol **1** seul ($1,6$ ou $3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$) (Figure 117). La cinétique de réaction du mélange est proche de celle de l' α -tocophérol **1** ($3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$). Le BHT substitue donc l' α -tocophérol **1** et la vitesse de réaction de transfert d'hydrogène du BHT **2** au radical tocophéryle doit être plus rapide que la réaction de dismutation du radical tocophéryle.

$$\text{Soit :} \quad k_{\text{dism}} [\text{AH}^*] [\text{AH}^*] < k_{\text{syn}} [\text{CoAH}] [\text{AH}^*] \quad (\text{II.26})$$

$$\text{Et} \quad k_{\text{dism}} [\text{AH}^*] < k_{\text{syn}} [\text{CoAH}] \quad (\text{II.27})$$

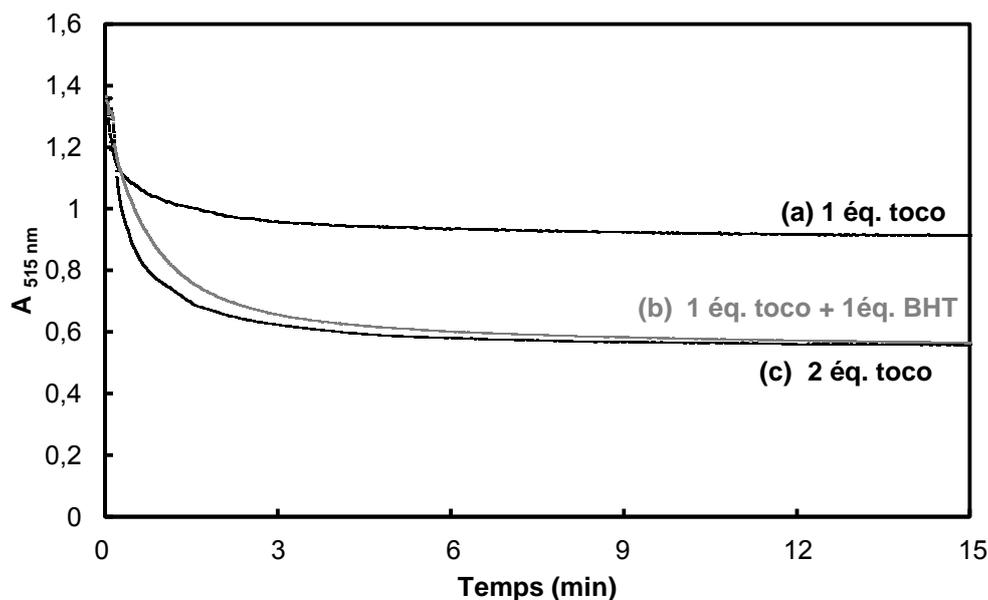


Figure 117: Absorbance à 515 nm de dpph^* ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) dans le toluène en présence de (a) $1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ de l' α -tocophérol **1**, (b) $3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$ du mélange équimolaire α -tocophérol/BHT et (c) $3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$ d' α -tocophérol **1**.

Le schéma réactionnel proposé pour décrire la réaction du mélange équimolaire α -tocophérol/BHT est représenté sur la Figure 118.

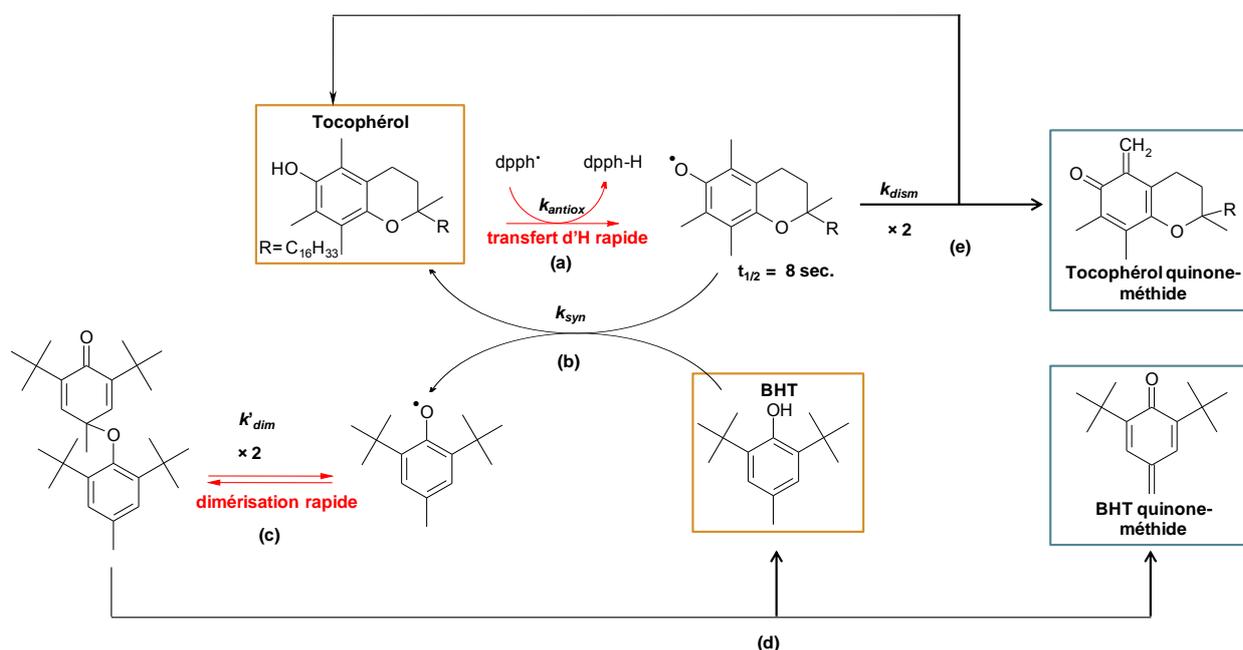


Figure 118: Réaction du mélange α -tocophérol/BHT avec un large excès de radical $dpqh^{\bullet}$.¹³²

Dans un premier temps, l' α -tocophérol **1** transfère un hydrogène au $dpqh^{\bullet}$ (voie a), puis le BHT **2** régénère rapidement l' α -tocophérol **1** (voie b), et conduit au radical phénoxye du BHT. L' α -tocophérol régénéré réagit sur le $dpqh^{\bullet}$ (voie a), alors que les radicaux phénoxyes du BHT dimérisent (voie c) et se décomposent en BHT quinone-méthide **37** et en BHT **2** (voie d). Le BHT régénéré à son tour permet un nouveau cycle de régénération. Une fois toutes les molécules du BHT consommées, en supposant qu'elles disparaissent en premier, les radicaux tocophéryles se dismutent lentement et régénèrent l' α -tocophérol qui réagit selon la même cinétique que celle obtenue en l'absence de co-antioxydant (voie e).

II.2.2.3. Criblage des propriétés co-antioxydantes des phénols

- **Approche qualitative**

En appliquant le protocole décrit (Figure 110 et Figure 111), 14 phénols utilisés comme fragrances ou comme antioxydants (BHT **2**, BHA **5**, eugénol **20**) ont été testés en tant que co-antioxydant de l' α -tocophérol **1** (Figure 119). Ces phénols possèdent tous une réactivité plus faible que celle de l' α -tocophérol **1** (paragraphe I.4.) et peuvent être classés selon différentes familles : les alkylphénols (**2**, **6**, **7**, **9**, **11**, **17**, **24**), les *ortho*-méthoxy- et *ortho*-hydroxy- (**3**, **13**, **14**, **19**, **20**, **23**), les *para*-hydroxy-phénols (**48**) et les *para*-méthoxyphénols (**5**).

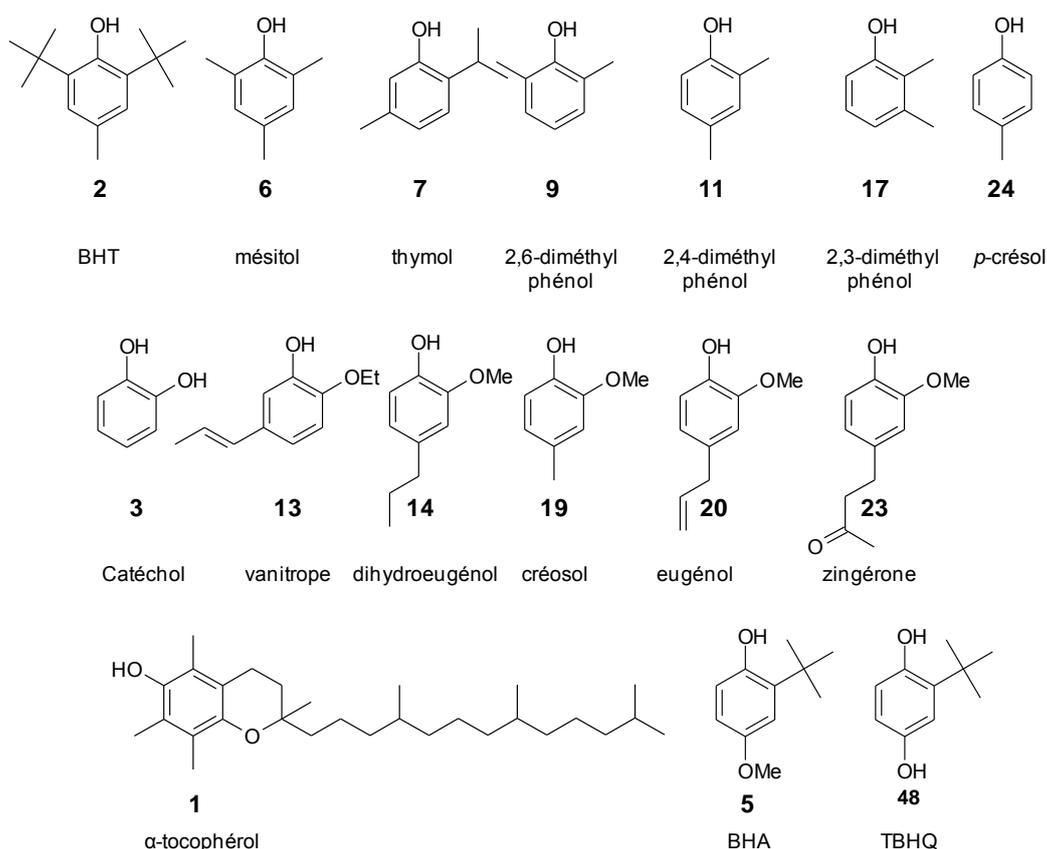


Figure 119: Structure chimique des phénols de la parfumerie et antioxydants classiques utilisés pour discuter des phénomènes de synergie par le test $dpph^{\bullet}$.

Leur valeur de BDE, calculée dans l'heptane, et leur constante de vitesse de réaction avec les radicaux $dpph^{\bullet}$ déterminée aux paragraphes I.3.2 et I.4.1. dans le *m*-xylène sont très différentes. Les valeurs de BDE varient de 76,9 à 84,6 kcal.mol⁻¹ et les constantes de vitesse varient de 0,18 à 432 M⁻¹.s⁻¹. Cette diversité a été volontairement recherchée pour identifier les conditions nécessaires pour que la synergie intervienne. Sur la Figure 120, les phénols sont schématiquement représentés en fonction de ces deux paramètres et de leur capacité à jouer le rôle de co-antioxydant de l'α-tocophérol (vert) ou non (rouge).

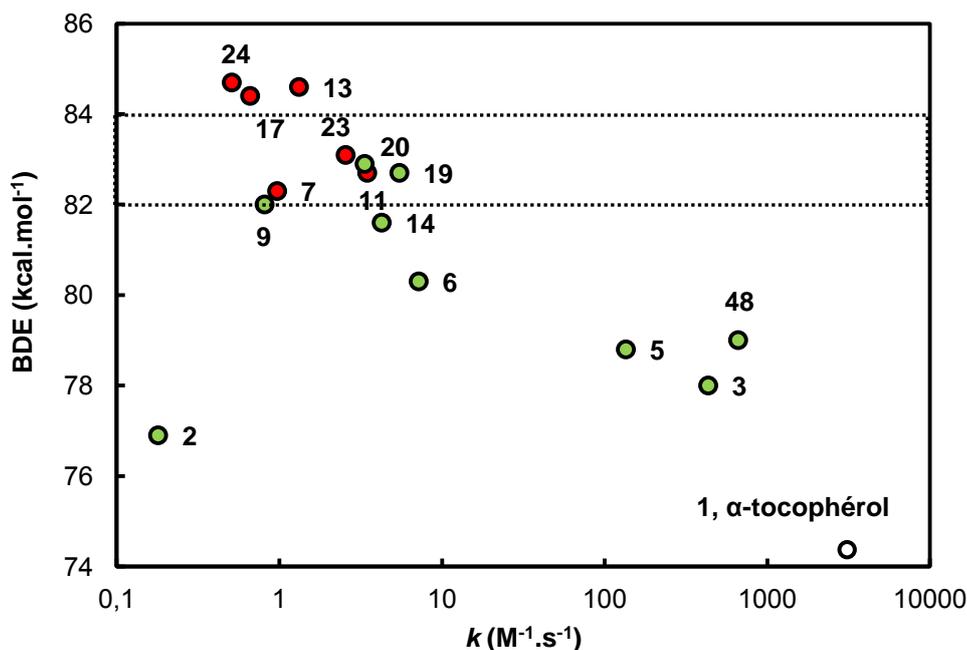


Figure 120: Positionnement des phénols en fonction de leur valeur de BDE calculée dans l'heptane et de leur constante de vitesse de transfert d'hydrogène au radical dpph^\bullet k déterminées expérimentalement dans le *m*-xylène. En vert et en rouge sont représentés respectivement les phénols pour lesquels un phénomène de synergie opère ou non avec l' α -tocophérol lors du test dpph^\bullet dans le *m*-xylène.

Les phénols **2, 3, 5, 6, 9, 14, 19, 20 et 48** sont capables de régénérer l' α -tocophérol **1** dans un solvant apolaire aprotique (toluène). Dans un tel solvant, le mécanisme HAT opère entre les phénols et le radical dpph^\bullet et la valeur de BDE détermine leur réactivité.³⁴ Le paramètre discriminant de ce phénomène de synergie semble être également la valeur de BDE. En effet, les phénols dont la valeur de BDE est **inférieure à 82 kcal.mol⁻¹** régénèrent l' α -tocophérol **1** quelle que soit leur constante de vitesse de transfert d'hydrogène, et à l'inverse ceux possédant une valeur de BDE **supérieure à 84 kcal.mol⁻¹** n'en sont pas capables (Figure 120). La discussion semble plus difficile pour les phénols dont la BDE est comprise entre ces deux valeurs (82-84 kcal.mol⁻¹). Or, si l'on se réfère au paragraphe I.3.2., nous avons montré que les valeurs de BDE des *o*-méthoxyphénols calculées par notre méthode sont surestimées de 2 kcal.mol⁻¹. Les composés **14, 19 et 20** devraient donc bien se situer dans la zone des phénols capables de régénérer l' α -tocophérol **1**. En prenant en considération cette erreur, la capacité à régénérer l' α -tocophérol dépend fortement de la BDE. Les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène du co-antioxydant vers le radical dpph^\bullet , représentatives de la constante de vitesse k_{coantiox} , ne semblent pas prédire les processus de synergie (BHT **2** vs BHA **5**).

D'après l'étude détaillée sur l'exemple du mélange α -tocophérol/BHT, la condition nécessaire pour observer une synergie est la suivante :

$$[\text{CoAH}_2] \geq \left(\frac{k_{\text{dism}}}{k_{\text{syn}}} \right) [\text{AH}^\bullet] \quad (\text{II.28})$$

Puisque les concentrations initiales en phénol co-antioxydant et en radicaux dpph^\bullet sont identiques quel que soit le co-antioxydant utilisé de ces essais, de même que la constante de vitesse k_{dism} , les phénols capables de régénérer l' α -tocophérol **1** doivent respecter la condition

II.29. Ainsi, la **constante de vitesse** k_{syn} est suffisamment élevée pour que la synergie soit cinétiquement compétitive :

$$k_{\text{syn}} \geq \frac{[\text{AH}^*]}{[\text{CoAH}_2]} k_{\text{dism}} \quad (\text{II.29})$$

Le criblage d'une dizaine de phénols (Figure 120) montre que si la BDE du co-antioxydant phénolique est trop élevée, la synergie n'entre pas en compétition avec la réaction de l' α -tocophérol avec le radical dpph^* (la constante de vitesse k_{syn} est trop faible). Il est à remarquer que la synergie α -tocophérol/BHT ([mélange équimolaire] = $1,0 \times 10^{-7}$ M) n'a pas été observée par Amorati et *al.* lors de l'oxydation du styrène (4,3 M) amorcée par l'AMVN à 30 °C dans le chlorobenzène, alors que dans notre situation, cette synergie est indiscutable.²²¹ Cette différence de comportement montre que les phénomènes de synergie sont dépendants de la nature des radicaux et des réactions impliquées. Le suivi de cette synergie dans le cadre d'une oxydation réelle de fragrance par l'oxygène permettra de confirmer ou infirmer nos conclusions tirées du test au dpph^* .

- **Approche quantitative**

Ces résultats ne permettent pas de différencier l'efficacité des co-antioxydants phénoliques à régénérer l' α -tocophérol **1**. Cette efficacité est déterminée par la constante de vitesse k_{syn} . Or, si l'on compare l'évolution de l'absorbance du dpph^* à 515 nm en présence des mélanges équimolaires α -tocophérol/co-antioxydant pour 4 phénols de structures chimiques et de BDE variables, à savoir le BHT **2**, le 2,6-diméthylphénol **9**, le créosol **19** et l'eugénol **20**, il est possible de mettre en évidence des réactivités distinctes (Figure 121).

Ces 4 phénols régénèrent l' α -tocophérol **1** (voir Figure 120) et quelle que soit la cinétique de réaction globale et l'absorbance finale est la même (0,6). Toutefois, leur efficacité, définie par la vitesse à laquelle ils transfèrent un hydrogène, est différente. En effet, un bon co-antioxydant est un phénol qui doit être capable de régénérer rapidement l'antioxydant, mimant ainsi au maximum les propriétés de l'antioxydant seul (l' α -tocophérol, **1**).¹⁰⁶ Le BHT **2** est le meilleur co-antioxydant phénolique de l' α -tocophérol car c'est celui pour lequel la variation d'absorbance atteint le plus rapidement celle obtenue avec deux équivalents de l' α -tocophérol **1** (Figure 121). Le créosol **19** et l'eugénol **20** possèdent une efficacité co-antioxydante plus faible que celle du BHT **2** (Figure 121) mais similaire. Le 2,6-diméthylphénol **9**, avec une valeur de BDE de $82,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ reste le co-antioxydant le moins efficace (Figure 121). La constante de vitesse du transfert d'hydrogène du phénol co-antioxydant au radical tocophéryle semble bien dépendre de la différence de BDE comme prédit par le coefficient K_r , et constaté expérimentalement par spectroscopie RPE par Amorati et *al.* pour les dérivés aminés avec le radical tocophéryle ($\text{BDE}_2 < \text{BDE}_{19} \sim \text{BDE}_{20} < \text{BDE}_{11}$).¹⁰⁶ Nous conforterons ce point en déterminant ultérieurement les **constantes de vitesse** de transfert d'hydrogène **apparentes** des mélanges de phénols.

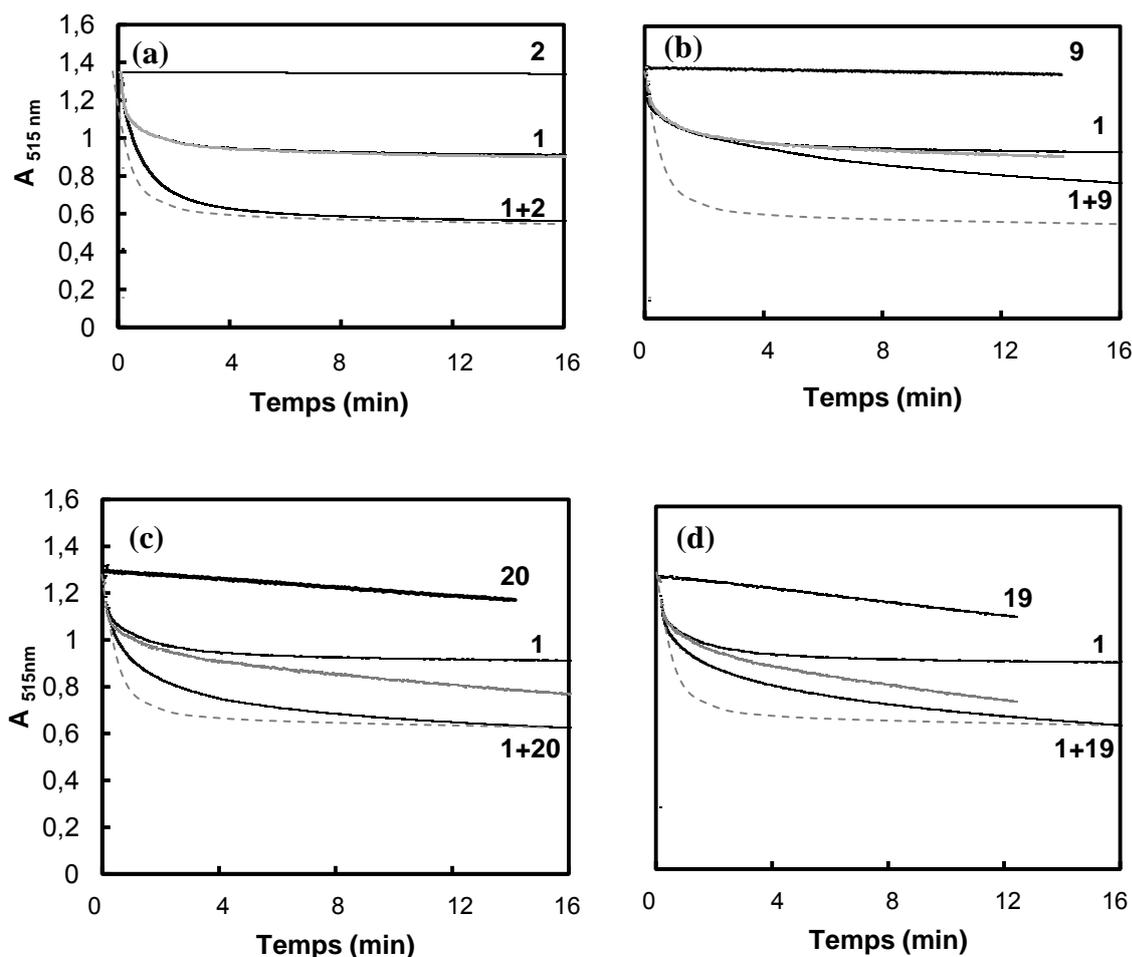


Figure 121 : Suivi de l'absorbance à 515 nm de dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le toluène en présence d' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5}$ M) et $1,6 \times 10^{-5}$ M de (a) BHT **2**, (b) 2,6-diméthylphénol **9**, (c) créosol **19** et (d) eugénol **20**. La courbe correspondante à la réaction de $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol **1** ou du co-antioxydant seul est reportée sur chaque graphique à titre de comparaison. En gris, sont représentées les courbes obtenues en supposant une additivité des deux effets des phénols (trait plein) et les courbes obtenues avec $3,2 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol (trait pointillé).

Si l'on s'intéresse plus en détails aux deux cas extrêmes : BHT, **2** et 2,6-diméthylphénol, **9**, on peut noter que le phénomène de synergie intervient tardivement dans le cas du 2,6-diméthylphénol **9**. En effet, la consommation du radical dpph^\bullet en présence du mélange est similaire à celle de l' α -tocophérol **1** seul pendant les 3 premières minutes, et ensuite, une synergie opère. Un tel comportement est incompatible avec le modèle cinétique d'Amorati et *al.*, pour qui la condition nécessaire pour que la synergie intervienne dans le processus cinétique d'inhibition de l'autoxydation du styrène est qu'elle soit en compétition avec la réaction entre les radicaux tocophéryles et peroxydes présents dans le milieu.¹⁰⁶ Cette condition, transposée aux radicaux dpph^\bullet , s'exprimerait de la façon suivante :

$$k'_{\text{antiox}}[\text{dpph}^\bullet][\text{AH}^\bullet] \leq k_{\text{syn}}[\text{CoAH}_2][\text{AH}^\bullet] \quad (\text{II.30a})$$

soit,
$$k'_{\text{antiox}}[\text{dpph}^\bullet] \leq k_{\text{syn}}[\text{CoAH}_2] \quad (\text{II.30b})$$

De plus, dans nos conditions où le radical dpph^\bullet est en large excès, si la relation (Eq. II.30) était vérifiée, elle devrait l'être dès le début de la réaction. De plus, le radical dpph^\bullet est trop encombré pour réagir avec les radicaux tocophéryles AH^\bullet , les réactions impliquées en présence de radicaux dpph^\bullet sont donc différentes : les radicaux tocophéryles se dismutent lentement en α -tocophérol **1** et en quinone-méthide de l' α -tocophérol **50**,^{132, 237} ce qui nous amène à la condition suivante :

$$k_{\text{dism}}[\text{AH}^\bullet] \leq k_{\text{syn}}[\text{CoAH}_2] \quad (\text{II.28})$$

La concentration en α -tocophérol et en radical tocophéryle diminue donc lentement au cours de la réaction, ce qui permet aux co-antioxydants moins réactifs, comme l'eugénol **20** ou le créosol **19**, d'entrer en compétition plus tardivement dans le processus (Eq. II.28). Dans le cas extrême du 2,6-diméthylphénol **9**, la synergie observée après 3 minutes peut également s'expliquer par la **formation d'un dimère** de l' α -tocophérol en faible quantité, qui sert de « réservoir » de radicaux tocophéryles.¹³²

Le mécanisme de synergie pour tous les phénols co-antioxydants peut être considéré comme similaire à celui du mélange α -tocophérol/BHT. Cependant, la réaction de synergie opère à **une concentration en radicaux tocophéryles** plus ou moins élevées selon la **constante de vitesse** k_{syn} du co-antioxydant, et indirectement de sa **BDE**. Pour conforter l'hypothèse selon laquelle la réaction de synergie entrerait en compétition plus ou moins tardivement, nous avons vérifié trois points : a) la synergie α -tocophérol/BHT opère lorsque le BHT **2** est introduit au cours de la réaction de l' α -tocophérol **1** avec le radical dpph^\bullet , b) l'activité du mélange α -tocophérol/BHT est équivalente à celle de l' α -tocophérol **1** en même quantité quel que soit le ratio de BHT dans le mélange et c) l'augmentation de la concentration en 2,6-diméthylphénol **9** dans le milieu permet à la synergie d'opérer plus rapidement.

a) Influence de l'ajout du BHT au cours de la réaction α -tocophérol/radical dpph^\bullet

Nous avons, dans un premier temps introduit le BHT **2** ($1,6 \times 10^{-5}$ M) au mélange réactionnel α -tocophérol **1**/radical dpph^\bullet ($1,6 \times 10^{-5}$ M et $1,2 \times 10^{-4}$ M respectivement) à différents temps dans le but d'observer l'impact de cet ajout sur les phénomènes de synergie : 1) à t_0 , lorsque l' α -tocophérol n'a pas encore réagi avec le radical dpph^\bullet (soit en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol), 2) à $t = 2$ min, lorsque l' α -tocophérol a déjà réagi à 90 % avec le dpph^\bullet (soit $0,16 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol) et 3) à $t = 14$ min, lorsque l' α -tocophérol a réagi à plus de 99 % avec le radical dpph^\bullet (soit $\approx 1,6 \times 10^{-7}$ M d' α -tocophérol).

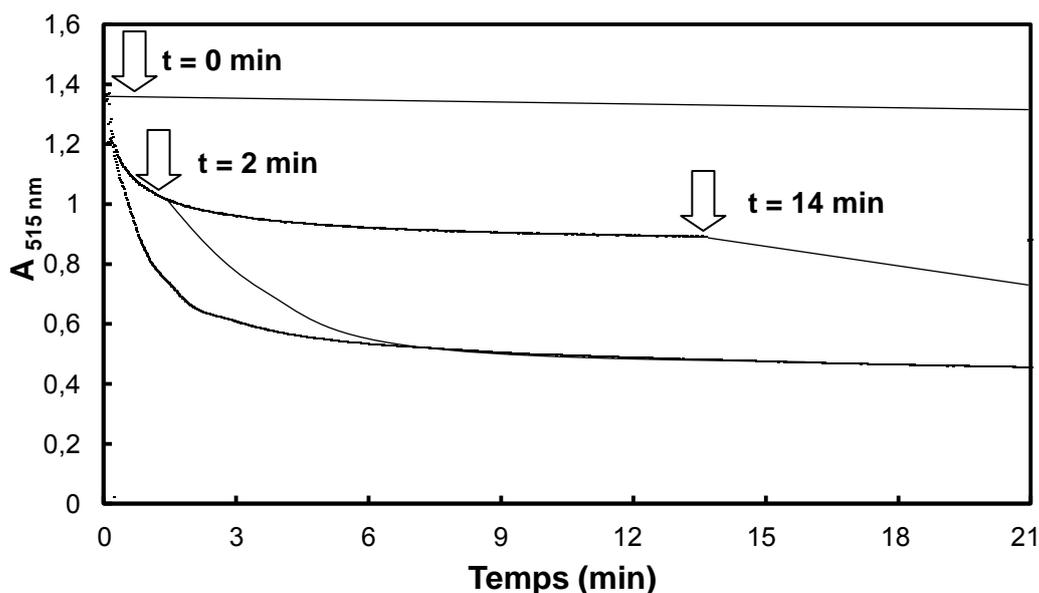


Figure 122: Evolution de l'absorbance du dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) à 515 nm dans le toluène en présence d' α -tocophérol ($1,6 \times 10^{-5}$) et de BHT ($1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$) ajouté à (a) $t = 0 \text{ min}$ (b) $t = 2 \text{ min}$ et (c) $t = 14 \text{ min}$. Les flèches indiquent les moments où est ajouté le BHT.

Lorsque le BHT **2** est introduit à t_0 , la synergie est optimale : l'activité est équivalente à celle de deux équivalents d' α -tocophérol **1** et la cinétique globale en est très proche. Si **2** est introduit lorsque 90 % de **1** a réagi avec le dpph^\bullet , son activité est exaltée par rapport à son activité seule et la consommation totale de radicaux inhibés en 9 min est équivalente à la situation précédente. Enfin, s'il est ajouté lorsque la réaction α -tocophérol/ dpph^\bullet a atteint l'état stationnaire, c'est-à-dire lorsque plus de 99 % de **1** a réagi, son activité est plus importante qu'en absence de **1**. Cependant, un temps plus important (environ 40 min) est nécessaire pour consommer la même quantité de radicaux que dans les deux cas précédents. Ces essais montrent que, quelle que soit la quantité de radicaux tocophéryles dans le milieu, la réaction de transfert d'hydrogène du BHT **2** vers le radical tocophéryle est favorable. Dans le dernier cas, les concentrations en α -tocophérol et radicaux tocophéryles sont de l'ordre de 10^{-7} M et le temps de demi-vie est estimé à 1000 s, soit 17 minutes, ce qui explique que la synergie opère à l'état stationnaire. La formation d'un dimère du radical tocophéryle est aussi probable.¹³² Celui-ci pourrait donc servir de réservoir de radical tocophéryle et ferait apparaître la durée de vie du radical plus longue qu'elle ne l'est réellement.

b) Influence du rapport α -tocophérol/BHT

Nous avons ensuite étudié par le test au dpph^\bullet l'influence des rapports molaires α -tocophérol **1**/BHT **2** (1:1 ; 1:2 ; 1:4). Pour ce faire, nous avons abordé la synergie en déterminant d'une part, le nombre stœchiométrique, évalué par rapport à la quantité de phénol total (toutes structures confondues) ou par rapport uniquement à la quantité totale d' α -tocophérol **1**, soit respectivement $\sigma_{\text{phénol}}$ et σ_{toco} et d'autre part, le temps nécessaire pour atteindre l'état stationnaire. Pour rappel, le nombre stœchiométrique σ définit le nombre de radicaux inhibés par molécule de phénol et peut être déterminé approximativement par le

rapport entre la quantité de radicaux dpph^\bullet consommés (déterminés à partir de la variation d'absorbance entre l'état initial et l'état stationnaire atteint) et la quantité de phénol ou d' α -tocophérol introduite dans le milieu.

Dans le cas du mélange équimolaire α -tocophérol/BHT, la diminution de l'absorbance est de 0,8 unité, soit une consommation de $1,9 \times 10^{-7}$ mole de radical dpph^\bullet pour une quantité d' α -tocophérol de $4,5 \times 10^{-8}$ mole ($\sigma_{\text{toco}} = 4,2$) ou une quantité de phénols (**1+2**) de 9×10^{-8} mole ($\sigma_{\text{phénol}} = 2,1$). Les résultats pour les mélanges sont présentés dans le Tableau 37.

Tableau 37: Nombre stœchiométrique calculé par rapport à la quantité totale de phénols ($\sigma_{\text{phénol}}$) ou d' α -tocophérol (σ_{toco}) et temps nécessaire pour atteindre l'équilibre déterminés lors de la réaction des mélanges α -tocophérol/BHT avec le radical dpph^\bullet dans le toluène à 25°C en fonction de la proportion d' α -tocophérol dans le mélange. Les valeurs des nombres stœchiométriques sont arrondies à l'unité près.

% tocophérol, 1	100	50	33	20	0
$\sigma_{\text{tocophérol}}$	2	4	6	10	0
$\sigma_{\text{phénol}}$	2	2	2	2	2
temps équilibre (min)	2	4	7	8	> 12h

Quelle que soit la proportion d' α -tocophérol **1**, le nombre stœchiométrique déterminé par rapport à la quantité totale de phénols indique que chaque phénol, indépendamment de sa structure, inhibe rapidement deux radicaux dans un temps relativement court (cf $\sigma_{\text{phénol}}$, temps équilibre, Tableau 37). Au vue de la faible réactivité du BHT **2** sur les radicaux dpph^\bullet ($k = 0,18 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), tout le BHT **2** est utilisé pour régénérer l' α -tocophérol **1** et l'effet est comparable à celui obtenu en substituant le BHT **2** par de l' α -tocophérol **1**. Le phénomène de synergie est total quel que soit le rapport (1 :1, 1 :2, 1 :4), ce qui est en accord avec le mécanisme proposé.

c) Influence de la concentration en 2,6-diméthylphénol sur la synergie avec l' α -tocophérol.

Nous avons ensuite évalué si l'augmentation de la quantité du 2,6-diméthylphénol **9** permet à la réaction de synergie d'intervenir plus rapidement et si la cinétique de la réaction peut approcher celle du mélange équimolaire α -tocophérol/BHT. Nous avons suivi la réactivité du mélange α -tocophérol/2,6-diméthylphénol dans un rapport molaire 1:10 ($1,6 \times 10^{-5} \text{ M}$ de **1** et $16 \times 10^{-5} \text{ M}$ de **9**) par le test dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) dans le toluène.

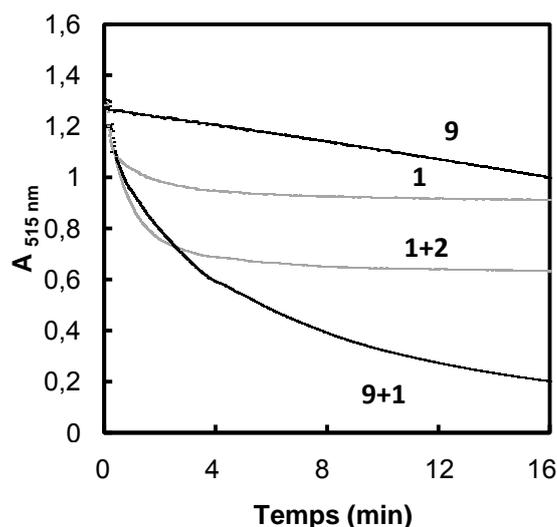


Figure 123: Evolution de l'absorbance à 515 nm de $dpph^*$ ($1,2 \times 10^{-4} M$) dans le toluène (2,8 mL) et de 2,6-diméthylphénol **9** ($16 \times 10^{-5} M$) en l'absence ou en présence d' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5} M$). Les courbes grises représentent le suivi avec l' α -tocophérol **1** ($1,6 \times 10^{-5} M$) ou du mélange équimolaire d' α -tocophérol **1** et de BHT **2** ($1,6 \times 10^{-5} M + 1,6 \times 10^{-5} M$).

La diminution de l'absorbance du radical $dpph^*$ dans le mélange α -tocophérol/2,6-diméthylphénol devient plus rapide lorsque la quantité de 2,6-diméthylphénol **9** augmente (comparaison de la Figure 121 et Figure 123). Lorsque la quantité de co-antioxydant est 10 fois plus élevée que celle en α -tocophérol **1**, la cinétique de réaction lors des 3 premières minutes est proche de celle induite par le mélange équimolaire α -tocophérol/BHT (Figure 123). L'augmentation de la concentration en co-antioxydant permet de rendre la réaction de synergie compétitive avec la réaction de dismutation du radical tocophéryle. Cette observation est directement liée au fait que pour observer un phénomène de synergie, la condition (II.28) doit être respectée.

Si le co-antioxydant est moins réactif, c'est-à-dire que la constante de vitesse de la réaction de synergie est faible (k_{syn}), **une augmentation de la concentration** du co-antioxydant [$CoAH_2$] permet à la réaction de synergie d'entrer en **compétition** avec la dismutation du radical tocophéryle. Par conséquent, bien que les phénols de la parfumerie ne soient pas tous de très bons co-antioxydants, leur concentration élevée dans les milieux parfumés laisse penser que des phénomènes de synergie peuvent intervenir.

II.2.2.4. Détermination des constantes de vitesse de réaction des mélanges α -tocophérol/co-antioxydants par le test au $dpph^*$

Nous avons montré précédemment que les co-antioxydants phénoliques ne régénèrent pas l' α -tocophérol **1** à la même vitesse selon leur structure chimique et leur BDE (voir Figure 121). Or, l'efficacité des antioxydants voire des mélanges d'antioxydants est gouvernée par la constante de vitesse du transfert d'hydrogène de l'antioxydant aux différents radicaux présents dans le milieu. Afin d'évaluer cette efficacité pour les mélanges α -tocophérol/co-

antioxydant, nous avons déterminé les constantes de vitesse apparentes de transfert d'hydrogène de ces mélanges au radical dpph^\bullet dans un solvant apolaire aprotique : le toluène. Rappelons que l'échelle de réactivité obtenue par cette méthode pour des antioxydants phénoliques classiques et des phénols odorants est corrélée à celle obtenue avec les radicaux peroxy ROO^\bullet ou avec les radicaux acylperoxy RC(O)OO^\bullet , comme nous l'avons démontré au paragraphe I.4.3.

Parmi les 14 phénols précédemment testés, les phénols **2**, **5**, **20**, **48** ont été retenus car ils sont capables de jouer le rôle de co-antioxydant de l' α -tocophérol **1**, ils représentent les différentes familles de phénols et leur constante de vitesse de réaction avec le radical dpph^\bullet et leur BDE sont différentes (Figure 120). Le 2,4-diméthylphénol **11** a également été étudié pour illustrer un cas de mélange où la synergie n'intervient pas. **Les constantes de vitesse apparentes** de réaction pour les mélanges tocophérol/co-antioxydant (en quantité équimolaire) ont été déterminées expérimentalement en introduisant une quantité globale de phénols égale à celle en radicaux dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) ($[\text{phénol}]_0 = [\text{dpph}]_0 = [\text{tocophérol}]_0/2 = [\text{co-antioxydant}]_0/2$). Seul le début de réaction (les premières secondes) a été pris en compte car la réaction de dismutation du radical tocophéryle intervient peu voire pas, et seules les réactions de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol au radical dpph^\bullet et de régénération ont lieu. Ces constantes de vitesse sont **apparentes** et ne peuvent être discutées uniquement par **comparaison** les unes avec les autres. L'exploitation se fait comme expliqué au paragraphe I.4., en appliquant l'équation suivante et en ne considérant que la partie linéaire de la courbe obtenue.

$$\frac{1}{(A-A_f)} - \frac{1}{A_0} = k_{app} \varepsilon t \quad (\text{II.31})$$

De cette façon, nous déterminons une constante de vitesse apparente de transfert d'hydrogène du mélange de phénols. Ces constantes de vitesse sont discutées par comparaison aux constantes de vitesse de réaction expérimentales obtenues avec l' α -tocophérol seul et le radical dpph^\bullet en quantité équimolaire (cas où l' α -tocophérol lui-même est le co-antioxydant) et avec l' α -tocophérol en mélange avec un co-antioxydant strictement inerte, le solvant. Ces constantes de vitesse ont été déterminées 3 fois chacune, et la valeur moyenne de ces 3 essais est reportée dans le Tableau 38.

Tableau 38: Constantes de vitesse apparente de réaction du radical dpph^\bullet ($\pm 10\%$) ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) avec $1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$ des mélanges α -tocophérol/co-antioxydant équimolaires dans le toluène. Les valeurs de BDE calculées pour les co-antioxydants sont également indiquées.

co-antioxydant	1	2	5	11	20	48	Aucun
BDE (kcal.mol⁻¹)	74,6	76,5	78,3	82,4	84,2	79,0	-
k_{mélange} (M⁻¹.s⁻¹)	2470	1376	1530	701	919	3615	656

Le 2,4-diméthylphénol **11** n'a qu'un faible effet sur la cinétique de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol **1**. A l'exception du TBHQ **48**, toutes les constantes de vitesse apparentes des mélanges α -tocophérol/co-antioxydant sont comprises entre celles de l' α -

tocophérol en présence de solvant ou en présence de lui-même comme co-antioxydant ($k = 656$ et $2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement). Le cas du TBHQ sera traité plus en détail par la suite.

D'une part, les constantes de vitesse apparentes de réaction en présence des co-antioxydants phénoliques sont plus élevées que celle obtenue en présence du solvant (Tableau 38). L'effet le plus net à discuter est celui du BHT **2** pour lequel la constante de transfert d'hydrogène apparente du mélange est de $1376 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, comparée à celle obtenue en mélange avec un co-antioxydant inerte ($656 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Le BHT **2** réagit sur le radical tocophéryle rapidement mais cette réaction n'est pas suffisamment rapide pour obtenir la même constante de vitesse que celle obtenue avec l' α -tocophérol **1** ($2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

D'autre part, les constantes de vitesse de réaction des mélanges (α -tocophérol + co-antioxydant) sont plus faibles que celle du mélange où l' α -tocophérol lui-même est le co-antioxydant. Cette différence de cinétique est cohérente avec un **mécanisme de régénération** du radical tocophéryle, pour lequel cette réaction est en équilibre. On peut néanmoins constater que le logarithme de la constante de vitesse apparente de réaction du mélange avec le radical dpph^\bullet , à l'exception du TBHQ **48**, est corrélé à la valeur calculée de BDE des co-antioxydants dans l'heptane (Figure 124).

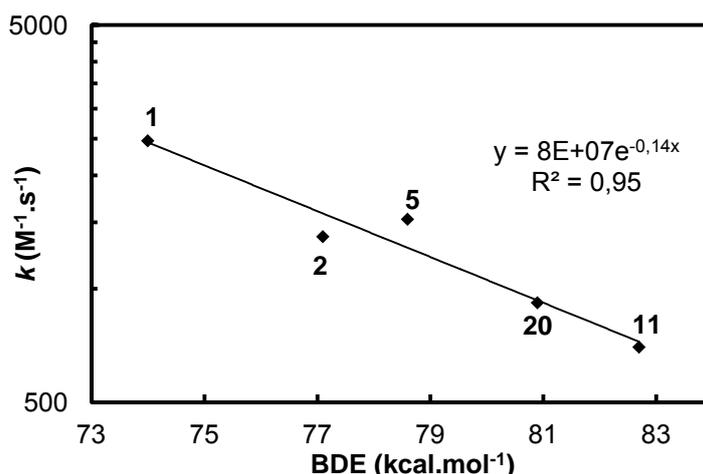


Figure 124: Logarithme des constantes de vitesse apparentes des mélanges α -tocophérol /coantioxydant ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) avec le dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) dans le toluène à 25°C en fonction des valeurs de BDE calculées des co-antioxydants.

Cette corrélation confirme que les phénols avec les BDE les plus faibles sont les meilleurs co-antioxydants et que plus la valeur de BDE est faible, plus le phénomène de synergie intervient tôt dans le processus. Ces résultats sont cohérents avec l'équation avancée par Amorati et al.^{106, 221}

$$-RT \ln K_r = -RT \ln \left(\frac{k_{\text{syn}}}{k_{-\text{syn}}} \right) \approx \Delta \text{BDE} = \text{BDE}_{\text{coantiox}} - \text{BDE}_{\text{antiox}} \quad (\text{II.11})$$

En conclusion, l'efficacité de ces mélanges est strictement inférieure à celle de l' α -tocophérol lui-même. L'avantage de cette synergie est de tirer profit des composés peu

réactifs présents dans le milieu pour prolonger l'effet d'un antioxydant efficace. Cependant, on ne peut pas substituer une partie de l' α -tocophérol par un de ces co-antioxydants pour obtenir une efficacité équivalente.

Nous avons cependant observé que le mélange équimolaire α -tocophérol/TBHQ a une constante de vitesse apparente ($3615 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) supérieure à celle de l' α -tocophérol **1** lui-même ($2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) avec le radical dpph^\bullet . Cette observation présente un grand intérêt pratique car un tel mélange permettrait de protéger des fragrances que l' α -tocophérol **1**, un des meilleurs antioxydants connus, protège difficilement. C'est le cas de nombreux aldéhydes qui sont très sensibles à l'oxygène de l'air.²⁸ La particularité du TBHQ **48**, et plus largement des hydroquinones, est la réactivité élevée du radical semi-quinonique qui tend à transférer très rapidement un deuxième hydrogène, encore plus rapidement que le premier pour former un composé stable : la quinone.²⁰³ Afin de valider cette hypothèse, nous avons déterminé la constante de vitesse apparente de mélanges équimolaires de l' α -tocophérol **1** avec 3 hydroquinones (**48**, **51**, **52**). Le gallate de propyle **46**, un additif autorisé dans le domaine de la parfumerie,¹⁰⁵ a été testé comme co-antioxydant car il peut transférer rapidement un second hydrogène pour former une *ortho*-quinone (Figure 125).²⁰³ La valeur calculée par la méthode DFT-B3LYP de BDE du deuxième hydrogène du TBHQ **48** est $17,6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ plus faible que celle du premier transfert d'hydrogène.

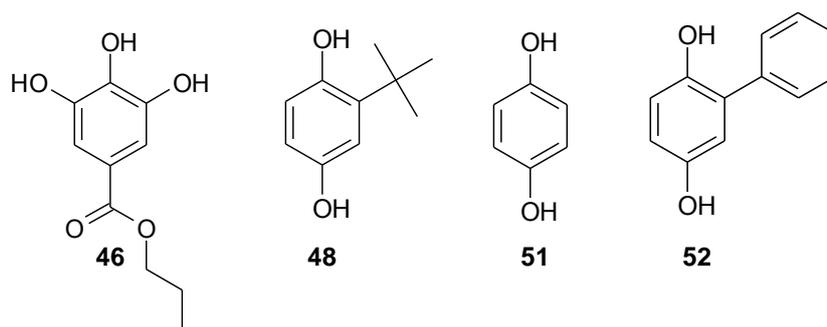


Figure 125: Structure chimique des hydroquinones et du gallate de propyle étudiés en mélange avec l' α -tocophérol.

Les constantes de vitesse apparentes ont été déterminées par spectroscopie UV-visible en introduisant $1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$ du mélange α -tocophérol/co-antioxydant équimolaire à $1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$ de dpph^\bullet dans le toluène à 25°C . Seul le début de la réaction est considéré et nous déterminons une constante de vitesse apparente qui ne peut être discutée que de manière relative. Ces valeurs sont reportées dans le Tableau 39. Les constantes de vitesse apparentes de transfert d'hydrogène des composés seuls **51** et **52** ont également été déterminées pour permettre la discussion ($[\text{dpph}^\bullet] = [\text{co-antioxydant}] = 1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Tableau 39: Constantes de vitesse ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) ($\pm 10\%$) des mélanges α -tocophérol/co-antioxydant équimolaires ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) (hydroquinone ou gallate de propyle) avec le radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) dans le toluène en comparaison des constantes de vitesse obtenues pour les co-antioxydants avec le radical dpph^\bullet en $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. ($k_{\alpha\text{-tocophérol}} = 2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

	48	51	52	46
k_{coantiox}	660	260	405	2502
$k_{\text{mélange}}$	3615	2485	2983	7207

Tous les composés seuls, à l'exception du gallate de propyle **46**, présentent une constante de vitesse de réaction de transfert d'hydrogène inférieure à celle de l' α -tocophérol **1** ($2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Néanmoins, tous les mélanges sont de 1,5 à 3 fois plus réactifs que l' α -tocophérol **1** lui-même ($k = 2983\text{-}7207$ vs $2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

Foti et Daquino qui ont étudié la réaction de transfert d'hydrogène de l'ubiquinol-0 (QH_2) au radical dpph^\bullet suggèrent que 90 % du radical semi-quinonique (QH^\bullet) réagit par dismutation et 10 % avec le radical dpph^\bullet (Figure 126).²³⁶ La constante de vitesse de dismutation a été estimée à $2,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans l'acétonitrile par Schultz et *al.*²⁴⁰

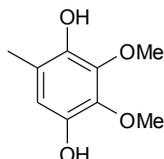
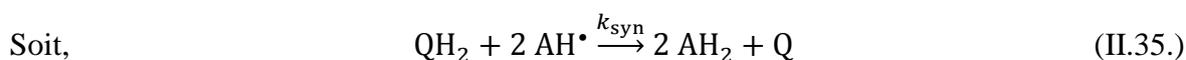


Figure 126: structure chimique de l'ubiquinol-0.

En outre, Ingold et Bowry rapportent également que la disparition du radical tocophéryle AH^\bullet peut être fortement accélérée en présence de dérivés de l'hydroquinone QH_2 car la réaction suivante est très rapide, y compris à très faible concentration en hydroquinone :²³⁷



De ces observations, nous pouvons supposer que l'étape cinétiquement limitante du processus de régénération est donc le transfert d'hydrogène de l'hydroquinone (QH_2) au radical tocophéryle.



Cependant, il est difficile de considérer qu'une régénération plus rapide de l' α -tocophérol à partir de son radical soit à l'origine de cette cinétique rapide de transfert d'hydrogène. Ingold et Bowry supposent également que la formation d'un bisphénol issu du couplage de deux quinone-méthides de l' α -tocophérol **50** peut être responsable de la régénération plus rapide de l' α -tocophérol.²³⁷ Cependant, le produit d'oxydation final issu du TBHQ **48** identifié par GC-MS à l'issue de cette réaction n'est pas un bisphénol mais la quinone correspondante (voir partie expérimentale). Par conséquent, cette hypothèse n'est pas cohérente. Hormis l'hydroquinone, il est possible de suggérer qu'une espèce plus réactive que l' α -tocophérol **1** lui-même est formée et réagit directement sur le radical dpph^\bullet (le radical semi-quinonique).

L'avantage de cette synergie est double : 1) l'hydrogène du co-antioxydant est plus rapidement transféré aux radicaux tocophéryles qu'aux radicaux dpph[•] permettant ainsi aux hydroquinones de réagir plus vite et 2) le radical formé par les co-antioxydants est extrêmement réactif augmentant ainsi l'efficacité antioxydante du mélange. Le mécanisme de synergie est le même que précédemment sauf que, l' α -tocophérol est plus rapidement régénéré et le radical semi-quinonique formé par le co-antioxydant réagit soit par dismutation ou directement sur le radical dpph[•] ou soit il régénère l' α -tocophérol.

II.2.2.5. Mécanismes des phénomènes de synergie ou de régénération

Comme il a été indiqué en introduction, les mécanismes de synergie entre phénols rapportés dans la littérature sont toujours obscurs. Nous nous sommes efforcés de proposer un mécanisme de réaction, s'appuyant sur les travaux d'Amorati, de Lucarini et d'Ingold et de nos propres travaux.^{106, 132, 237} Le mécanisme de synergie impliqué dans la plupart des cas est une régénération de l' α -tocophérol **1** par transfert d'un atome d'hydrogène du co-antioxydant phénolique au radical tocophéryle (Figure 127). La cinétique de cette réaction dépend de la structure du phénol et de la différence de BDE entre le co-antioxydant et l'antioxydant.

En mélange avec un phénol co-antioxydant, l' α -tocophérol **1** réagit dans un premier temps avec le radical dpph[•] pour former un radical tocophéryle avec une constante de vitesse k_{antiox} de $2470 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Le co-antioxydant phénolique lui transfère un hydrogène pour reformer l' α -tocophérol **1** et le radical phénoxyyle du co-antioxydant. La constante de vitesse (k_{syn}) de cette étape et les concentrations en co-antioxydant sont suffisamment élevées pour permettre à cette réaction d'entrer en compétition avec la réaction de dismutation du radical tocophéryle (k_{dism}).

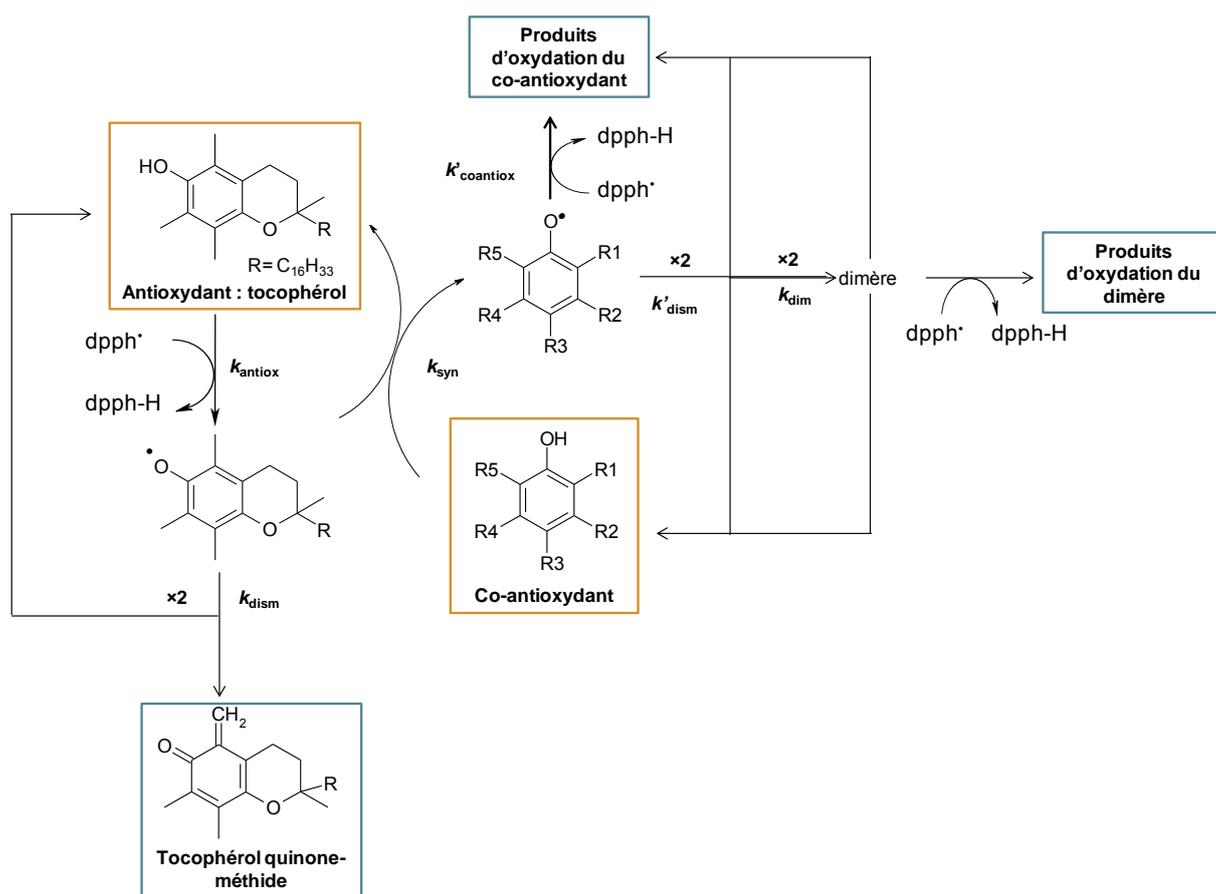


Figure 127 : Mécanisme global des réactions de transfert d'atome d'hydrogène se produisant lors de la réaction du $dpph^\bullet$ avec un mélange d' α -tocophérol et de co-antioxydant. Les cadres jaunes et bleus indiquent les produits initiaux et finaux.

Sur la figure précédente, nous n'avons pas pris en compte la formation du dimère de l' α -tocophérol. Les radicaux phénoxyles des co-antioxydants formés peuvent dismuter, dimériser ou réagir directement avec le radical $dpph^\bullet$. Selon la structure chimique du co-antioxydant, les réactions à considérer sont différentes. Au vue des multiples possibilités de réaction et de la complexité des cinétiques de réaction d'un antioxydant seul avec le radical $dpph^\bullet$ (α -tocophérol **1** ou BHT **2**), nous n'avons pas cherché à aller plus loin dans le traitement cinétique de ces résultats, faute de temps.

Dans le cas du mélange α -tocophérol/hydroquinone, la réaction de second transfert d'hydrogène du radical semi-quinonique au radical tocophéryle ou au radical $dpph^\bullet$ est très rapide et la régénération de l' α -tocophérol est plus importante. La dimérisation du co-antioxydant est négligeable et le mécanisme global peut être simplifié (Figure 128). La conséquence de la génération d'un radical semi-quinonique très réactif est l'exaltation du pouvoir antioxydant de l' α -tocophérol (Figure 128).²⁴⁰

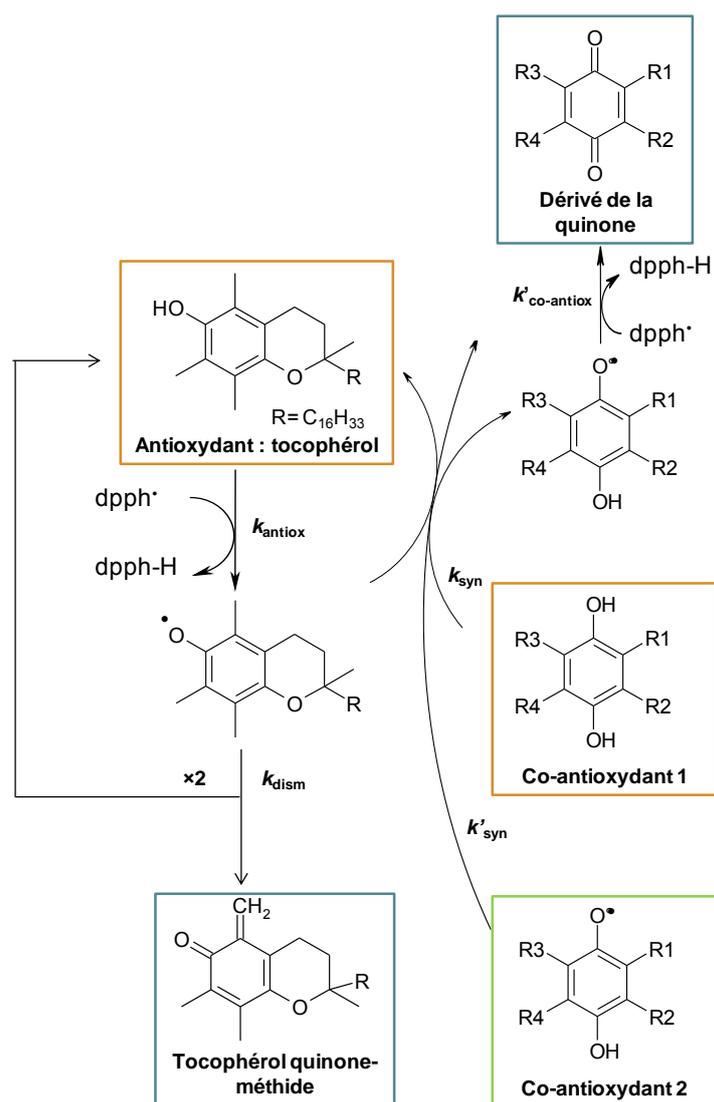


Figure 128: Mécanisme de régénération d' α -tocophérol par les hydroquinones et réaction de second transfert du radical semi-quinonique aux radicaux tocophéryles ou dpph^\bullet . Les cadres jaunes et bleus indiquent les produits initiaux et finaux.

II.2.2.6. Synergie des hydroquinones avec l' α -tocophérol sur l'oxydation du valéraldéhyde par l'oxygène

Nous avons constaté précédemment que les constantes de vitesse de transfert d'hydrogène au radical dpph^\bullet des mélanges α -tocophérol/hydroquinone sont largement supérieures à celle de l' α -tocophérol **1**, laissant présager une activité antioxydante très importante. Si cette prévision se révélait exacte, ces mélanges présenteraient un réel intérêt pratique car ils permettraient d'inhiber l'autoxydation des fragrances que l' α -tocophérol **1** seul ne parvient pas à protéger. Nous avons utilisé une fragrance très réactive et très difficile à stabiliser pour vérifier cette prévision : le valéraldéhyde ou pentanal.²⁸

Lors de l'oxydation du valéraldéhyde en solution dans l'octane (4 M, 5 mL, 80 °C, 400 kPa), l' α -tocophérol **1** (0,08 mM) et la *tert*-butylhydroquinone (TBHQ) **48** (0,08 mM) ont des effets très distincts : l' α -tocophérol ralentit l'oxydation du valéraldéhyde pendant 20 min alors que le TBHQ est quasi inefficace (Figure 129).

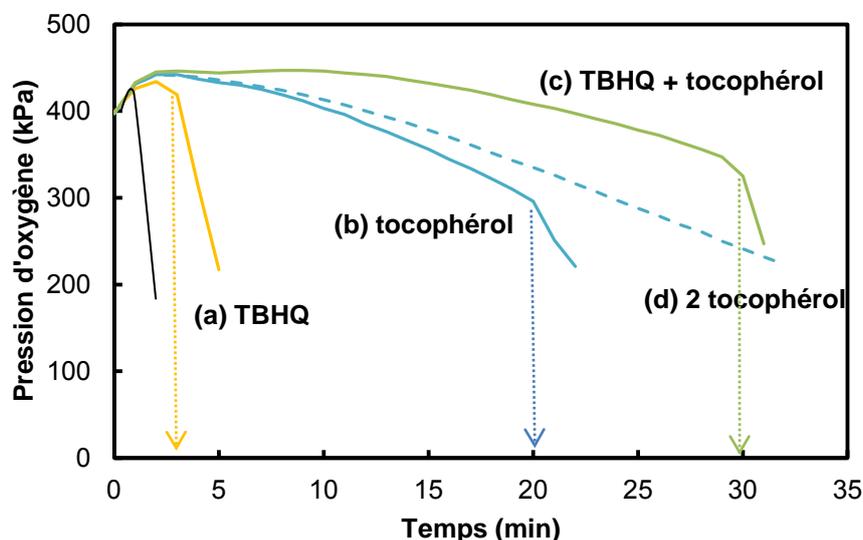


Figure 129: Evolution de la pression lors de l'oxydation du valéraldéhyde 4M dans l'octane à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM de (a) TBHQ, (b) α -tocophérol et (c) 0,08 mM d' α -tocophérol et 0,08 mM de TBHQ et (d) 0,16 mM d' α -tocophérol. V = 5mL. La courbe sans antioxydant est représentée en noir.

Le pouvoir antioxydant du TBHQ a été discuté en détail dans le chapitre précédent et nous avons constaté, conformément aux travaux de Valgimigli *et al.*, qu'environ 50 % du TBHQ introduit joue un rôle « pro-oxydant » lors de l'autoxydation du décanal dû à la réaction d'addition d'une molécule d'oxygène sur le radical semi-quinonique formé.²⁰³ Lors de l'autoxydation du valéraldéhyde, le TBHQ n'a qu'un très faible effet ce qui signifie que soit la vitesse d'oxydation est telle que le TBHQ n'est pas en mesure de réagir ou soit la réaction « pro-oxydante » est favorisée, diminuant ainsi drastiquement le nombre stœchiométrique.

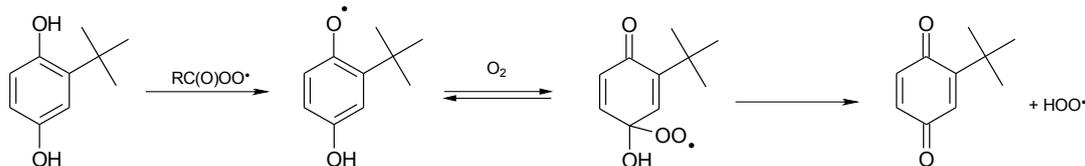


Figure 130: Réaction du radical semi-quinonique du TBHQ **48** avec l'oxygène moléculaire.²⁰³

Le mélange des deux phénols inhibent l'autoxydation pendant 30 min, et ce, de manière plus importante que deux équivalents d' α -tocophérol, confirmant clairement l'effet synergisant déjà remarqué par le test au dpph•. Le mélange est plus efficace que l' α -tocophérol car la pression diminue plus lentement (8,5 kPa.min⁻¹ pour le tocophérol et 3,8 kPa.min⁻¹ pour le mélange α -tocophérol/TBHQ) et l'effet dure presque deux fois plus longtemps (Figure 129).

Il est une nouvelle fois difficile d'expliquer comment l'efficacité du mélange α -tocophérol/TBHQ peut être supérieure à celle de 2 équivalents d' α -tocophérol **1**. En effet, Amorati et *al.* ont montré une synergie entre l' α -tocophérol et le *tert*-butylcatéchol, favorisée par la seconde réaction de transfert d'hydrogène du radical semi-quinonique du *tert*-butylcatéchol au radical tocophéryle ($k \geq 5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $2,8 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour les réactions des deux transferts d'hydrogène).¹⁰⁶ Néanmoins, sur la figure suivante, extraite de leurs travaux, on peut remarquer que la vitesse d'oxydation du styrène en présence du mélange α -tocophérol/*tert*-butylcatéchol reste identique à celle de l' α -tocophérol seul quelle que soit la concentration en *tert*-butylcatéchol dans le milieu.¹⁰⁶

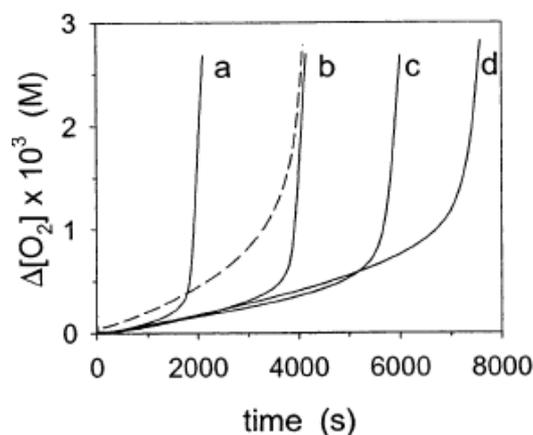


Figure 131: Consommation d'oxygène pendant l'oxydation du styrène à 30 °C (7,5 M) amorcée par de l'AMVN (0,046 M) dans le chlorobenzène en présence de 10^{-4} M de *tert*-butylcatéchol (pointillés) et en présence de 5×10^{-5} M d' α -tocophérol et (a) 0 M (b) 5×10^{-5} M (c) 10×10^{-5} M et (d) 15×10^{-5} M de *tert*-butylcatéchol.¹⁰⁶

Nous pouvons supposer que dans notre cas, la réaction du radical semi-quinonique avec le tocophérol est plus favorable que la réaction d'addition d'une molécule d'oxygène, ce qui permet de tirer profit de 100 % des propriétés antioxydantes ou co-antioxydantes du TBHQ. Ainsi, le TBHQ exerce à la fois un pouvoir antioxydant sur l'oxydation du valéraldéhyde et régénère l' α -tocophérol, conduisant ainsi à une protection plus importante. Les mélanges α -tocophérol/hydroquinone peuvent donc être utilisés pour **stabiliser les fragrances trop réactives** qui ne peuvent être protégées par l' α -tocophérol.

II.2.2.7. Régénération de l' α -tocophérol par les co-antioxydants phénoliques lors de l'oxydation du décanal par l'oxygène

D'après le test au dpph^{*}, tous les phénols ne peuvent pas jouer le rôle de co-antioxydant de l' α -tocophérol en quantité équimolaire. En effet, il est nécessaire que la BDE soit la plus faible possible pour favoriser le transfert d'hydrogène du co-antioxydant au radical tocophéryle. Pour vérifier si ces synergies de régénération peuvent présenter un intérêt pratique, nous avons suivi l'autoxydation d'une fragrance aldéhydique dont l'inhibition se fait aisément par l' α -tocophérol **1** : il s'agit du décanal (2 mL) dans l'octane (3 mL) oxydé au

PetroOxy à 80 °C sous 400 kPa d'oxygène en présence d'antioxydants et/ou de co-antioxydants.

a) Présentation de la démarche expérimentale

Dans un premier temps, nous avons suivi l'inhibition de l'autoxydation du décanal par l' α -tocophérol **1** à différentes concentrations. Pour rappel, en présence de 0,08 à 0,8 mM d' α -tocophérol **1**, le profil d'oxydation de 5mL de décanal (2M) est similaire mais la période d'induction croît linéairement. Un ajout de 1 mM entraîne une prolongation de 196,2 minutes de la période d'induction (Figure 132).

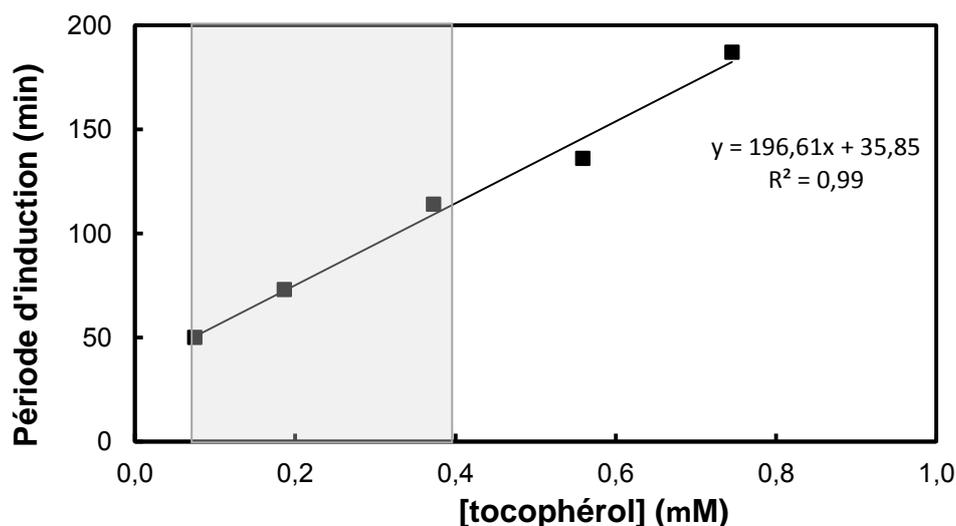


Figure 132: Evolution de la période d'induction induite par l' α -tocophérol seul lors de l'autoxydation du décanal (2M, 5mL, 80 °C, 400 kPa) en solution dans l'octane.

Ainsi, en introduisant une concentration d'antioxydant et de co-antioxydant inférieur à 0,4 mM chacun, nous nous sommes assurés d'être dans le domaine de linéarité de l' α -tocophérol **1** et donc ainsi de pouvoir étudier cette régénération.

b) Choix des co-antioxydants

Pour s'assurer d'observer avec précision la régénération de l' α -tocophérol **1** par les co-antioxydants, nous avons choisi trois phénols, de structure proche mais possédant une plus faible activité sur l'oxydation du décanal. Il s'agit du BHT **2**, du 2,4-diméthylphénol **11** et du 2,3-diméthylphénol **17**. A des concentrations (0,08, 0,2 et 0,4 mM) leurs effets sur l'oxydation du décanal sont inférieurs à celui de l' α -tocophérol **1** (Figure 133). Ces 3 co-antioxydants se distinguent également par leur valeur de BDE (76,9, 82,7 et 84,4 kcal.mol⁻¹ pour le BHT et le 2,4-, 2,3-diméthylphénol).

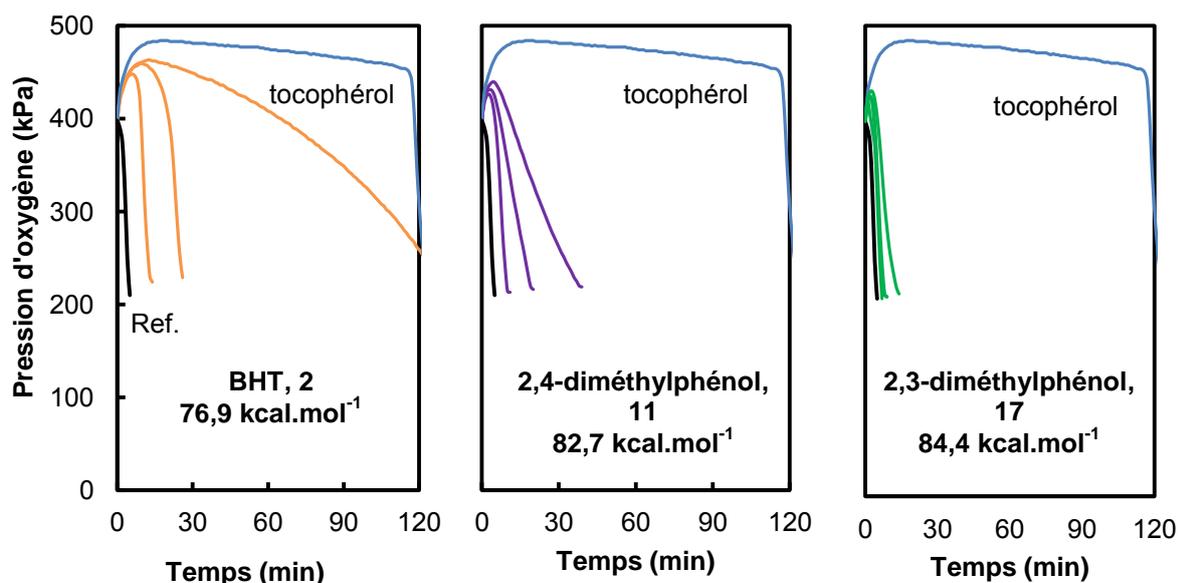


Figure 133: Evolution de la pression lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal (2M) à 80 °C sous une pression de 400 kPa en présence de 0,08, 0,2 et 0,4 mM de (a) BHT, (b) 2,4-diméthylphénol et (c) 2,3-diméthylphénol. Ces oxydations sont comparées à celles sans antioxydant (courbe noire, Ref.) et en présence de 0,4 mM d'α-tocophérol (courbe bleue).

c) Interprétation des phénomènes

Nous avons étudié les phénomènes de régénération à 3 concentrations de l'α-tocophérol **1** (0,08, 0,2 et 0,4 mM) (partie grisée de la Figure 132), en présence des 3 mêmes concentrations de co-antioxydant. Ces gammes de concentrations nous permettent d'étudier la régénération pour des rapports molaires de α-tocophérol/co-antioxydant de 0,2 à 5, tout en restant dans le domaine de linéarité. Cette étude de synergie de régénération a été basée sur la comparaison des périodes d'induction induites par l'α-tocophérol seul **1** ou en présence de co-antioxydant.

Par exemple, d'après la Figure 134, l'α-tocophérol **1** seul inhibe la réaction pendant 60 minutes en maintenant une perte de pression très faible ($\approx 0,5 \text{ kPa.min}^{-1}$) alors que le co-antioxydant seul, le BHT **2**, a uniquement pour effet de ralentir l'oxydation ($\approx 1,8 \text{ kPa.min}^{-1}$). Le mélange des deux phénols inhibe la réaction avec la même efficacité que l'α-tocophérol seul ($\approx 0,5 \text{ kPa.min}^{-1}$), mais plus longtemps (108 min). Le co-antioxydant régénère l'α-tocophérol **1** et permet de prolonger son effet. Après que la totalité de l'α-tocophérol ait réagi (à partir de 110 min), le BHT **2** exerce à nouveau un effet sur l'oxydation ($4,5 \text{ kPa.min}^{-1}$).

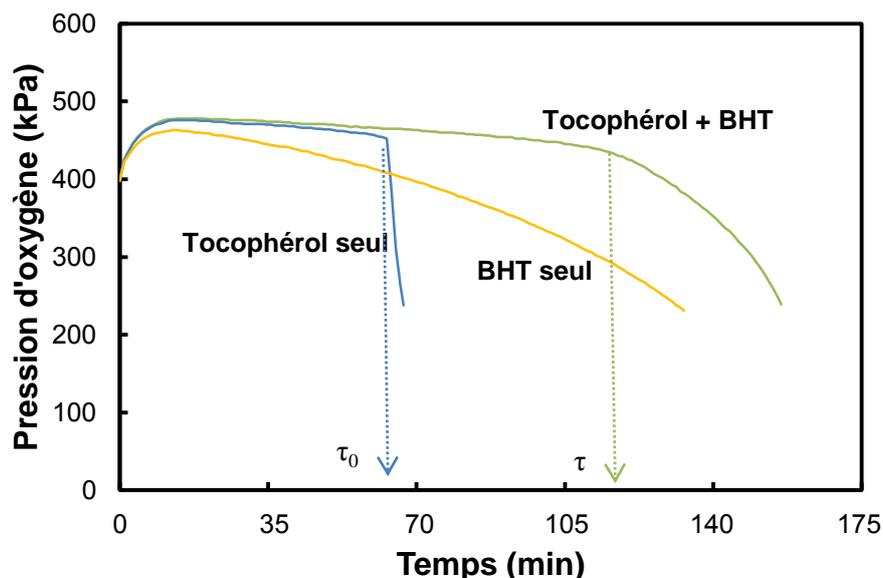


Figure 134: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2 M dans l'octane à 80 °C sous 400 kPa en présence de (a) 0,08 mM d' α -tocophérol, (b) 0,4 mM de BHT et (c) 0,4 mM de BHT avec 0,08 mM d' α -tocophérol. $V=5\text{mL}$.

Pour discuter de la synergie, nous avons exploité la période d'induction correspondant à l'activité de l' α -tocophérol 1 (soit une perte de pression de l'ordre de $0,4\text{-}0,5\text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$). Sur la Figure 134, elle correspond à 60 min en présence d' α -tocophérol seul et à 108 min en présence du mélange α -tocophérol/BHT. Les valeurs de période d'induction observées sont portées en fonction des 4 rapports molaires co-antioxydant/ α -tocophérol pour les 3 concentrations d' α -tocophérol.

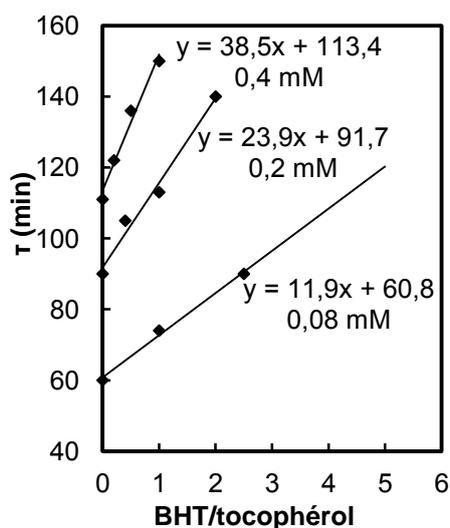


Figure 135: Evolution de la période d'induction lors de l'oxydation du décanal (5 mL, 2M dans l'octane, 400 kPa, 80 °C) en présence des mélanges α -tocophérol et BHT en fonction des rapports co-antioxydant/antioxydant pour 3 concentrations initiales α -tocophérol (0,4, 1,0 et 2,0 μmole , soit 0,08, 0,2 et 0,4 mM).

Cette démarche nous permet ainsi d'avoir accès au **coefficient de régénération** défini de la façon suivante : ¹⁰⁶

$$\tau = \tau_0 + \tau_0 \alpha \frac{[\text{CoAH}_2]}{[\text{AH}_2]} \quad (\text{II.6})$$

Par exemple, sur la figure précédente, le facteur de régénération obtenu pour une concentration en α -tocophérol de 0,08 mM est de $11,9/60 = 19,8 \%$. Ce facteur signifie que 20 % de BHT **2** régénère l' α -tocophérol **1**.

d) Comparaison de l'efficacité des co-antioxydants à régénérer l' α -tocophérol lors de l'oxydation du décanal.

La période d'induction est portée en fonction des rapports co-antioxydant/antioxydant pour les 3 phénols : BHT **2**, 2,4-diméthylphénol **11** et 2,3-diméthylphénol **17** et pour 3 concentrations différentes d' α -tocophérol (Figure 136).

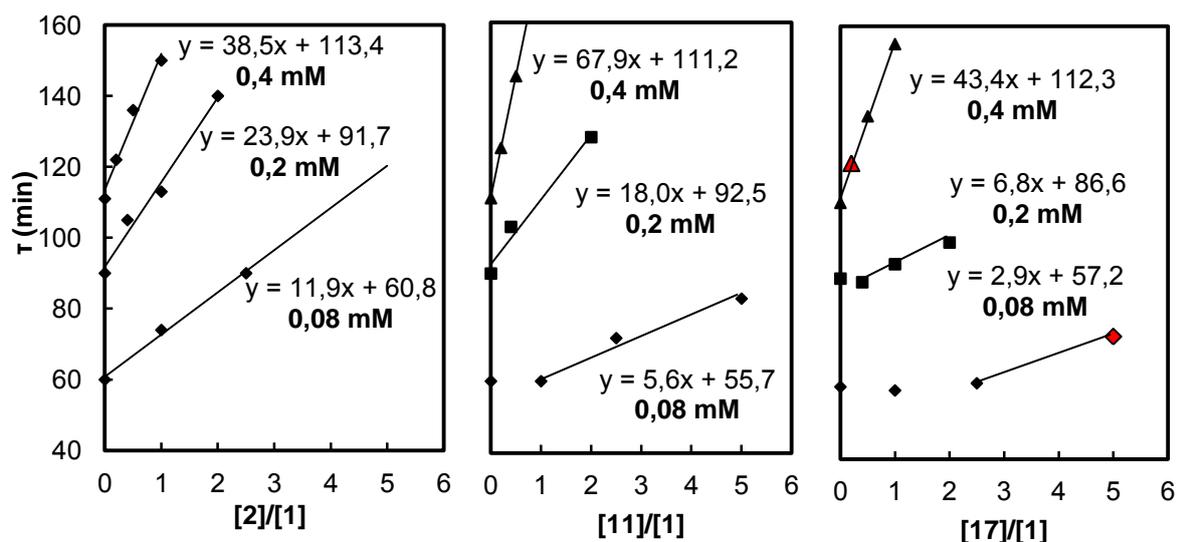


Figure 136: Evolution de la période d'induction lors de l'oxydation du décanal (5 mL, 2 M dans l'octane, 400 kPa, 80 °C) en présence des mélanges α -tocophérol **1** et (a) BHT **2**, (b) 2,4-diméthylphénol **11** et (c) 2,3-diméthylphénol **17** en fonction des rapports de [co-antioxydant]/[antioxydant] pour 3 concentrations initiales d' α -tocophérol (0,08, 0,2 et 0,4 mM).

De manière générale, d'après la Figure 136, on constate que pour les 3 concentrations d' α -tocophérol **1** et les 3 co-antioxydants, la période d'induction croît avec la concentration de co-antioxydant. Cependant, pour le 2,4- et le 2,3-diméthylphénol **11** et **17**, on constate qu'un rapport minimum co-antioxydant/antioxydant est nécessaire pour permettre à la synergie d'entrer en compétition dans le processus cinétique. En effet, pour une concentration d' α -tocophérol de 0,08 mM, des rapports de 2,5 et 5 sont nécessaires avec le 2,4- et le 2,3-diméthylphénol **11** et **17** respectivement pour observer une régénération de l' α -tocophérol **1**. De même, pour une concentration d' α -tocophérol de 0,2 mM, le phénomène de régénération

intervient uniquement à partir d'un rapport des concentrations de 1,0 pour le 2,3-diméthylphénol.

Les facteurs de régénération α pour les rapports co-antioxydant/antioxydant pour lesquels la synergie opère sont reportés dans le Tableau 40.

Tableau 40: Facteur de régénération α (%) des différents co-antioxydants lors de l'oxydation du décanal en présence d' α -tocophérol.

α -tocophérol, 1 (mM)	BHT, 2	2,4-diméthylphénol, 11	2,3-diméthylphénol, 17
BDE (kcal.mol⁻¹)	76,9	82,7	84,4
0,08	19,6	10,0	5,0
0,2	26,0	19,5	7,9
0,4	34,0	61,2	38,6

Dans le cas d'une autoxydation de fragrance, le radical tocophéryle ne se dismute pas mais réagit préférentiellement avec une molécule de peroxyde ou d'acylperoxyde car la constante de vitesse correspondante est 100 000 plus élevée ($k'_{\text{antiox}} = 4,3 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $k_{\text{dism}} = 3,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).²³⁷ Selon Rosenau et *al.*, l'addition d'un radical alkyle se fait préférentiellement sur le radical chromanol méthide, c'est-à-dire le radical méthylique en position *ortho*-, alors qu'un radical peroxyde s'additionne en position *para*-.²⁴¹

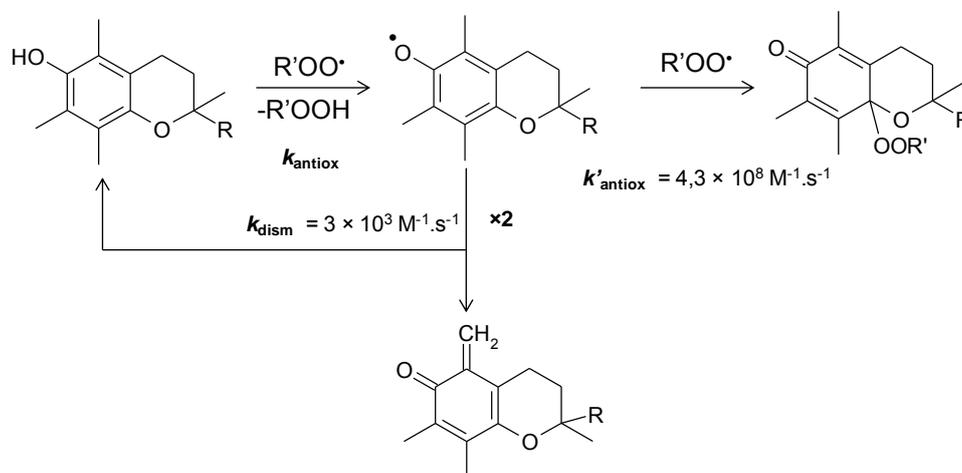


Figure 137: Réaction d'inhibition de l' α -tocophérol lors de l'autoxydation de lipides.²⁴¹

Par conséquent, pour que la réaction de synergie entre en compétition avec cette réaction (k'_{antiox}), une concentration minimale de co-antioxydant, fonction des constantes de vitesse de synergie (k_{syn}) et de la seconde réaction d'inhibition (k'_{antiox}), est nécessaire.

$$[\text{CoAH}_2] \geq \left(\frac{k'_{\text{antiox}}}{k_{\text{syn}}} \right) [\text{RC(O)OO}^\bullet] \quad (\text{II.30})$$

Cette équation conforte le résultat expérimental observé avec le 2,3-diméthylphénol : une concentration en co-antioxydant minimale est nécessaire pour observer une synergie.

Le phénomène de régénération n'intervient que très peu ($\alpha \leq 10$) dans le cas où la concentration d' α -tocophérol introduite est de 0,08 mM pour les 2,4- et 2,3-diméthylphénol **11** et **17** et pour une concentration d' α -tocophérol introduite de 0,2 mM pour le 2,3-diméthylphénol (Tableau 40). Cependant, en présence d'une concentration d' α -tocophérol de 0,4 mM, ce facteur de régénération croît brutalement (de 19,5 à 61,2 % pour le 2,4-diméthylphénol **11** et de 7,9 à 38,6 pour le 2,3-diméthylphénol **17**). Il est multiplié par un facteur 9 à 11 lorsque la concentration en α -tocophérol **1** est multipliée par 5. Ce phénomène est également observé dans le cas du BHT **2** mais de manière moins prononcée.

Pour expliquer ce phénomène, on s'intéresse à l'effet plus particulier du 2,3-diméthylphénol **17**, pour lequel la régénération est plus importante lorsque le rapport molaire **17/1** est plus faible (comparaison de l'effet des deux rapports extrêmes $0,08/0,4 = 0,2$ et $0,4/0,08 = 5$, points en rouge sur la Figure 136). Or, nous nous attendons à ce que la réaction de synergie soit davantage en compétition avec la réaction d'addition des radicaux acylperoxydes sur le radical tocophéryle lorsque le rapport molaire co-antioxydant/antioxydant est élevé. Par conséquent, la concentration en co-antioxydant n'est pas la raison de ce comportement.

Il est à rappeler que lors de l'autoxydation du décanal, les radicaux acyles ou acylperoxydes sont initiés au cours de la réaction. Par conséquent, plus la concentration en antioxydant est élevée, plus la quantité de radicaux (acyl)peroxydes diminue, ce qui favorise la synergie (Eq. II.30). De plus, si la vitesse de réaction de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol au radicaux acylperoxydes ($RC(O)OO^*$) est plus rapide que celle du radical tocophéryle avec ces mêmes radicaux, la concentration en radicaux tocophéryles croît dans le milieu (Eq. II.36) et la quantité de radicaux acylperoxydes disponibles pour réagir avec ces derniers est faible.



Ainsi, les radicaux tocophéryles réagissent avec les phénols co-antioxydants et le facteur de régénération augmente (Figure 138). Dans le cas des réactions avec les radicaux peroxydes, les constantes de vitesse k_{antiox} et k'_{antiox} sont de l'ordre de $3,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $4,3 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, montrant qu'une **concentration plus importante d'antioxydants** est nécessaire pour permettre une accumulation des radicaux tocophéryles dans le milieu. Généralement, il est également rapporté qu'à haute concentration l' α -tocophérol peut exercer un pouvoir pro-oxydant dû à une accumulation des radicaux tocophéryles dans le milieu.²⁴²⁻²⁴⁴

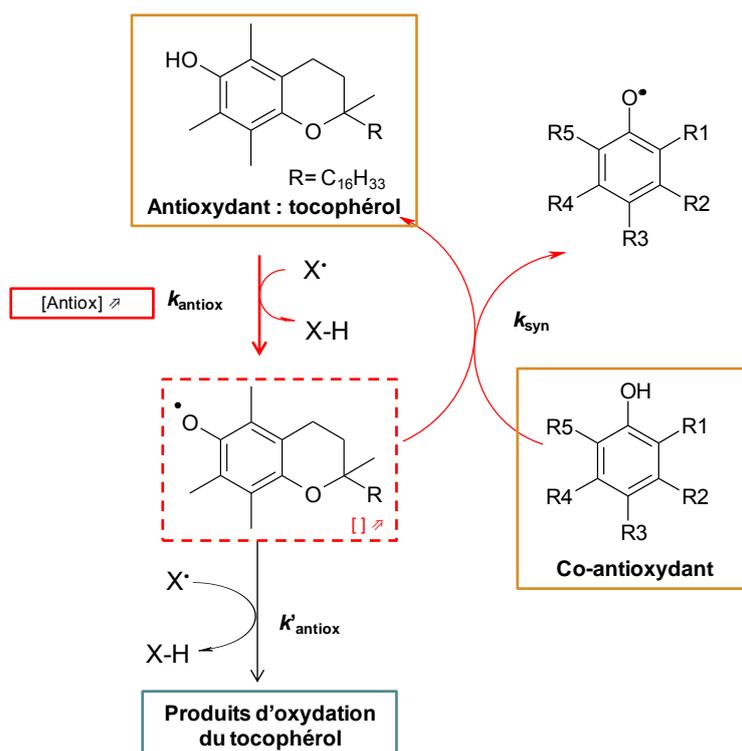


Figure 138: Représentation de l'influence de l'augmentation de la concentration en α -tocophérol sur le phénomène de régénération par les co-antioxydants phénoliques. Les cadres jaunes indiquent les composés initiaux et le cadre bleu, le produit final.

Un autre aspect mis en évidence par les facteurs de régénération est que, à l'exception de l' α -tocophérol **1** introduit à 0,4 mM dans le milieu, le facteur de régénération croît lorsque la valeur de BDE du co-antioxydant diminue. Cette observation est reliée au fait que la constante de vitesse de la réaction de synergie augmente lorsque la BDE du co-antioxydant diminue. En revanche, pour une concentration de 0,4 mM, cette affirmation n'est plus vérifiée. Les valeurs de facteur de régénération du BHT **2** suggèrent qu'il existe une **valeur maximale**. Cet effet peut être expliqué par l'**encombrement stérique** du BHT qui tend à défavoriser la réaction de transfert d'hydrogène. Amorati et *al.* ont également constaté un facteur de régénération de 40 % pour le mélange α -tocophérol/MPTZ, dont la valeur de BDE est de 77,7 kcal.mol⁻¹ (Figure 139).¹⁰⁶

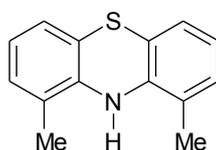


Figure 139: Structure chimique de la 1,9-diméthylphénothiazine (MPTZ).

Une autre hypothèse expliquant cette valeur limite, consiste à considérer que le BHT réagit comme l' α -tocophérol, à savoir qu'un radical peroxyde ou acylperoxyde s'additionne sur le radical du BHT en position *para*- (Figure 140).^{245, 246} Si le BHT réagit de cette façon, il ne

peut transférer au maximum qu'un hydrogène au radical tocophéryle et le facteur de régénération ne peut pas être supérieur à 50 %.

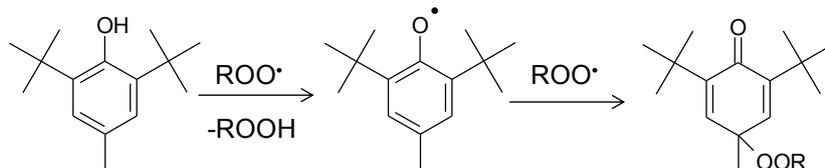


Figure 140: Réaction supposée du BHT avec les radicaux peroxydes ROO^\bullet .

L'étude du phénomène de régénération a permis de préciser les conditions requises pour la synergie, définies par Amorati et *al.* mais a également mis en évidence d'autres conditions favorisant le phénomène.¹⁰⁶ La réaction de synergie opère à condition qu'elle entre en compétition avec les réactions du radical tocophéryle. Pour cela, le co-antioxydant doit posséder une valeur de **BDE suffisamment faible** pour permettre ce transfert d'hydrogène du co-antioxydant au radical tocophéryle quelles que soient les quantités d'antioxydants et de co-antioxydants. Dans le cas où cette constante de vitesse ne permet pas au co-antioxydant d'intervenir dans le processus cinétique, il est possible, en **augmentant sa concentration** de rendre la réaction de synergie compétitive. Un autre aspect très important qui n'était pas mis en avant dans la théorie d'Amorati et *al.* est l'influence de la **concentration en antioxydant**. En effet, plus cette concentration est élevée, plus les radicaux formés *in-situ* lors de l'oxydation semblent être inhibés par l' α -tocophérol et plus les radicaux tocophéryles s'accumulent dans le milieu, favorisant ainsi la réaction de synergie. Cette dernière observation suggère que l'ajout d'un co-antioxydant phénolique peut renforcer l'action antioxydante mais également diminuer l'effet pro-oxydant déjà observé de certains antioxydants.²⁴⁷

II.2.2.8. Analyse des antioxydant et co-antioxydant lors des phénomènes de synergie de régénération

Le suivi des antioxydant et co-antioxydant au cours des réactions d'oxydation permet de conforter les mécanismes réactionnels proposés.^{216, 220, 223, 226, 229, 248} En effet, si le mécanisme est un phénomène de régénération, la consommation de l'antioxydant doit être ralentie en présence de co-antioxydant. Le protocole le plus simple consiste à suivre la consommation des deux composés seuls ou en mélange en présence d'un initiateur radicalaire dans un solvant inerte à l'oxydation sous une atmosphère d'oxygène, à une température proche de celle de l'autoxydation (60-80 °C).^{106, 221}

Plutôt que d'utiliser l'AIBN comme initiateur, nous avons choisi le peroxyde de lauroyle dont les radicaux formés sont structurellement plus proches de ceux formés lors des processus d'oxydation des fragrances. En effet, le peroxyde de lauroyle engendre par clivage

thermique des radicaux peroxydes après libération de dioxyde de carbone et addition d'oxygène (Figure 141).²⁴⁹

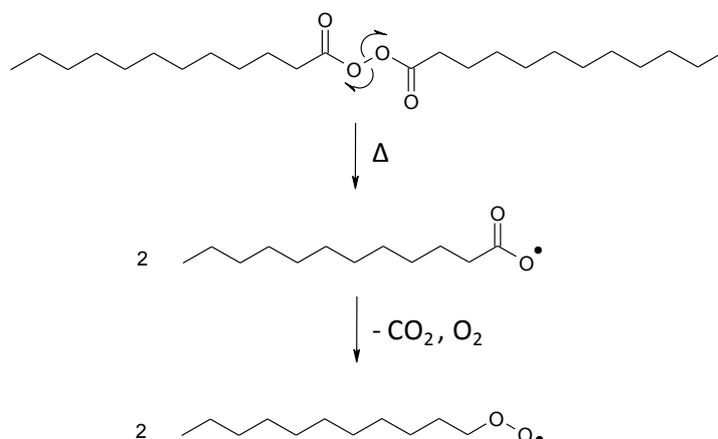


Figure 141: Décomposition thermique du peroxyde de lauroyle.

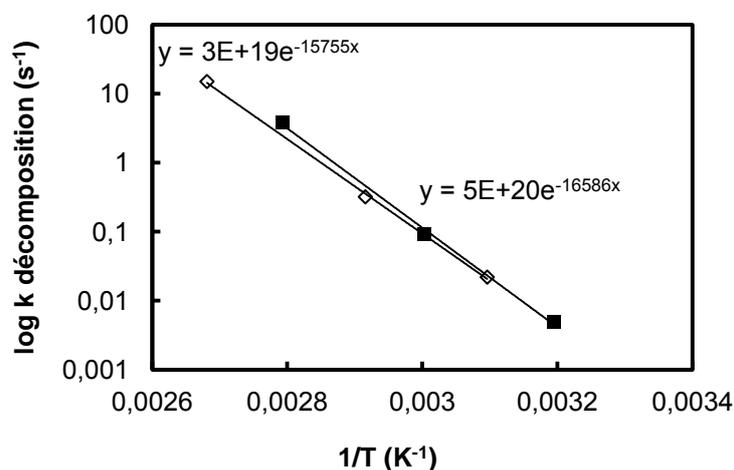


Figure 142: Logarithme des constantes de vitesse de décomposition en (s^{-1}) en fonction de l'inverse de la température (K^{-1}) pour l'AIBN ◇ et le peroxyde de lauroyle ■ d'après la référence.²⁵⁰

Nous avons donc suivi la consommation de l' α -tocophérol **1** (10^{-4} M) et des différents co-antioxydants seuls (10^{-4} M) puis en mélange aux mêmes concentrations, en présence de 10^{-2} M de peroxyde de lauroyle, sous une atmosphère d'oxygène, dans l'octane sous agitation dans des tubes scellés ($V = 12$ mL) plongés dans un bain thermostaté à 65 °C. Le suivi des concentrations des composés s'effectue par HPLC, dont la méthode est présentée dans la partie expérimentale. La température de réaction est plus basse que celle utilisée lors des essais au PetroOxy (65 vs 80 °C) afin de ralentir la cinétique et d'obtenir un suivi analytique plus précis. Les essais sont réalisés hors du PetroOxy car son ouverture nécessite la descente en température de 65 à 30 °C qui peut prendre jusqu'à 10 minutes.

La Figure 143 illustre la consommation de l' α -tocophérol **1** et du BHT **2**, seuls ou en mélange, en présence du peroxyde de lauroyle dans l'octane à 65 °C sous 1 atm d' O_2 . L' α -tocophérol est plus rapidement consommé que le BHT et l'ajout de BHT à l' α -tocophérol ne

modifie pas sa cinétique de disparition. Le BHT ne commence à réagir, en présence d' α -tocophérol, que lorsque celui-ci a entièrement été consommé. Ce comportement n'est pas cohérent avec la synergie observée lors de l'oxydation du décanal ou lors du test au dpph \cdot . En effet, nous nous attendions à ce que la concentration en α -tocophérol soit ralentie tant qu'il reste du BHT dans le milieu. Ce comportement a également été observé avec les co-antioxydants précédemment étudiés, à part le TBHQ **48**, qui s'avère capable de ralentir légèrement la consommation de l' α -tocophérol (Figure 144).

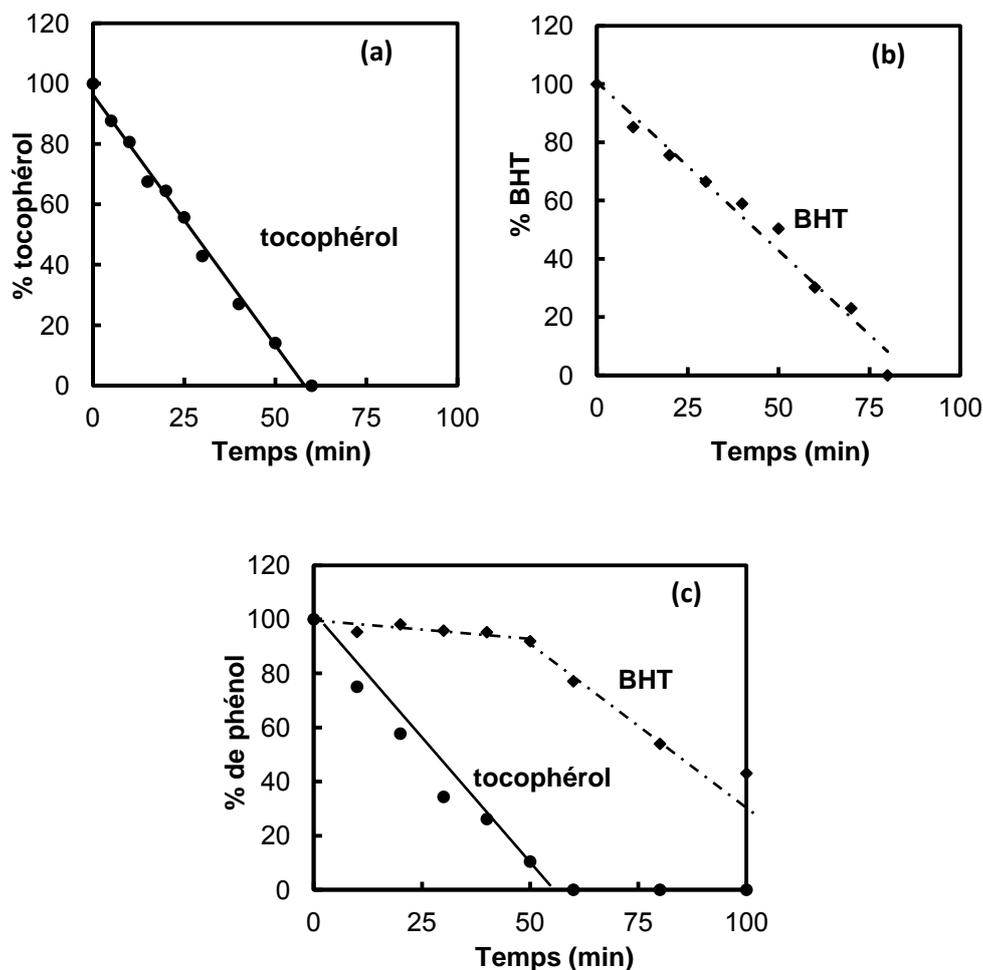


Figure 143: Consommation de l' α -tocophérol 10^{-4} M (a), du BHT 10^{-4} M (b) et 2×10^{-4} M du mélange α -tocophérol/BHT équimolaire (c) en présence de 10^{-2} M de peroxyde de lauroyle dans l'octane à 65°C sous une atmosphère d'oxygène dans des tubes scellés de 12 mL. Sur la courbe (c), le trait plein correspond au suivi de l' α -tocophérol et celui en pointillés représente le suivi du BHT.

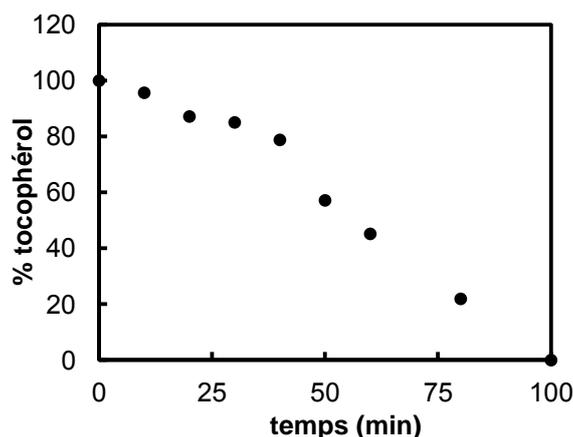


Figure 144: Consommation de l' α -tocophérol 10^{-4} M en présence de 10^{-4} M de TBHQ et 10^{-2} M de peroxyde de lauroyle dans l'octane à 65°C sous une atmosphère d'oxygène dans des tubes scellés de 12 mL et sous agitation.

Ces essais soulignent la grande différence de réactivité du TBHQ avec les autres co-antioxydants phénoliques mais ne nous permet pas de conforter les phénomènes de synergie. Cette absence de corrélation nous a conduits à penser que les radicaux issus de la thermolyse du peroxyde de lauroyle ($\text{ROO}\cdot$) mimaient mal les radicaux $\text{RC}(\text{O})\text{OO}\cdot$ formés lors de l'autoxydation des aldéhydes.

Nous avons donc essayé une autre méthode consistant à suivre la disparition de l' α -tocophérol **1** (4×10^{-4} M) en présence ou non de BHT **2** en même concentration lors de la réaction d'autoxydation du décanal (2 M dans l'octane), dans des tubes scellés saturés en oxygène à 80°C (Figure 145).

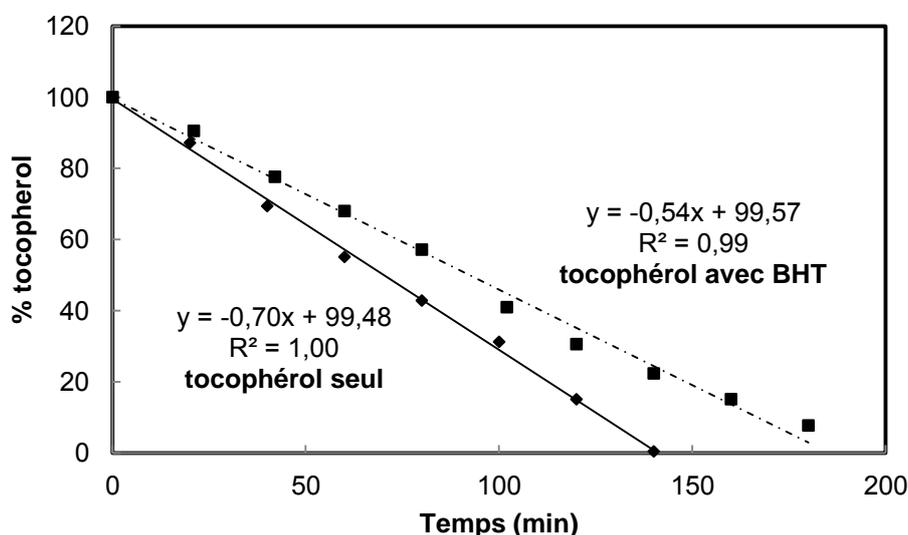


Figure 145: Evolution de la consommation du tocophérol $4 \cdot 10^{-4}$ M seul (trait plein) ou en présence de $4 \cdot 10^{-4}$ M de BHT lors de l'oxydation du décanal (2M) dans l'octane à 80°C sous 400 kPa.

Dans ces conditions, le BHT permet de ralentir la consommation de l' α -tocophérol **1** en cohérence avec le mécanisme de régénération.

II.2.2.9. Mise en évidence des effets antagonistes de certains mélanges d'antioxydants

Il a été montré dans la littérature que certains mélanges d'antioxydants pouvaient montrer des **effets antagonistes**, c'est-à-dire que l'activité du mélange est inférieure à la somme des deux effets isolés.²⁵¹ Ces phénomènes antagonistes ont été observés lors de l'oxydation du décanal en présence des mélanges comprenant le gallate de propyle **46** comme co-antioxydant pour plusieurs antioxydants ou pour les mélanges α -tocophérol/BHA. Nous avons donc cherché à comprendre les raisons de ces phénomènes antagonistes.

a) Etude du Mélange binaire α -tocophérol/BHA

L' α -tocophérol **1** et le BHA **5** sont deux antioxydants classiques couramment utilisés pour protéger les fragrances de l'oxydation. Pour rappel, le BHA **5** possède de bonnes propriétés antioxydantes mais plus faibles que celles de l' α -tocophérol **1**. La cinétique d'inhibition du BHA **5** varie légèrement avec la concentration alors que celle de l' α -tocophérol est constante (Figure 146). La pression, lors de l'autoxydation du décanal, diminue à une vitesse moyenne de 3 à 1,4 et 1,2 kPa.min⁻¹ lorsque la concentration de BHA **5** augmente de 0,08 à 0,2 et 0,4 mM et reste constante (0,5 kPa.min⁻¹) en présence de différentes concentrations d' α -tocophérol. La période d'induction, quant à elle, croît avec les concentrations quelque soit le phénol.

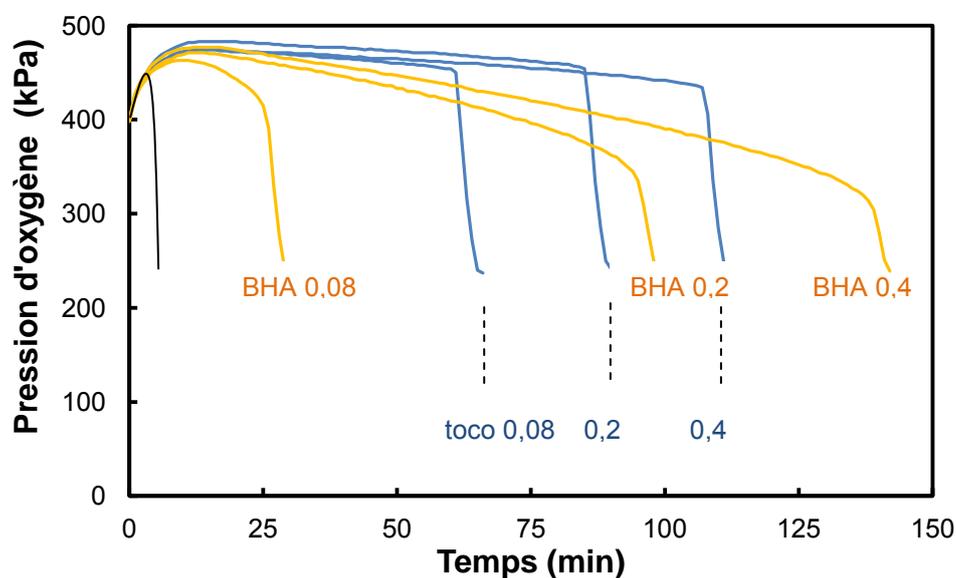


Figure 146: Evolution de la pression lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal (2M) sous 400 kPa à 80 °C en présence de 0,08, 0,2 et 0,4 mM d' α -tocophérol ou de BHA. La courbe en noire représente l'oxydation du décanal sans antioxydants.

Lors du test au dpph^\bullet , nous avons constaté que le BHA **5** régénère l' α -tocophérol **1**. Nous avons donc testé ce mélange lors de l'autoxydation du décanal. Pour ce faire, nous avons appliqué la démarche expérimentale utilisée précédemment avec les 3 co-antioxydants

de type alkylphénols. Nous avons relevé la période d'induction correspondant à l'activité de l' α -tocophérol à 3 concentrations différentes en présence BHA **5** aux mêmes concentrations lors de l'autoxydation du décanal.

Sur la figure suivante est illustré le suivi de la pression lors de l'oxydation du décanal en présence d' α -tocophérol **1** (0,08 mM) et/ou de BHA **5** (0,4 mM). Alors que l' α -tocophérol **1** et de BHA **5** seul permettent chacun d'inhiber l'oxydation du décanal pendant 60 et 134 min respectivement, le mélange des deux inhibe l'oxydation pendant seulement 147 min. Ce résultat n'est pas cohérent avec un mécanisme de régénération. Au contraire, il suggère un effet antagoniste. En effet, nous nous attendions à ce que la période d'induction soit supérieure à la somme des deux effets isolés (194 min) (courbes vertes en pointillés, Figure 147). Nous remarquons également que la pression diminue à une vitesse moyenne de 1,0 kPa.min⁻¹ pour les mélanges α -tocophérol **1** et BHA **5**, intermédiaires à celle en présence de l' α -tocophérol **1** et du BHA **5** seul (respectivement 0,5 et 1,2 kPa.min⁻¹).

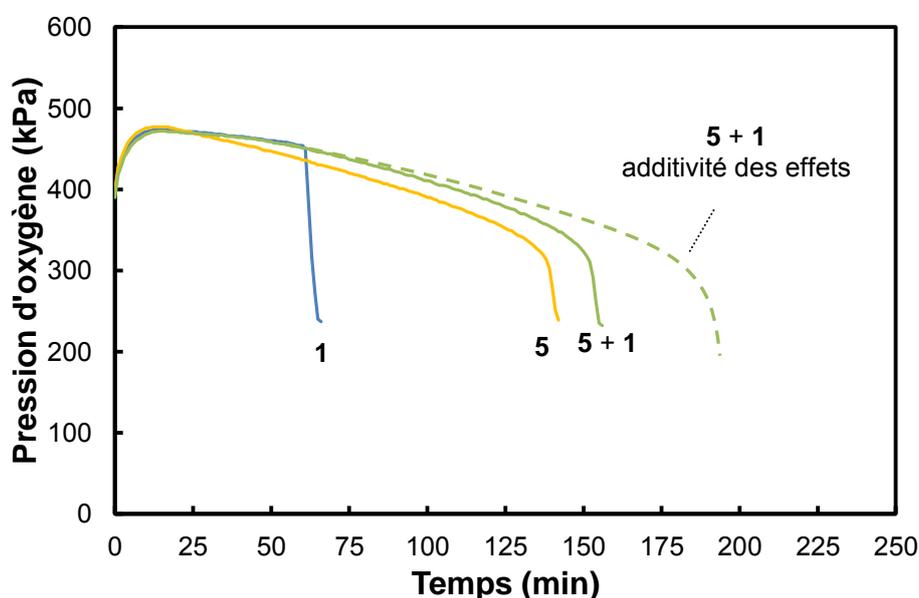


Figure 147: Evolution de la pression lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal (2 M) sous 400 kPa à 80 °C en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** et/ou 0,4 mM de BHA **5**. Les courbes références avec 0,08 et 0,4 mM de BHA **5** (courbes jaunes) et 0,08 mM d' α -tocophérol **1** (courbe bleue) sont également représentées. Les courbes vertes pointillés simulent les courbes obtenues pour un phénomène d'additivité.

Pour comprendre l'effet antagoniste de ce mélange, nous avons axé notre discussion sur la différence entre la somme des deux périodes d'induction du BHA et de l' α -tocophérol seul et la période d'induction expérimentale du mélange. Cette différence est représentative de l'effet antagoniste : plus elle est élevée, plus l'effet antagoniste est important.

$$\Delta\tau = \tau_{\text{BHA}} + \tau_{\text{toco}} - \tau_{\text{toco+BHA}} \quad (\text{Eq.II.37})$$

Pour discuter de l'influence de l'augmentation de la concentration en α -tocophérol **1** et en BHA **5**, nous portons cette différence de période d'induction en fonction des rapports des concentrations $[\text{BHA}]/[\text{tocophérol}]$ et $[\text{tocophérol}]/[\text{BHA}]$.

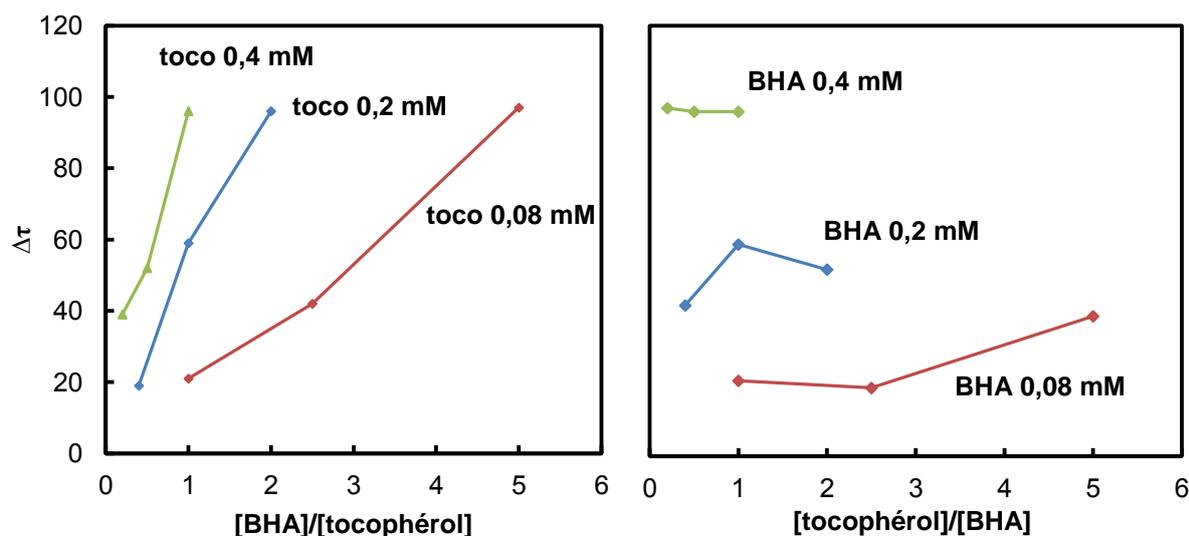


Figure 148: Evolution de la différence entre la période d'induction additive et expérimentale obtenue en fonction des rapports des concentrations $[BHA]/[tocophérol]$ ou $[tocophérol]/[BHA]$.

L'effet antagoniste est fortement lié à la concentration en BHA **5** dans le milieu (Figure 148). En effet, pour les 3 concentrations de BHA, la différence de période d'induction dépend peu de la concentration en α -tocophérol **1** (rapport $[tocophérol]/[BHA]$). En revanche, pour chaque concentration d' α -tocophérol, l'effet **antagoniste** s'intensifie avec **l'augmentation de la concentration** de BHA **5**. L'augmentation de la concentration de BHA **5** dans le milieu a pour effet d'améliorer son activité antioxydante (Figure 146) : le BHA **5** devient aussi réactif que l' α -tocophérol **1** et les radicaux acylperoxydes sont inhibés par les deux antioxydants (Figure 149). Toutefois, une simple compétition de ces deux réactions de transfert d'hydrogène ne suffit pas à expliquer ce phénomène antagoniste. L' α -tocophérol ou le radical tocophéryle doivent interagir avec les radicaux du BHA formés.

Une explication possible est de considérer dans un premier temps **un équilibre** entre les radicaux et les phénols qui se justifie par les valeurs de BDE de l' α -tocophérol **1** et du BHA **5** proches (respectivement 74,0 et 78,8 kcal.mol⁻¹), et indirectement par les valeurs de constante de vitesse k_{syn} et k_{-syn} du même ordre de grandeur. Lorsque la concentration en radical phénoxyde du BHA augmente, la réaction opposée à la réaction de synergie (k_{-syn}) entre en compétition et les propriétés antioxydantes globales diminuent (Figure 149). De plus, il est possible de considérer que la concentration en radicaux phénoxydes dans le milieu augmente, et que ces espèces réactives finissent par sur l'aldéhyde et initie un nouveau processus d'oxydation. Une dernière explication est de considérer que les radicaux phénoxydes du BHA accumulés dans le milieu réagissent sur les radicaux tocophéryles par addition en position *para*-. Une conséquence directe de cette recombinaison radicalaire serait la diminution des propriétés antioxydantes.

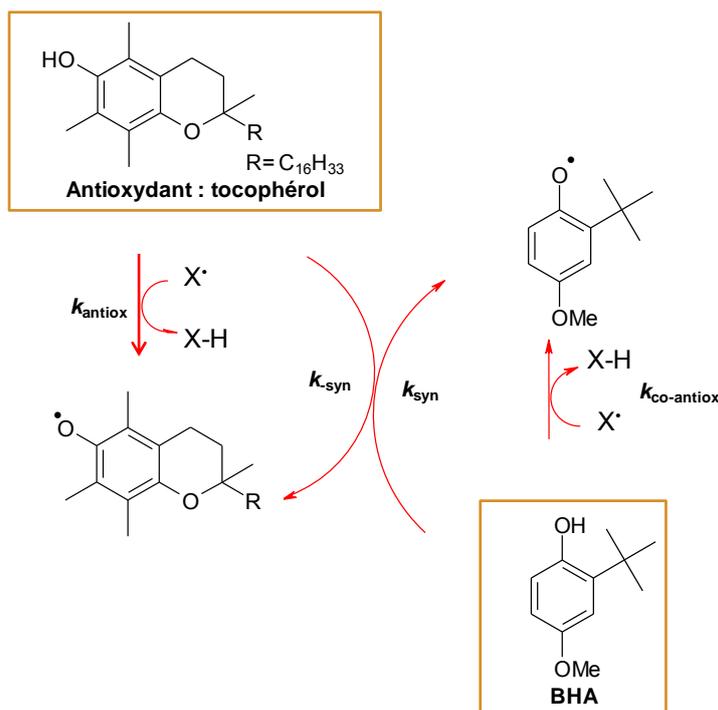


Figure 149: Représentation de l'influence de la concentration en BHA sur le phénomène de synergie avec l' α -tocophérol et de l'équilibre établi entre les 2 phénols et les 2 radicaux phénoxyles.

En conclusion, il n'apparaît pas toujours efficace de mélanger deux antioxydants car des réactions parasites apparaissent (équilibre entre les phénols et radicaux phénoxyles, recombinaison radicalaire...). Dans le cas du mélange α -tocophérol/TBHQ, bien que ces deux composés possèdent des valeurs de BDE proches, le second transfert d'hydrogène du radical semi-quinonique vers le radical tocophéryle ou les radicaux (acyl)peroxydes est très favorable et déplace l'équilibre dans le sens de la synergie. Dans le cas du BHA, il est attendu que les radicaux phénoxyles se dimérisent, ce qui peut être plus lent et donc favorable à l'apparition d'un effet « pro-oxydant » ou de recombinaison radicalaire.

b) Etude du mélange binaire de gallate de propyle et d' α -tocophérol

Le **gallate de propyle, 46** (PG) est un additif autorisé en parfumerie, capable de transférer rapidement un hydrogène aux radicaux DPPH \cdot (voir paragraphe I.5.). En revanche, ce composé ne présente aucune activité antioxydante sur l'autoxydation du décanal (voir paragraphe I.6.). Les hypothèses émises sont que les fonctions hydroxy des dérivés du catéchol et du pyrogallol sont stabilisées par le groupement carbonyle du décanal, rendant ainsi le composé moins réactif ou alors que ces composés jouent le rôle de **pro-oxydant**, en initiant des radicaux hydroxyles ou hydroperoxydes lors de leur autoxydation.

Nous avons néanmoins vérifié si ce composé peut jouer le rôle de co-antioxydant car il présente l'avantage de posséder trois hydrogènes phénoliques. Pour cela, nous avons suivi

l'autoxydation du décanal 2 M en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** ou de gallate de propyle **46** seul et en présence du mélange équimolaire α -tocophérol et de gallate de propyle (0,08 + 0,08 mM) (Figure 150).

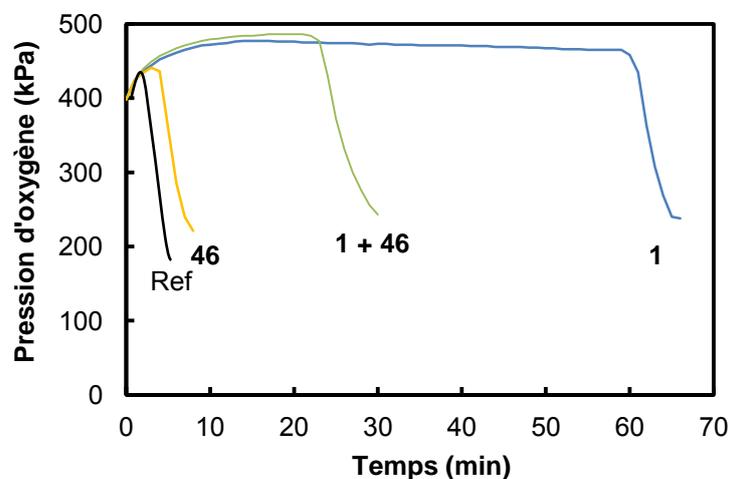


Figure 150: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (5 mL, 2 M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** (courbe bleue) ou gallate de propyle **46** (courbe jaune) et d'un mélange de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** et 0,08 mM de gallate de propyle **46**. La courbe en noir correspond à l'oxydation sans antioxydant.

Le gallate de propyle **46** agit peu sur l'autoxydation du décanal et diminue drastiquement l'activité antioxydante de l' α -tocophérol **1**. Nous pouvons supposer que le gallate de propyle **46** s'oxyde.¹⁹⁷ De ce fait, l' α -tocophérol transfère un hydrogène au radical phénoxy du gallate de propyle ou aux radicaux hydroxyles formés lors de l'oxydation du gallate de propyle. En conséquence, son efficacité sur l'autoxydation du décanal est réduite (Figure 151). La réaction de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol aux radicaux issus du gallate de propyle est plus rapide que celle aux radicaux acyl-peroxy.

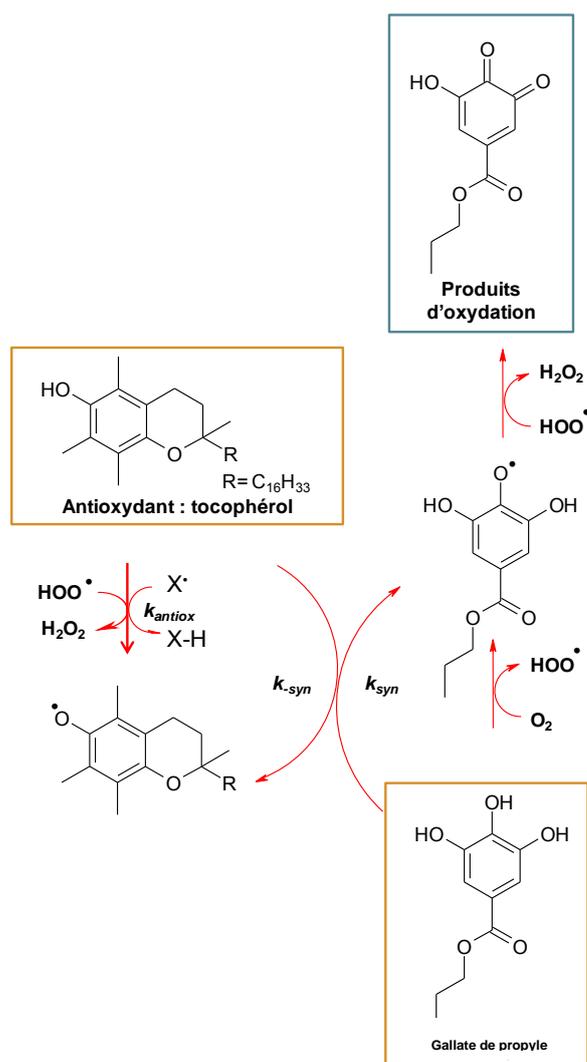


Figure 151: Représentation de l'effet antagoniste du mélange α -tocophérol/gallate de propyle : régénération du gallate de propyle par l' α -tocophérol ou consommation de l' α -tocophérol par les espèces radicalaires réactives.

Pour conforter cette hypothèse, nous avons testé l'activité antioxydante du gallate de propyle **46** à 40, 60 et 80 °C sur l'autoxydation du décanal dans les mêmes conditions (Figure 152). Le gallate de propyle **46** exerce un pouvoir antioxydant sur l'autoxydation du décanal à 40 et 60 °C. En effet, la période d'induction passe de 4 à 40 et 250 min lorsque la température diminue de 80 à 60 et à 40 °C. Le gallate de propyle **46** semble donc bien s'oxyder et ce phénomène est d'autant plus important quand la température augmente.

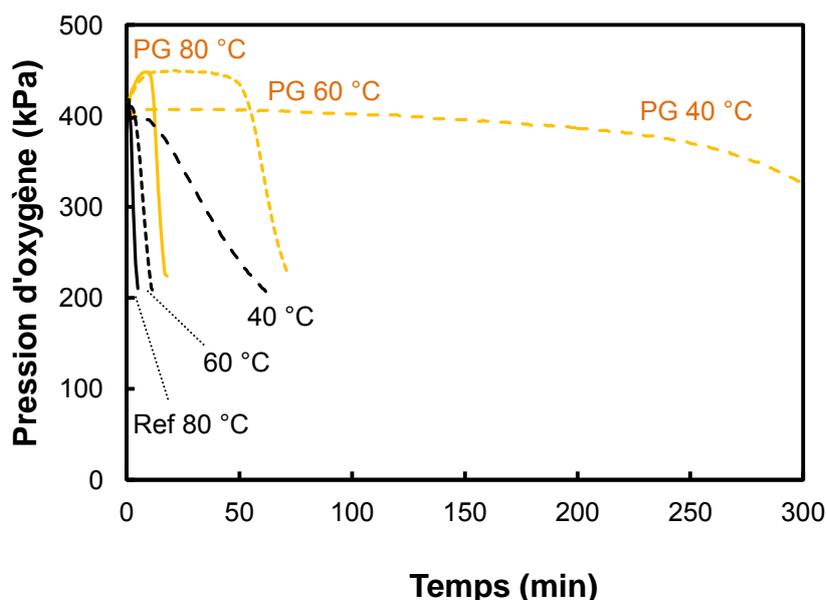


Figure 152: Evolution de la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal (5 mL, 2 M) sous 400 kPa en présence (courbes jaunes) ou non (courbes noires) de 0,08 mM de gallate de propyle à 80, 60 et 40 °C.

Nous avons ensuite cherché à isoler la sous-structure responsable de cette oxydation à haute température. Nous avons ajouté du catéchol **3** (*o*-diphénol), sous-structure du composé **46**, à la même concentration lors de l'autoxydation du décanal en présence ou non d' α -tocophérol à 80 °C. Nous avons également évalué l'activité antioxydante du catéchol seul à 40 et 60 °C. Ainsi, nous avons comparé uniquement les périodes d'induction à celles obtenues précédemment avec le gallate de propyle **46** (Tableau 41) car les vitesses d'oxydation du décanal en présence de ces phénols (**3** et **46**) sont similaires.

Tableau 41: Période d'induction (min) obtenue lors de l'autoxydation du décanal 5 mL, 2M, 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** et/ou de catéchol **3** ou gallate de propyle **46** à 40, 60 et 80 °C.

T (°C)	co-antioxydant seul				1 + co-antioxydant
	1	80	60	40	80
46	60	4	40	250	23
3	60	3	46	238	19

Le comportement du catéchol **3** est similaire à celui du gallate de propyle **46** (cinétique et période d'induction), ce qui nous permet de considérer que les deux fonctions –OH en position *ortho*- sont responsables de cette dégradation oxydante et de la diminution brutale du pouvoir antioxydant de l' α -tocophérol.

Nous avons également vérifié si l'effet négatif du gallate de propyle **46** observé sur l'action de l' α -tocophérol **1** peut se généraliser à l'ensemble des antioxydants. Nous avons donc ajouté 0,08 mM de gallate de propyle **46** à 0,08 mM d' α -tocophérol **1**, BHA **5**, TBHQ **48** et 0,4 mM de BHT **2** lors de l'oxydation du décanal. Nous avons augmenté la concentration de BHT à 0,4 mM car c'est à partir de cette concentration que le BHT présente de bonnes propriétés antioxydantes sur l'oxydation du décanal (voir paragraphe I.6.). Nous

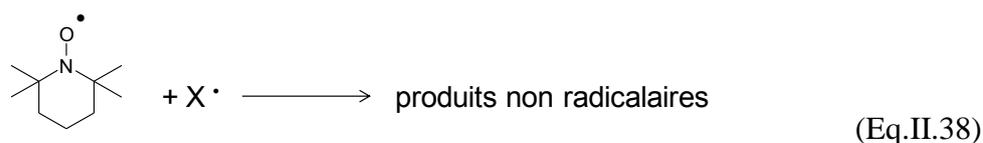
reportons dans le tableau suivant les périodes d'induction observées pour chaque antioxydant en présence ou non de gallate de propyle. Pour rappel, ces périodes d'induction sont à mettre en regard des vitesses de consommation d'oxygène, si l'on souhaite discuter la différence d'efficacité des antioxydants.

Tableau 42: Périodes d'induction (min) observées lors de l'autoxydation du décanal 2M en présence des mélanges gallate de propyle / antioxydant (α -tocophérol **1**, BHA **2**, TBHQ **48** et BHT **2**).

antioxydant	1	2	5	48
-	60	122	38	25
PG, 46	23	140	45	7

Le gallate de propyle **46** diminue l'activité de l' α -tocophérol **1** et du TBHQ **48** mais ne semble jouer aucun rôle sur celles du BHT **2** et BHA **5**. Cette différence de comportement peut s'expliquer par la capacité des antioxydants phénoliques à transférer un hydrogène aux radicaux du gallate de propyle présents dans le milieu. En effet, l' α -tocophérol **1** et le TBHQ **48** réagissent sensiblement plus vite sur les radicaux du gallate de propyle, entraînant ainsi une diminution de leur efficacité. A l'inverse, le BHT **2** et le BHA **5** ne sont pas assez réactifs et réagissent préférentiellement sur les radicaux acylperoxy RC(O)OO \cdot .

Pour vérifier si cet effet négatif est bien lié au transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol **1** et du TBHQ **48** aux radicaux du gallate de propyle **46**, nous avons suivi l'oxydation du décanal avec 0,04 mM d'un radical stable, le radical TEMPO en présence de différentes concentrations en BHA **5** et α -tocophérol **1** (0,014 à 0,14 mM). Le radical TEMPO est un radical stable du fait de sa très faible valeur de BDE spécifique aux hydroxylamines (69,0 kcal.mol⁻¹).²⁵² Généralement, il est utilisé pour oxyder les alcools à basse température en aldéhydes et cétones. Il présente la particularité avantageuse dans ce système de stabiliser l'oxydation des aldéhydes par recombinaison radicalaire avec les radicaux formés (Eq. II.34).²⁵²⁻²⁵⁴



Le but était ici de voir dans un premier temps si le mélange α -tocophérol/TEMPO présente des propriétés antagonistes à l'inverse du mélange BHA/TEMPO et dans un second temps, si l'effet antagoniste s'explique par un transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol aux radicaux du gallate de propyle. En effet, si l' α -tocophérol transfère un hydrogène au radical TEMPO, les deux pouvoirs antioxydants devraient simultanément diminuer. Nous avons choisi ces deux phénols (α -tocophérol **1** et BHA **5**) car ils présentent un comportement différent vis-à-vis du gallate de propyle **46**. Le radical TEMPO inhibe l'autoxydation du décanal pendant 72 minutes. Le pouvoir antioxydant de ce composé est meilleur que les antioxydants phénoliques classiques en même quantité car pendant la période d'induction, la pression diminue à une vitesse moyenne de 0,3 kPa.min⁻¹, soit presque deux fois plus

lentement qu'en présence d' α -tocophérol ($0,5 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$). Cette réactivité sera étudiée par la suite.

Sur la Figure 153, sont représentées les périodes d'induction de l' α -tocophérol **1** et du BHA **5** en fonction de leur concentration lors de l'autoxydation du décanal en présence ou non de $0,04 \text{ mM}$ du radical TEMPO. Les courbes correspondant à la somme des périodes d'induction engendrées par le radical TEMPO et les antioxydants (α -tocophérol **1** et BHA **5**) sont également représentées (en pointillés). Nous constatons que seul le mélange α -tocophérol/radical TEMPO présente un effet antagoniste : les périodes d'induction expérimentales sont plus faibles que la somme des deux périodes d'induction. On peut donc considérer que l' α -tocophérol transfère un hydrogène à ce radical TEMPO, entraînant ainsi une diminution de l'efficacité antioxydante.

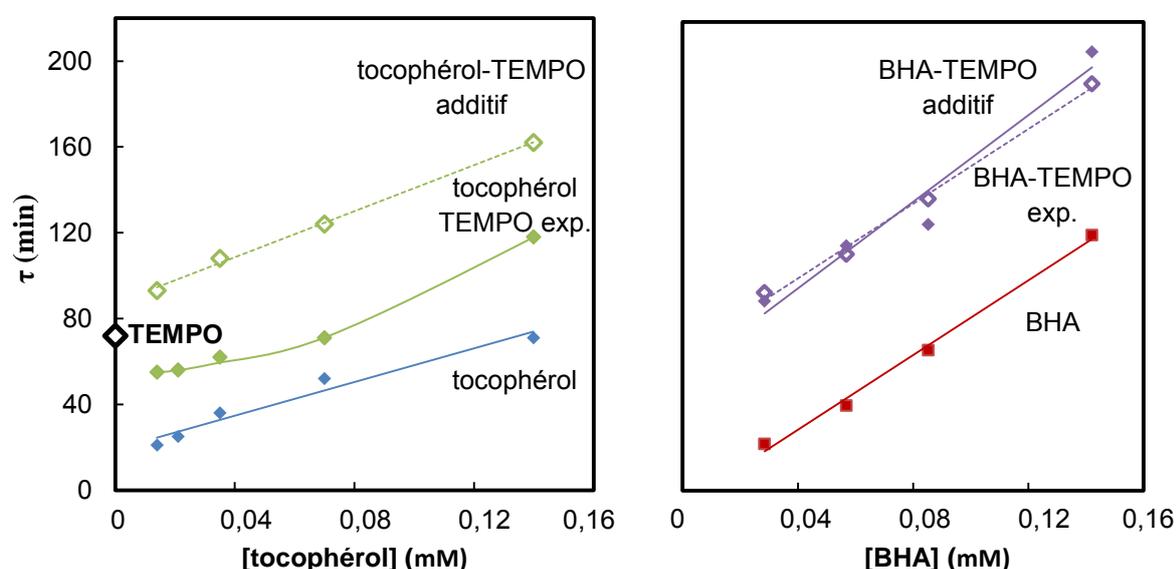


Figure 153 : Evolution de la période d'induction (min) observées lors de l'autoxydation du décanal 2 M à $80 \text{ }^\circ\text{C}$, 400 kPa , en présence d' α -tocophérol ou de BHA à différentes concentrations et en présence ou non de $0,04 \text{ mM}$ du radical TEMPO. \diamond représente l'activité du TEMPO seul à $0,04 \text{ mM}$.

Ces essais en présence du radical TEMPO confirment que l' α -tocophérol peut transférer rapidement un hydrogène à des radicaux présents dans le milieu, autres que les radicaux acyl-peroxydes. On peut donc considérer que cette réaction de transfert d'hydrogène est bien responsable des effets antagonistes observés pour les mélanges α -tocophérol/gallate de propyle et TBHQ/gallate de propyle.

II.2.3. Phénomène de synergie avec le TBHQ comme antioxydant

Les dérivés de l'hydroquinone sont des antioxydants efficaces et plus particulièrement, le TBHQ, **48** qui représente un antioxydant classique utilisé en parfumerie. Sa réactivité est principalement liée à sa faible valeur de BDE qui lui permet de transférer un hydrogène à une constante de vitesse de $660 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ au radical dpph^\bullet mais également à sa

capacité à transférer rapidement un second hydrogène, conduisant à un produit stable : une quinone.²⁰³ Nous nous sommes donc intéressés à sa régénération.

II.2.3.1. Détermination de l'efficacité des co-antioxydants sur le TBHQ par le test $dpph^{\bullet}$

Dans un premier temps, nous avons testé rapidement la capacité des phénols à régénérer le TBHQ **48** à l'aide du test au $dpph^{\bullet}$, comme nous l'avons fait auparavant pour l' α -tocophérol **1** (paragraphe II.2.2.1.). Le TBHQ ($1,6 \times 10^{-5}$ M) entraîne une diminution de l'absorbance de 0,4 à 515 nm du $dpph^{\bullet}$ introduit initialement à $1,2 \times 10^{-4}$ M. Cette diminution correspond à un nombre stœchiométrique de 2 pour le TBHQ **48**, c'est-à-dire qu'une molécule de TBHQ inhibe deux radicaux. Sur la figure suivante sont représentées l'évolution de l'absorbance du $dpph^{\bullet}$ en présence d' α -tocophérol **1** ou de TBHQ **48** dans le toluène.

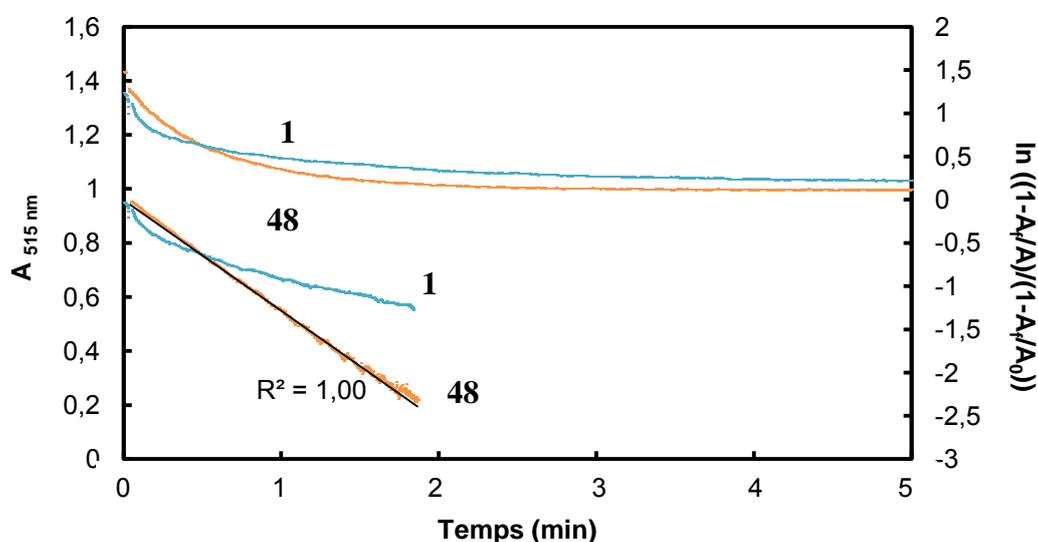


Figure 154: Absorbance à 515 nm du radical $dpph^{\bullet}$ ($1,2 \times 10^{-4}$ M) en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol **1** ou de TBHQ **48** dans le toluène et traitements cinétiques correspondant selon l'équation II.35 de Goupy et al.¹³¹

Nous constatons que les profils cinétiques de réaction sont différents pour les deux antioxydants. Dans le cas de l' α -tocophérol **1**, expliqué en détails au paragraphe II.2.2., la première réaction de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol **1** au radical $dpph^{\bullet}$ est rapide et la seconde étape est limitée par la réaction de dismutation des radicaux tocophéryles. Ainsi, nous pouvons observer une cinétique en deux temps. Dans le cas du TBHQ **48**, l'étape de dismutation des radicaux étant rapide ($k = 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), la réaction de transfert d'hydrogène du TBHQ au radical $dpph^{\bullet}$ est l'étape limitante.²³⁶ Ainsi, nous ne percevons qu'une **seule cinétique de réaction**.

Goupy et al. ont proposé un traitement cinétique de la disparition du radical $dpph^{\bullet}$ en présence d'une quantité limitante de polyphénols qui s'appuie sur l'hypothèse que les radicaux phénoxyles réagissent par dismutation très rapidement et que l'étape limitante est la première réaction de transfert d'hydrogène (II.35).¹³¹

$$\ln\left(\frac{1-\frac{A_f}{A}}{1-\frac{A_f}{A_0}}\right) = -\frac{k c}{\frac{A_0}{A_f}-1} \quad (\text{II.39})$$

Avec A_0 , A et A_f les absorbances initiales, au temps t et à l'état stationnaire et c la concentration en polyphénols.

Le traitement cinétique de la disparition du dpph^\bullet en présence de TBHQ **48** par l'équation II.35 conduit à une droite, confortant ainsi l'hypothèse que la seconde réaction (de dismutation) est très rapide et que l'étape cinétiquement limitante est la réaction de premier transfert d'hydrogène. En revanche, ce traitement appliqué à la disparition du radical dpph^\bullet en présence d' α -tocophérol **1** ne conduit pas à une droite, soulignant la différence de comportement des deux phénols. Ce traitement cinétique appliqué à l' α -tocophérol **1** dans le méthanol montrera dans la suite de ce chapitre un comportement différent que nous étudierons plus en détails.

En présence d'une quantité équimolaire de BHT **2**, le TBHQ **48** entraîne toujours une diminution de 0,4 d'absorbance à 515 nm (Figure 155).

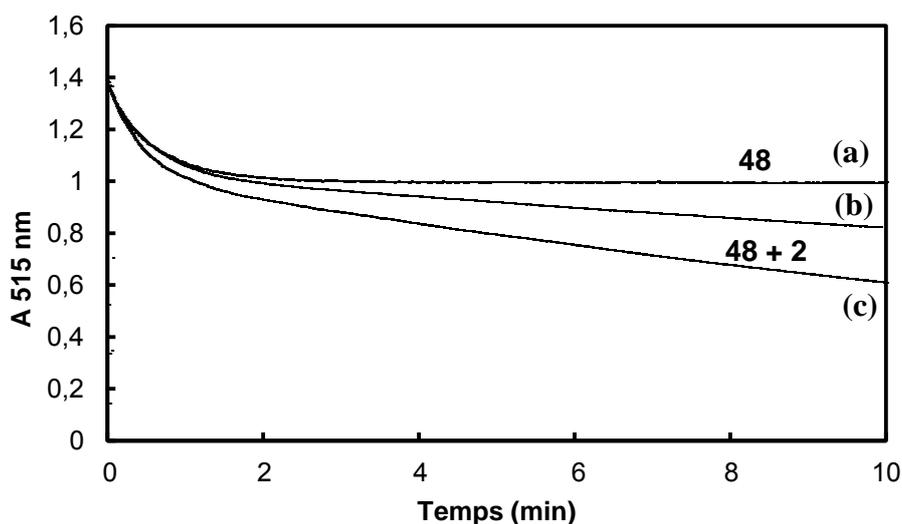


Figure 155: L'évolution de l'absorbance à 515 nm de $1,2 \times 10^{-4}$ M de dpph^\bullet dans le toluène en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M de TBHQ (a) en absence de BHT, et en présence de BHT (b) $1,6 \times 10^{-4}$ M et (c) $1,6 \times 10^{-3}$ M. $V=2,8$ mL.

Le BHT ne régénère donc pas le TBHQ et la réaction de synergie n'entre pas en compétition avec la réaction de second transfert d'hydrogène du TBHQ. L'inégalité II.13 n'est donc pas respectée car la vitesse de dismutation (k_{dism}) est très élevée, comme l'indique le traitement cinétique précédent.

$$k_{\text{dism}}[\text{AH}^\bullet] \geq k_{\text{syn}}[\text{CoAH}_2] \quad (\text{II.13})$$

Le BHT **2** représente l'un des co-antioxydants les plus efficaces de l' α -tocophérol **1** lors du test dpph^\bullet . Par conséquent, nous n'avons pas testé d'autres co-antioxydants en présence de TBHQ mais nous avons augmenté la quantité de BHT dans le but de favoriser la

compétition avec la réaction de dismutation du TBHQ. Un très large excès (100 fois) de BHT **2** ne régénère que très faiblement le TBHQ **48** (Figure 155). Les dérivés hydroquinones semblent donc être des composés très difficiles à régénérer par les phénols.

II.2.3.2. Régénération du TBHQ par les phénols lors de l'oxydation du décanal par l'oxygène

Comme dans le cas précédent pour l' α -tocophérol **1**, nous avons vérifié les observations obtenues par le test dpph \cdot lors de l'autoxydation d'un aldéhyde (le décanal) par l'oxygène. Cette fois-ci, nous cherchons à observer si un phénomène de régénération du TBHQ est possible. Même si ce phénol est peu efficace lors du test au dpph \cdot , nous avons choisi comme co-antioxydant le 2,4-diméthylphénol **11** car il régénère l' α -tocophérol **1** de manière plus importante que le BHT **2**, lorsque la concentration en antioxydant augmente.

Nous avons adopté le même protocole : nous avons d'abord, relevé les périodes d'induction induite par le TBHQ (0,08, 0,2 et 0,4 mM) lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal à 80 °C sous une pression de 400 kPa d'oxygène. Puis, nous avons relevé les périodes d'induction engendrées pour ces 3 mêmes concentrations de TBHQ en présence de 2,4-diméthylphénol **11** aux mêmes concentrations. Les périodes d'induction sont ensuite portées en fonction du rapport des concentrations [2,4-diméthylphénol]/[TBHQ] afin d'obtenir le facteur de régénération α (Figure 156). Pour rappel, le paramètre α est défini de la façon suivante :

$$\tau = \tau_0 + \tau_0 \alpha \frac{[\text{CoAH}_2]}{[\text{AH}_2]} \quad (\text{Eq. II.25})$$

avec τ et τ_0 les périodes d'induction induite par le mélange et le TBHQ seul.

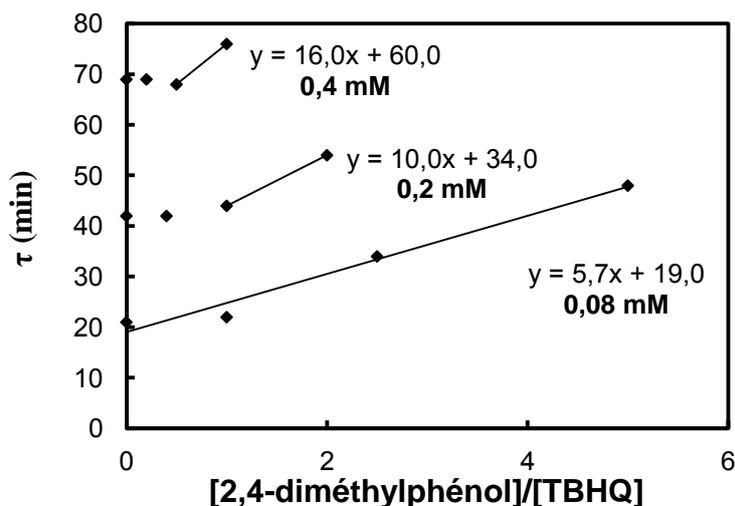


Figure 156: Périodes d'induction des mélanges TBHQ/2,4-diméthylphénol lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa en fonction du rapport 2,4-diméthylphénol/TBHQ pour les trois concentrations de TBHQ (0,08, 0,2 et 0,4 mM).

Les facteurs de régénération du 2,4-diméthylphénol **11** avec le TBHQ **48** sont comparés à ceux obtenus avec l' α -tocophérol **1** pour les mêmes concentrations d'antioxydant lors de l'autoxydation du décanal (Tableau 43).

Tableau 43: Facteurs de régénération α (%) du 2,4-diméthylphénol **11** avec l' α -tocophérol **1** ou le TBHQ **48** lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa, 5 mL à 2 M dans l'octane.

Antioxydant (mM)	TBHQ, 48	α -tocophérol, 1
0,08	30,0	10,0
0,2	29,4	19,5
0,4	26,7	61,1

Nous constatons que le facteur de régénération du 2,4-diméthylphénol **11** avec le TBHQ **48** est constant. Cette réaction de synergie est indépendante de la concentration en TBHQ. Contrairement à l' α -tocophérol **1**, on ne peut pas supposer qu'il y ait une accumulation de radicaux AH \cdot dans le milieu car ces radicaux sont sujets à l'oxydation (voir partie I.6.).²⁰³ Cette synergie est donc optimale et il semble très difficile de régénérer davantage le TBHQ. En conclusion, nous pouvons donc considérer que les dérivés de l'hydroquinone sont des composés **difficiles à régénérer**. En revanche, il est possible de les exploiter en tant que co-antioxydant dans le but d'augmenter le pouvoir antioxydant d'un mélange (cf α -tocophérol/TBHQ).

II.2.4. Phénomène de synergie de régénération du BHT

Le BHT **2** étant l'un des antioxydants synthétiques les plus utilisés en parfumerie, il est indispensable de comprendre les phénomènes de synergie qui lui sont associés. C'est pourquoi, nous avons cherché à prolonger ou exalter l'activité antioxydante du BHT **2** en présence de co-antioxydants phénoliques. Pour ce faire, nous avons, une nouvelle fois suivi l'autoxydation du décanal, dans les mêmes conditions, en présence de BHT **2** et de 2,4-diméthylphénol **11** ou 2,3-diméthylphénol **17**. Nous avons choisi ces deux co-antioxydants car ils possèdent une BDE inférieure à celle du BHT et ne régénèrent pas l' α -tocophérol **1** avec la même efficacité. Dans le cas du BHT **2**, il n'est pas possible de discuter du phénomène de synergie en fonction de la période d'induction car celle-ci n'est pas clairement définie (Figure 157). En effet, le BHT a un effet limité sur l'autoxydation du décanal à faible concentration (< à 0,4 mM dans 5 mL de décanal). Nous nous sommes donc intéressés aux temps nécessaires pour atteindre une chute de la pression initiale de 50 %, que nous portons en fonction des rapports co-antioxydant/antioxydant.

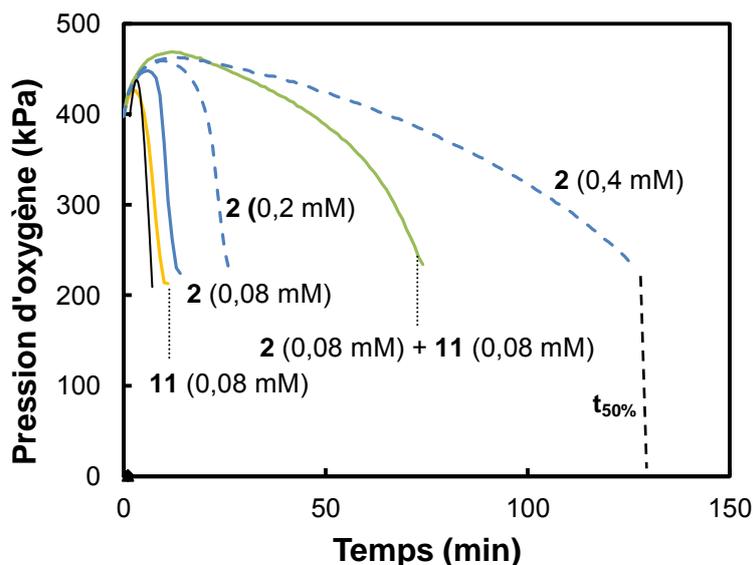


Figure 157: Evolution de la pression lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal 2M dans l'octane à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM de BHT **2** et/ou 0,08 mM de 2,4-diméthylphénol **11** (courbe bleue, jaune et verte en trait plein). Les courbes correspondantes à l'activité de 0,2 et 0,4 mM de BHT sont représentées à titre de comparaison (courbes bleues pointillés). La courbe en noir représente l'oxydation du décanal sans antioxydants.

Par exemple, sur la Figure 157, le BHT **2** présente une faible activité sur l'autoxydation du décanal de même que le 2,4-diméthylphénol **17**. Le mélange BHT **2** et 2,4-diméthylphénol **11** modifie de manière notable l'autoxydation du décanal. La pression diminue beaucoup plus lentement pendant 70 min. L'activité obtenue avec ce mélange est supérieure à celle obtenue le BHT en concentration deux fois plus élevée. Le 2,4-diméthylphénol **11** est donc responsable de cette exaltation de la réactivité du BHT.

Ce phénol **11** dimérise et se ré-aromatise après avoir transféré un hydrogène, ce qui lui permet de transférer à nouveau plusieurs hydrogènes. En effet, Ingold *et al.* ont déterminé un nombre stœchiométrique de 2,6 pour le 2,4-diméthylphénol lors de l'oxydation du cumène.²⁴⁶ ce co-antioxydant peut donc transférer plus de 2 hydrogènes par molécule au radical du BHT. Basé sur les mécanismes de réaction proposés pour le BHT dans la littérature, nous pouvons supposer que le 2,4-diméthylphénol réagissent de la façon suivante et transfèrent entre 2 et 3 atomes d'hydrogène au radical du BHT :¹⁴⁸

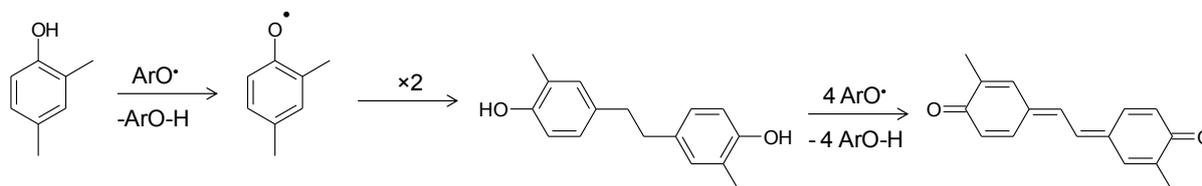


Figure 158: Réaction de dimérisation et réaction du dimère du 2,4-diméthylphénol.

Les temps nécessaires ($t_{50\%}$) pour obtenir une chute de pression de 50 % de la pression initiale à 80 °C en fonction du rapport des concentrations [diméthylphénol]/[BHT] sont présentés sur la figure suivante :

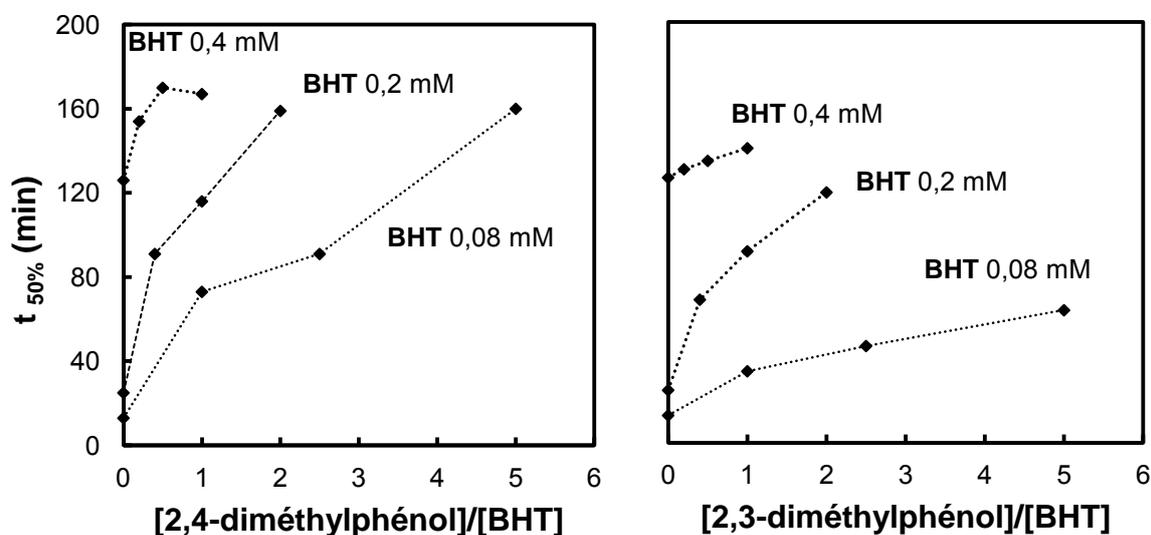


Figure 159: Evolution du temps nécessaire à la consommation de 50% de la quantité d'oxygène totale ($P=400$ kPa) lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C en présence de mélange BHT et 2,4- ou 2,3-diméthylphénol, représenté en fonction du rapport des concentrations [co-antioxydant]/[BHT] pour les 3 concentrations en BHT (0,08, 0,2 et 0,4 mM)

En présence du mélange BHT/2,4-diméthylphénol, le temps $t_{50\%}$ atteint une valeur maximale de 160 min environ, qui peut s'expliquer par le fait que le mélange BHT/diméthylphénol inhibe au mieux l'autoxydation à une vitesse de $1,2 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$ quelles que soient les concentrations. Pour ces mêmes raisons, l'effet des co-antioxydants est faible lorsque la concentration en BHT dans le milieu est de 0,4 mM car le BHT présente déjà des propriétés antioxydantes proches de ces propriétés maximales.

Si l'on compare les concentrations en BHT de 0,08 et 0,2 mM, le 2,4-diméthylphénol possède un effet plus important sur les propriétés antioxydantes du BHT que le 2,3-diméthylphénol. La différence d'efficacité des deux co-antioxydants s'explique soit, par leur différence de BDE ($82,7$ vs $84,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) qui limite la réaction de première régénération ou soit par le fait que le 2,3-diméthylphénol ne dimérise et ne transfère pas 3 hydrogènes au BHT.¹⁵⁴

Pour rationaliser ce phénomène de synergie, il est indispensable de rappeler que la réactivité du BHT **2** est directement liée à sa **concentration dans le milieu** et que ce dernier inhibe l'oxydation du décanal à partir d'une concentration de 0,3 mM (5 mL) (paragraphe I.6.). La synergie permet donc de maintenir constante la concentration en BHT en début de réaction et d'obtenir de cette façon, un pouvoir antioxydant correspondant à une concentration initiale apparente plus élevée qu'elle ne l'est. De la même façon, Amorati et *al.*, ont remarqué que deux phénols ayant une activité antioxydante faible sur l'oxydation du styrène, à savoir le BHT et le resvératrol, possède une réactivité bien meilleure en mélange. Toutefois, aucun suivi de ces deux espèces n'a été réalisé par ces auteurs.²²¹ Le BHT **2** semble donc être facile

à régénérer et son efficacité est plus importante car la concentration « apparente » dans le milieu est plus élevée.

II.2.5. Synergie à 3 ou 4 phénols lors de l'oxydation du décanal

Certains phénols tels que le 2,3-diméthylphénol **17** ou le 2,4-diméthylphénol **11** régénèrent difficilement l' α -tocophérol **1** alors qu'ils régénèrent très bien les antioxydants avec une plus faible BDE tels que le BHT **2**, lors de l'autoxydation du décanal. De telles synergies avec plusieurs antioxydants ont déjà été reportées dans la littérature.^{216, 226} Pour vérifier si l'est possible de coupler les différentes synergies déjà observées, nous avons testé, des **mélanges de trois et quatre phénols** lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa. Nous nous sommes intéressés aux synergies en présence de plusieurs phénols comprenant l' α -tocophérol **1**, le BHT **2** et les diméthyl-phénols **11** et **17**. Pour discuter de la synergie du mélange, nous nous intéressons uniquement à la **période d'induction correspondant à l'activité de l' α -tocophérol **1**** c'est-à-dire la période pendant laquelle la cinétique d'oxydation est maintenue à 0,5 kPa.min⁻¹, pour des mélanges avec 0,2 mM d' α -tocophérol **1**, et/ou de 0,4 mM de BHT **2** et/ou de 0,08 mM de 2,3- ou 2,4-diméthylphénol **11** ou **17** (Tableau 44). Les concentrations sont telles que la synergie α -tocophérol/BHT soit intéressante ($\alpha \approx 29$ %) et les synergies α -tocophérol/diméthylphénols soient légèrement plus faibles ($\alpha \approx 19$ %). La synergie entre le BHT et les diméthylphénols n'est pas optimale lorsque la concentration en BHT est de 0,4 mM mais il faut considérer qu'une partie du BHT est consommée pour régénérer l' α -tocophérol. Par conséquent, nous nous situons dans une zone où la concentration de BHT disponible à la synergie avec les diméthylphénols est de l'ordre de 0,2-0,3 mM. La différence de la période d'induction induite par le mélange de 3/4 phénols est comparée à celle observée en présence de l' α -tocophérol seul ou le mélange α -tocophérol/BHT.

Tableau 44: Période d'induction τ et variation de la période d'induction $\Delta\tau$ (min) observées pour les différents mélanges α -tocophérol -BHT-diméthylphénol lors de l'oxydation du décanal (5 mL, 2M, 80 °C, 400 kPa). Les valeurs indiquées se réfèrent à la concentration de phénols introduite dans le milieu pour chaque essai (mM).

Entrée	tocophérol 1	BHT 3	2,4-diméthylphénol 11	2,3-diméthylphénol 17	τ (min)	$\Delta\tau$ (min)
1	0,2	-	-	-	90	0
2	0,2	0,4	-	-	135	45
3	0,2	-	0,08	-	103	13
4	0,2	-	-	0,08	91	1
5	0,2	0,4	0,08	-	161	71 ^a / 26 ^b
6	0,2	0,4	-	0,08	154	64 ^a / 19 ^b
7	0,2	0,4	0,08	0,08	221	131 ^a / 86 ^b

a : variation de la période d'induction en comparaison de celle de l' α -tocophérol ($\tau = 90$ min)

b : variation de la période d'induction en comparaison de celle du mélange α -tocophérol/BHT ($\tau = 135$ min)

Pour les mélanges α -tocophérol/diméthylphénol (entrées 3 et 4 vs 1), on observe une synergie uniquement avec le 2,4-diméthylphénol **11**. Ces essais permettent donc de discuter de l'effet des deux diméthylphénols sur le mélange α -tocophérol/BHT, dont l'un exerce une

activité sur l' α -tocophérol **1** et le BHT **2** (2,4-diméthylphénol **11**) et l'autre uniquement sur le BHT **2** (2,3-diméthylphénol **17**). Le mélange α -tocophérol/BHT/2,3-diméthylphénol inhibe l'oxydation pendant 154 min comparé à 135 min pour le mélange α -tocophérol/BHT (Tableau 44, entrée 6 vs 2). L'ajout du 2,3-diméthylphénol prolonge l'activité antioxydante globale de 19 min (entrée 6). Par conséquent le 2,3-diméthylphénol régénère le BHT qui, à son tour régénère l' α -tocophérol (Tableau 44). La réaction entre le BHT et le 2,3-diméthylphénol semble être très favorable pour permettre à une plus grande quantité de BHT de réagir sur l' α -tocophérol et d'améliorer ainsi son efficacité de près de 50 % (64 min vs 45 min ; entrées 2 et 6). Le 2,4-diméthylphénol prolonge l'activité de l' α -tocophérol de 13 min (entrée 3) et de 71 min en présence de BHT (entrée 5) (Tableau 44). Le 2,4-diméthylphénol agit donc également sur le BHT lui permettant de régénérer davantage l' α -tocophérol.

De manière générale, le mélange des 3 co-antioxydants (entrée 7) améliore l'activité de l' α -tocophérol de 131 minutes, ce qui est nettement supérieur à la somme des effets de chaque phénol sur l' α -tocophérol (45, 13 et 1 minutes pour le **2**, **11** et **17** ; entrées 2, 3 et 4 vs 7) ou à la somme des effets de deux phénols en mélange sur l' α -tocophérol (86 minutes vs 19 et 26 minutes pour 2 et 3 ; entrées 7 vs 5 et 6) (Tableau 44). Ces essais mettent donc en évidence un système de **synergie en cascade** où les phénols avec les plus fortes BDE régénèrent les phénols avec les BDE légèrement moins élevées. De cette façon, il est possible de proposer le mécanisme suivant (Figure 160), valable dans les matrices apolaires aprotiques. L'ordre des réactions de transfert d'hydrogène est gouverné par les valeurs de BDE des différents phénols.

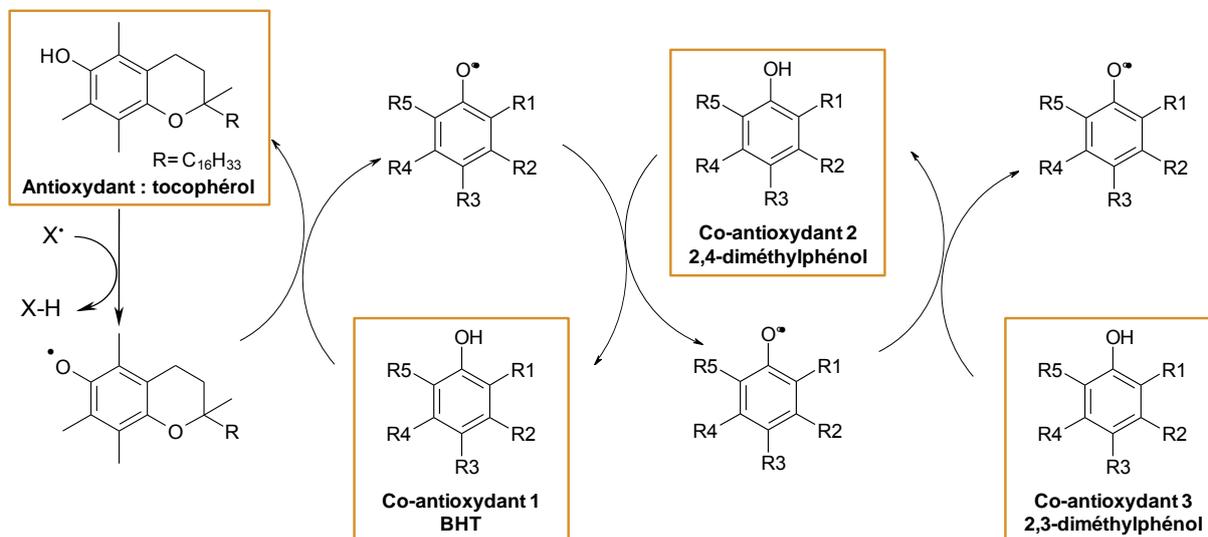


Figure 160: Mécanisme de synergie en cascade supposée lors de l'oxydation du décanal à 80 °C dans l'octane en présence d' α -tocophérol, BHT et diméthylphénol.

Ces essais montrent que dans le cas d'un parfum ou d'une huile essentielle, contenant des phénols odoriférants, l'activité des antioxydants est fortement prolongée sans même à avoir ajouté d'additifs supplémentaires.

II.2.6. Conditions d'application de la synergie α -tocophérol/BHT pour la protection d'aldéhydes

Certaines fragrances ne sont pas directement protégées par un mélange d'antioxydants. Les deux antioxydants peuvent être ajoutés à des moments différents ou alors peuvent être ajoutés une fois la fragrance déjà dégradée partiellement. Nous avons donc essayé d'étudier l'importance de ces facteurs sur les phénomènes de synergie.

II.2.6.1. Ajout du BHT lors de l'oxydation du décanal inhibée par l' α -tocophérol

- Présentation de la cellule d'oxydation.

Le PetroOxy ne peut pas être utilisé dans cette partie puisqu'il ne permet pas d'introduire des composés en cours de réaction. Une autre cellule d'oxydation a été conçue au laboratoire pour palier ce problème. Elle a été développée en s'inspirant du réacteur mis au point par Lucarini et Pedulli, utilisé pour suivre l'oxydation du styrène en présence d'initiateur et/ou d'antioxydant.³⁴ La cellule d'oxydation est simplement constituée d'un ballon de 100 mL muni d'une tige en verre que l'on relie d'une part, à un capteur de pression de type KELLER 33 X par le biais d'un joint torique et d'autre part, à l'arrivée d'oxygène. Ce ballon est un Bicol, serti par un septum en téflon, au travers duquel, nous pourrions introduire nos additifs au cours de réactions (Figure 161). La pression au sein de la cellule est enregistrée toute les secondes via le logiciel KELLER (Keller software). Ce réacteur nous permet de travailler à 1 atmosphère d'oxygène.

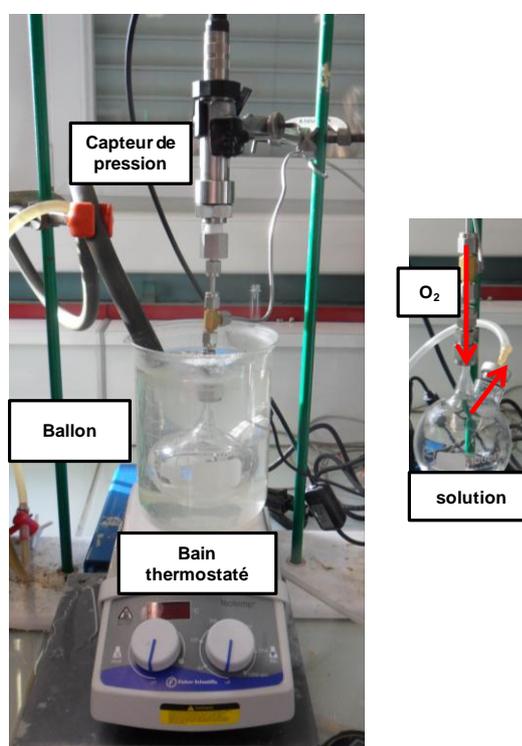


Figure 161: Montage de la cellule d'oxydation et Purge de la cellule avant de commencer l'oxydation.

- Ajout du BHT lors de l'autoxydation du décanal inhibée par l' α -tocophérol

La pression a été suivie lors de l'autoxydation du décanal à 2M dans l'octane à 80 °C sous 1 atm d'oxygène dans différentes conditions : en présence de a) $1,5 \times 10^{-4}$ M d' α -tocophérol **1** (trait bleu) ou de BHT **2** (trait jaune) ajoutés initialement au décanal, b) un mélange de $1,5 \times 10^{-4}$ M d' α -tocophérol **1** et de $1,5 \times 10^{-4}$ M de BHT **2** ajoutés initialement au décanal (trait vert plein), 3) des mélanges de $1,5 \times 10^{-4}$ M d' α -tocophérol **1** ajoutée initialement et de $1,5 \times 10^{-4}$ M de BHT **2** ajouté après 25 et 60 min d'oxydation respectivement (trait verts pointillés -- ou ---) (Figure 162). Comme il l'a été décrit précédemment, le BHT **2** seul possède un faible effet retardateur, c'est-à-dire, qu'il ne ralentit que légèrement l'oxydation du décanal.

De manière générale, la synergie entre l' α -tocophérol et le BHT opère lors de l'autoxydation du décanal sous agitation et sous une pression d'oxygène de 1 atm à 80 °C. Le BHT régénère l' α -tocophérol avec la même efficacité quel que soit le moment où il est ajouté ($\alpha = 50$ %). Ce résultat suggère que la réaction entre le radical tocophéryle et le BHT ne dépend pas de la concentration en radicaux tocophéryles et que cette réaction est très favorable. Une nouvelle fois, le facteur de régénération est de 50 %, confirmant que la réaction est limitée.

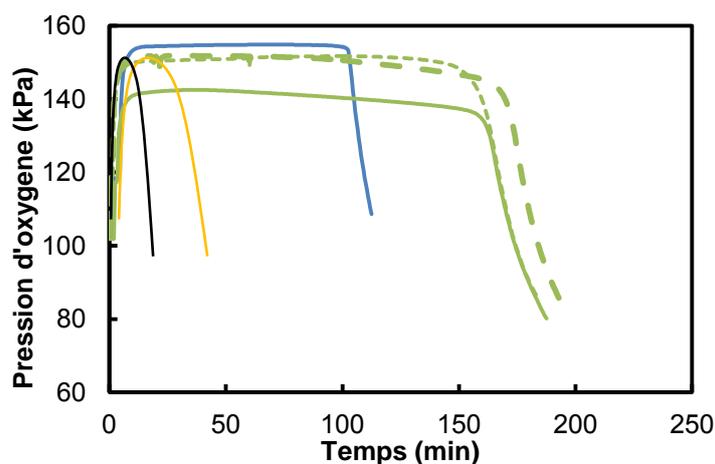


Figure 162: Evolution de la pression d'oxygène au cours de l'oxydation du décanal à 2M dans l'octane à 80°C, 1 atm, agité à 60 tr/min en présence de (a) $1,5 \times 10^{-4}$ M de tocophérol (courbe bleue) ou de BHT (courbe jaune). L'oxydation est également suivie en présence du mélange où le BHT est soit ajouté avant le début de la réaction (trait vert plein), soit ajouté après une consommation de 10 % d' α -tocophérol environ (trait vert pointillés --) et ajouté après une consommation de 60 % d' α -tocophérol environ (trait vert pointillés - - -). La courbe noire représente l'oxydation sans anti-oxydants.

II.2.6.2. Influence de l'avancée de l'oxydation sur la synergie

Nous avons également étudié l'efficacité de la synergie α -tocophérol/BHT à des stades croissants de la dégradation oxydante du décanal dans l'octane (2M, 80 °C, 1 atm, agitation de 60 tour/minute). Nous avons, pour cela, introduit le mélange ($3,0 \times 10^{-4}$ M du mélange équimolaire d' α -tocophérol et de BHT) après une diminution de 0, 10, 20 et 30 kPa de la pression initiale.

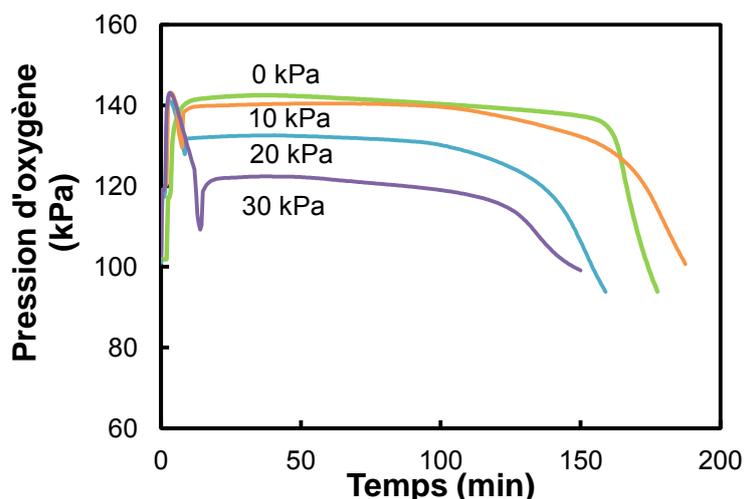


Figure 163: Evolution de la pression d'oxygène au cours de l'oxydation du décanal à 2M dans l'octane à 80 °C, 1 atm, agité à 60 tr/min en présence de 0,16 mM du mélange α -tocophérol 1 -BHT équimolaire (a) avant le début de l'oxydation (b) après une diminution de la pression de 10 kPa, (c) après une diminution de la pression de 20 kPa et (d) après une diminution de la pression de 30 kPa.

L'effet du mélange antioxydant α -tocophérol/BHT diminue avec l'avancée de la dégradation oxydante du décanal (Figure 163). En effet, lorsque le décanal n'est pas encore oxydé, le mélange permet de protéger la fragrance pendant 160 minutes alors que si le mélange est ajouté à un stade avancé d'oxydation (après une chute de pression de 30 kPa), son efficacité est réduite à 100 min. Cette diminution de la réactivité s'explique par le fait que la quantité de radicaux augmente dans le milieu, et les phénols réagissent immédiatement. Il est donc indispensable de protéger la fragrance avant qu'elle ne commence à s'oxyder.

II.2.7. Conclusions

Cette partie est axée principalement sur la compréhension des phénomènes de synergies entre phénols. La démarche a consisté à régénérer différents antioxydants classiques (α -tocophérol, TBHQ et BHT) par des co-antioxydants phénoliques, comprendre les facteurs nécessaires à la mise en place d'un phénomène de synergie et aussi élucider les mécanismes à l'origine de ces phénomènes.

D'abord, le screening des phénomènes de synergie par le test au dpph^\bullet a mis en évidence la **complexité des mécanismes** et des **cinétiques** correspondantes. A partir des constantes de vitesse déterminées dans la littérature, nous avons discuté plus en détails les mécanismes, réactions et cinétiques impliqués lors de la réaction de deux antioxydants classiques (l' α -tocophérol et le BHT) avec les radicaux dpph^\bullet .

Le screening des propriétés co-antioxydants de 14 phénols odorants et antioxydants classiques sur l' α -tocophérol a mis en évidence que seules les espèces avec les **BDE** les plus faibles au sein d'une même famille de structure régénèrent l' α -tocophérol. En présence de co-antioxydant, la réaction de régénération entre en compétition avec la réaction de dismutation des radicaux tocophéryles. La **concentration en phénols** est également un facteur clé de cette synergie car elle permet d'améliorer les propriétés synergisantes des co-antioxydants ou de

permettre aux phénols de BDE élevées de devenir co-antioxydant. A partir des observations, un mécanisme de synergie a été proposé. Un co-antioxydant s'est démarqué des autres par son effet extrêmement synergisant avec l' α -tocophérol, il s'agit **du TBHQ**. Cette réactivité se généralise à d'autres hydroquinones et s'explique par la formation du radical semi-quinonique très réactif.

Ensuite, ces synergies ont été confrontées à une oxydation réelle. Les mécanismes d'action de l' α -tocophérol ainsi que les autres phénols sont différents dans ces matrices et il s'avère que davantage de phénols possèdent des propriétés synergisantes. Toutefois, ces phénomènes de synergie sont bien plus complexes lors d'oxydation de fragrance très sensible à l'oxygène, comme les aldéhydes. En effet, bien que l'augmentation des concentrations en phénols améliore généralement la protection globale, le phénomène de synergie peut s'en voir modifié si l'on maîtrise mal les radicaux formés dans le milieu. C'est le cas du mélange α -tocophérol/BHA qui présente des effets antagonistes, à savoir que les propriétés antioxydantes observées lors de l'oxydation du décanal avec ce mélange est inférieure à la somme des propriétés antioxydantes de chacun. Les suivis des concentrations des espèces confortent le mécanisme de régénération des espèces. Nous avons également constaté que la régénération des antioxydants issus de la famille des hydroquinones était très difficile. Un excès de co-antioxydant avec une valeur de BDE relativement proche est nécessaire pour observer une régénération.

De plus, des phénomènes de synergies inattendus ont été remarqués. Il s'agit de l'augmentation des **propriétés antioxydantes du BHT** en présence de phénols de la parfumerie. Ces phénomènes de synergie s'expliquent toujours par un mécanisme de régénération mais une amélioration de l'action antioxydante du BHT est notée car celle-ci est intimement liée à sa concentration dans le milieu. Enfin, nous avons observé que lors de l'oxydation de fragrances, des mécanismes de synergie en cascade sont observés et les valeurs de BDE déterminent les différentes étapes. Pour finir, nous avons essayé de comprendre quelle est l'efficacité d'un mélange d'antioxydant (α -tocophérol/BHT) lorsque ce dernier est ajouté lors du stockage. De manière générale, il en ressort qu'il est indispensable de protéger les fragrances le plus tôt possible même si le phénomène de synergie opère lorsque le co-antioxydant est ajouté après l'antioxydant.

Ces conclusions sont valables lors de synergies dans des milieux apolaires aprotiques, dans lesquels les mécanismes de transfert d'hydrogène sont radicalaires. Il est opportun de se demander quel sera l'effet de la polarité du milieu sur ces synergies.

II.3. Etude détaillée de la synergie α -tocophérol/BHT par la méthode dpph \cdot

Bien que les mécanismes de réaction des antioxydants seuls soient bien compris,³⁴ les mécanismes impliqués dans les phénomènes de synergies sont plus obscurs car des observations conflictuelles ont été rapportées dans la littérature pour les mêmes mélanges de phénols dans des milieux différents. Par exemple, les synergies entre les polyphénols issus du thé vert et l' α -tocophérol suscitent un intérêt grandissant puisqu'elles constituent une possible explication au fait que les femmes japonaises, pour qui boire du thé vert est un art intégral de leur mode de vie, sont moins sujettes à développer des cancers du sein.^{230, 255} Une femme japonaise sur 40 développe ce type de cancer contre une femme européenne sur 10.²⁵⁵ Pour tenter de conforter cette explication, l'activité antioxydante de ce mélange particulier de phénols a été étudiée dans des milieux très variés : solutions homogènes²²⁵ ou hétérogènes tels que des émulsions H/E,²⁵⁶ ou des liposomes à faible densité.^{217-219, 257, 258} Plusieurs de ces études ont montré que les phénols naturels issus des plantes régénèrent l' α -tocophérol. A l'inverse, Jorgensen et *al.* ont montré que l' α -tocophérol régénère les phénols naturels dans une solution homogène de diméthylformamide.²⁵⁹ Le mécanisme de synergie de ces phénols reste donc jusqu'à lors discutable.

De la même façon, la synergie α -tocophérol/BHT a été mise en évidence dans la partie précédente dans différents systèmes (test au dpph \cdot et suivi de l'oxydation d'une fragrance : le décanal) dans des milieux apolaires aprotiques alors que celle-ci n'est pas observée par Amorati et *al.* lors de l'oxydation du styrène dans le chlorobenzène.²²¹ Ohkatsu et *al.* ont également montré que la synergie de phénols disparaît dans les solvants polaires sans réellement apporter d'explication ni de mécanisme.²⁴⁸

Sachant que la réactivité des phénols est fortement dépendante du milieu (voir paragraphes I.4.1.4 et I.4.1.5.) et que les synergies ont été précédemment observées uniquement dans des solvants favorisant le mécanisme radicalaire HAT (toluène ou octane), nous avons étudié **l'effet du solvant** sur la synergie α -tocophérol/BHT afin de vérifier si le solvant peut inhiber ou exalter la réaction. Pour cela, de manière identique à la partie précédente, nous avons étudié la synergie par la méthode dpph \cdot . Nous avons d'abord suivi la disparition du radical dpph \cdot en présence d'un mélange équimolaire d' α -tocophérol/BHT dans le méthanol, solvant dans lequel le mécanisme SPLET est favorisé. Ensuite, nous avons élargi la gamme de solvants (acétonitrile, éthanol, acétone...) afin de discuter quel **paramètre caractéristique** du solvant parasite les phénomènes de synergie et élargi l'étude à d'autres co-antioxydants phénoliques afin de comprendre quelle **structure est indispensable** pour aboutir à une exaltation de la synergie. Enfin, nous avons essayé d'identifier les **produits d'oxydation** de l' α -tocophérol, du BHT ou du mélange dans des solvants de polarités différentes. Pour obtenir ces informations, nous avons eu recours à l'usage d'un initiateur radicalaire : le peroxyde de benzoyle car les quantités de produits générés par la méthode dpph \cdot sont parfois trop faibles pour être analysées et les cinétiques sont trop rapides pour être suivies.

II.3.1. Effet de solvant sur la synergie α -tocophérol/BHT

II.3.1.1. Mise en évidence de l'effet de solvant

Le test au dpph^\bullet et les suivis de l'oxydation du décanal a mis précédemment en évidence un phénomène de synergie très intéressant pour les formulateurs de parfums. Le BHT **2**, antioxydant phénolique synthétique largement utilisé en parfumerie,¹⁴³ peut régénérer l' α -tocophérol **1**, l'un des antioxydants phénoliques naturels les plus actifs, dans un solvant apolaire aprotique : le toluène. Le mécanisme réactionnel proposé est un mécanisme radicalaire (HAT) dépendant de la structure et de la BDE des phénols servant de co-antioxydant.³⁴ La Figure 164 illustre le mécanisme de synergie entre l' α -tocophérol et le BHT observé lors du test dpph^\bullet . Ce mécanisme n'est pas décrit tel quel dans la littérature mais nous nous appuyons sur les différentes réactions déjà rapportées.¹³²

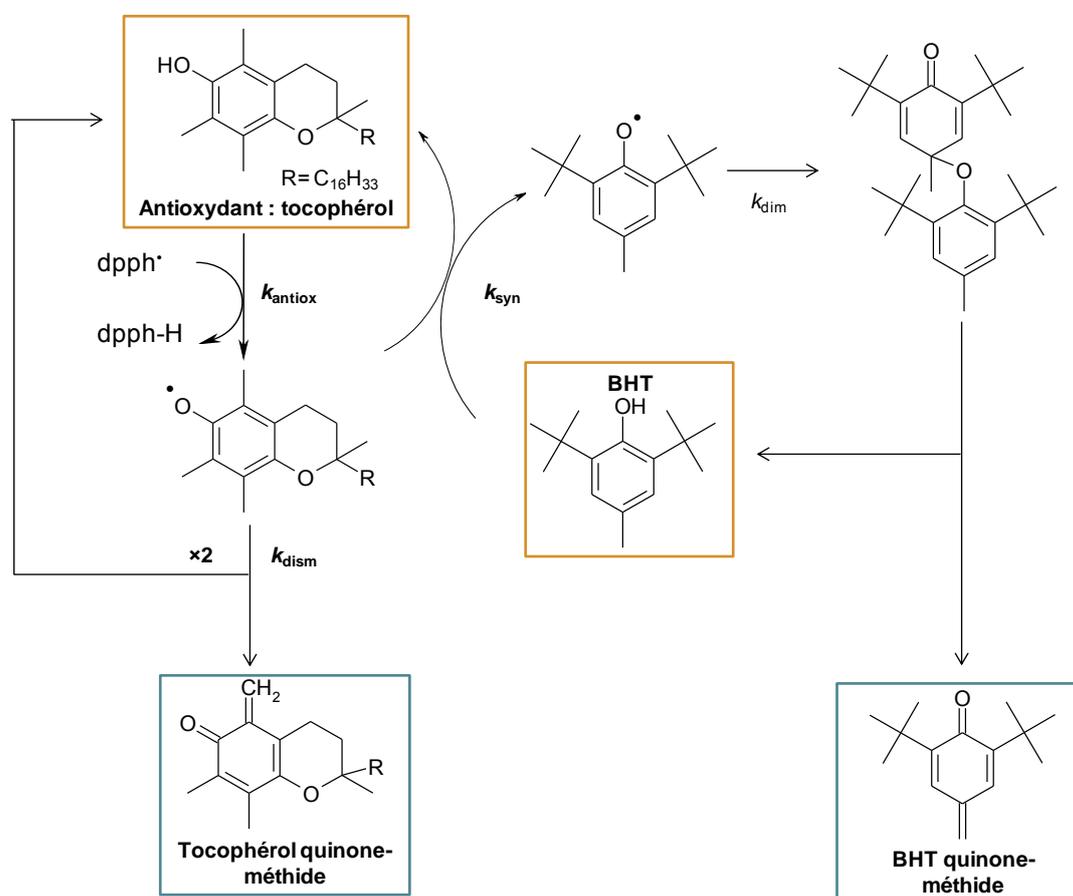


Figure 164: Mécanisme proposé pour expliquer le phénomène de synergie entre l' α -tocophérol et le BHT dans les solvants apolaires aprotiques lors du test dpph^\bullet . Les cadres jaunes indiquent les réactifs et les cadres bleus indiquent les produits formés.

Cependant, au paragraphe I.4.1.4., nous avons constaté que le solvant, notamment lorsqu'il est polaire, a un effet considérable sur les mécanismes de transfert d'hydrogène des phénols. Dans les solvants apolaires aprotiques comme le toluène ou l'octane, les phénols transfèrent un atome d'hydrogène H^\bullet (mécanisme HAT) alors que dans les solvants polaires, les phénols les plus acides, se dissocient partiellement en ions phénates et transfèrent

rapidement un électron au radical. Ce mécanisme, appelé SPLET devient ainsi le mécanisme prédominant.^{72, 114, 115} Il est donc opportun de vérifier si les solvants polaires modifient le phénomène de synergie entre l' α -tocophérol **1** et le BHT **2**. Pour examiner cet éventuel effet de solvant, nous avons suivi l'absorbance à 517 nm du radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) en présence de (a) $1,6 \times 10^{-5}$ M de BHT **2**, (b) $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol **1** et (c) un mélange équimolaire des deux ($3,2 \times 10^{-5}$ M) dans le méthanol (Figure 165). Il est rappelé que cet alcool est le solvant dans lequel le mécanisme SPLET, est le plus important.³⁵ Avec les concentrations choisies, un simple phénomène de synergie conduit à une diminution de l'absorbance de 0,8 unité à 517 nm dans le toluène. Ainsi, toute réaction inconnue susceptible de consommer une quantité supplémentaire de radicaux dpph^\bullet pourra être détectée.

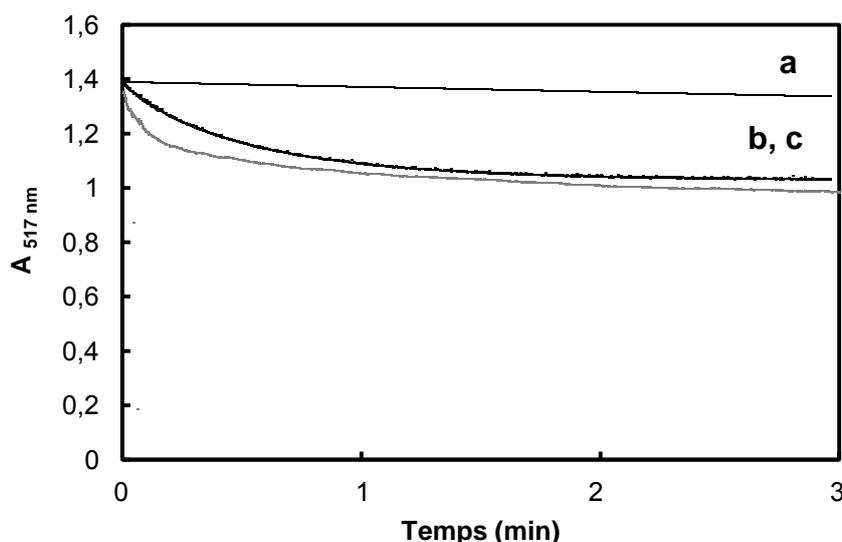


Figure 165: Evolution de l'absorbance du dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le méthanol en présence de (a) $1,6 \times 10^{-5}$ M de BHT (b) $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol et de (c) d' α -tocophérol et $1,6 \times 10^{-5}$ M de BHT ; La courbe grise correspond à la cinétique de réaction de l' α -tocophérol $1,6 \times 10^{-5}$ M dans le toluène.

Conformément à ce qui était attendu, la réactivité de l' α -tocophérol **1** n'est pas exaltée par la présence du BHT **2** dans le méthanol : la synergie n'opère pas dans ce solvant. Cette absence de synergie est facilement détectable par le test au dpph^\bullet car nous retrouvons le cas d'une efficacité additive (Figure 167). Cette cinétique se rationalise par la réactivité successive des deux phénols. L' α -tocophérol réagit en effet pendant les 2 premières minutes avec les radicaux dpph^\bullet selon une constante de vitesse de $980 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, déterminée précédemment au paragraphe I.4.1.5., puis une fois complètement consommé, le BHT réagit lentement ($\sim 1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Sur la figure précédente, nous pouvons constater que la cinétique de réaction de l' α -tocophérol **1** est modifiée. Dans le toluène, il s'agit d'une cinétique en deux étapes que nous expliquons par la première réaction rapide de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph^\bullet , puis une seconde étape cinétiquement limitante : la dismutation suivie de la réaction des produits formés avec le radical dpph^\bullet (voir II.2.2.1.).

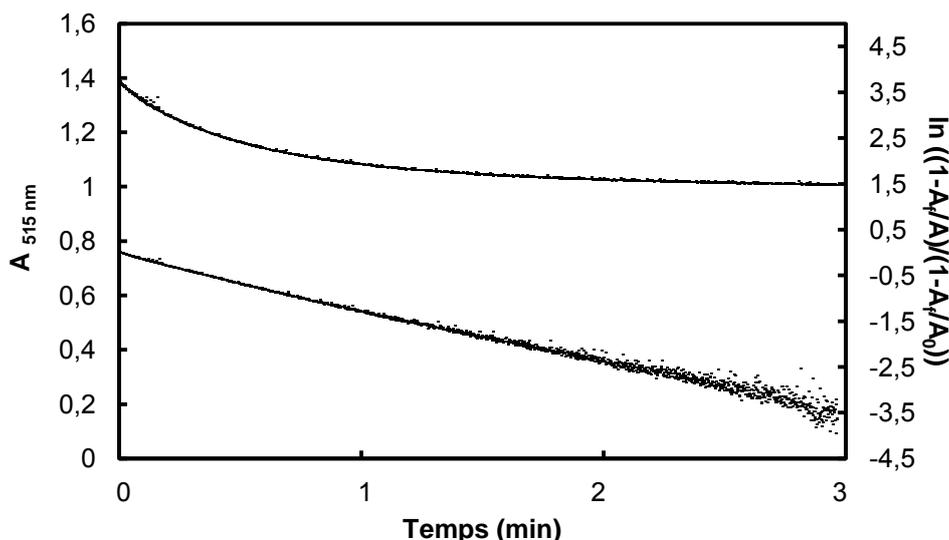


Figure 166: Traitement cinétique de la disparition du radical $dpph^{\bullet}$ dans le méthanol en présence d' α -tocophérol selon l'équation II.35.

Le traitement cinétique proposé par Goupy *et al.* (Eq. II.35, Figure 166) appliqué à la disparition du radical $dpph^{\bullet}$ en présence de l' α -tocophérol dans le méthanol conduit à une droite. Ce qui signifie que dans le méthanol, la **réaction du radical tocophéryle n'est plus cinétiquement limitante**, ce qui visiblement doit être à l'origine de la disparition de la synergie.

$$\ln\left(\frac{1-\frac{A_f}{A}}{1-\frac{A_f}{A_0}}\right) = -\frac{k c}{\frac{A_0}{A_f}-1} \quad (\text{II.39})$$

Par conséquent, pour appliquer le phénomène de synergie entre les deux antioxydants les plus utilisés de la parfumerie (l' α -tocophérol **1** et le BHT **2**), dans une très large gamme de molécules parfumées de structure chimique et de polarité différente, il est indispensable de comprendre le facteur responsable de la disparition de ce phénomène.

II.3.1.2. Implication du mécanisme SPLET dans la perte de synergie

Dans un premier temps, nous avons envisagé que l'intervention du mécanisme SPLET dans les solvants polaires était à l'origine de la disparition du phénomène de synergie entre l' α -tocophérol et le BHT (Figure 167).

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

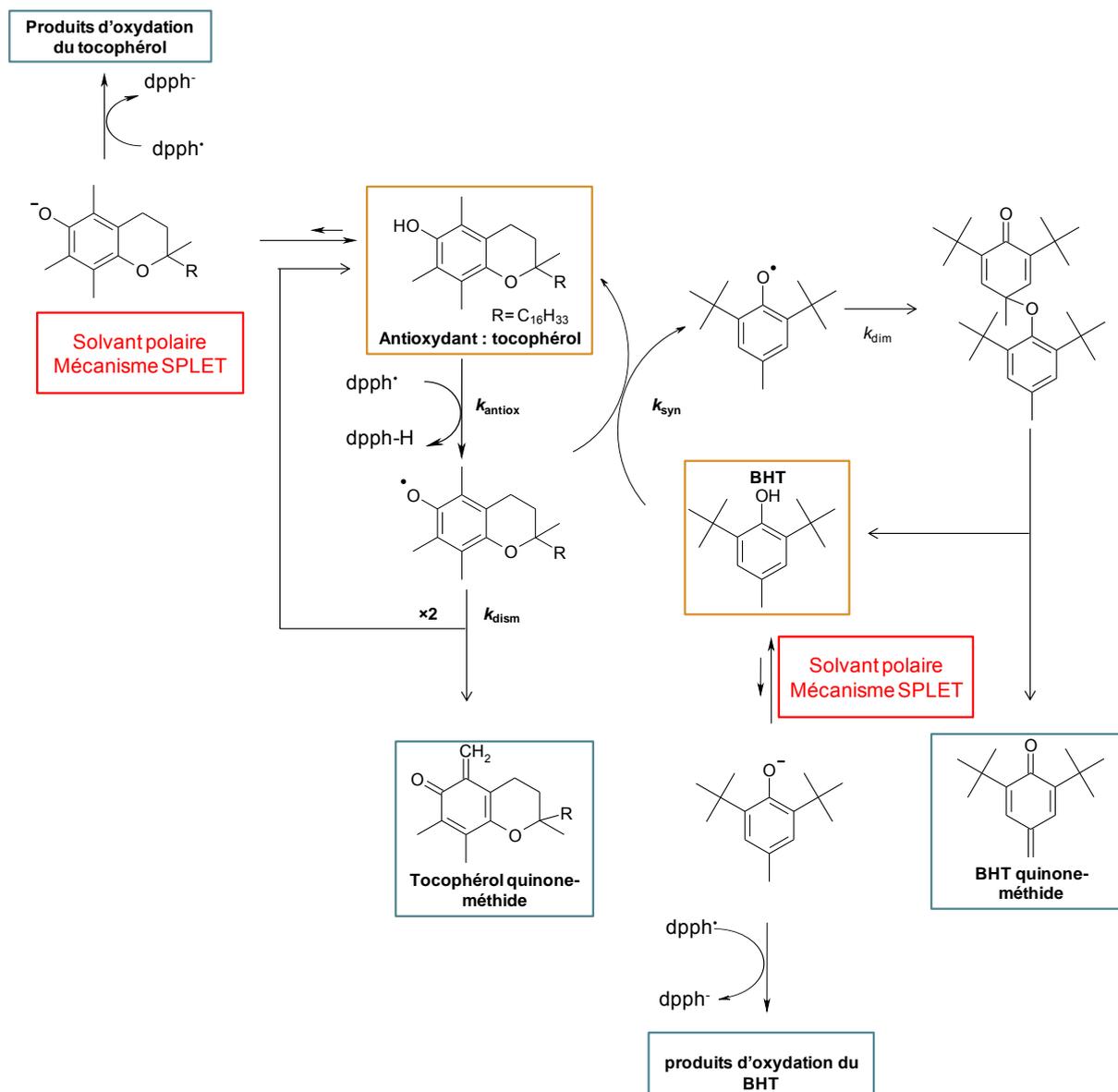


Figure 167: Schéma hypothétique des mécanismes réactionnels de transfert d'hydrogène (HAT et SPLET) de l'α-tocophérol et du BHT à l'origine de la disparition de la synergie dans le méthanol. Les cadres jaunes indiquent les réactifs et les cadres bleus indiquent les produits formés.

Sur le schéma, nous n'avons pas indiqué de produits d'oxydation issus du mécanisme SPLET car les produits déterminés dans le méthanol pour le BHT **2** et le BHA **5** dans la partie I.4.7. sont différents de ceux dans le toluène. L'existence d'un équilibre avec les ions phénates dans le méthanol devrait exalter la réactivité des phénols avec le radical $dpph^\bullet$, minimisant ainsi la synergie.^{72, 114, 115} Pour conforter ou infirmer l'implication du mécanisme SPLET dans la disparition du phénomène de synergie dans le méthanol, nous avons procédé à un ajout d'acide acétique dans le méthanol (8,75 mM), suffisant pour inhiber le mécanisme SPLET.^{35, 137}

Cet ajout, bien qu'il supprime le **mécanisme SPLET**, ne modifie pas l'activité du mélange. La courbe obtenue n'est pas présentée mais la consommation des radicaux $dpph^\bullet$ est

similaire à celle observée en l'absence d'acide (Figure 165). La dissociation des phénols dans le méthanol n'étant que partielle, du fait de leur pK_a relativement élevé, la quantité de phénols dans le milieu doit être de l'ordre de 99 %, et le BHT non dissocié devrait être capable de réagir avec le radical tocophéryle. Le mécanisme SPLET n'est donc pas à l'origine de la perte du phénomène de synergie dans le méthanol.

II.3.1.3. Mise en évidence de l'espèce responsable de la perte de synergie

Pour confirmer que le solvant agit sur l' α -tocophérol et non pas sur le co-antioxydant, nous avons étudié le rôle co-antioxydant de deux autres phénols (le BHA **5** et l'eugénol **20**) sur l' α -tocophérol **1** dans le méthanol. L'absorbance du radical $dpph^{\bullet}$ ($1,2 \times 10^{-4}$ M) est suivie à 517 nm avec $1,6 \times 10^{-5}$ M de BHA **5** ou d'eugénol **20** en présence de $1,6 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol (Figure 168). Il faut rappeler que ces deux phénols ont montré des propriétés co-antioxydantes sur l' α -tocophérol dans le toluène par ce même test (voir II.2.2.). Ces phénols **5** et **20** sont également moins encombrés que le BHT **2**, et possèdent des structures et des pK_a différents (pK_a (BHA) = 11,8 et pK_a (eugénol) = 10,2).

La réaction des mélanges α -tocophérol/BHA et α -tocophérol/eugénol avec le radical $dpph^{\bullet}$ se fait en deux étapes : une première où l' α -tocophérol réagit rapidement avec les radicaux $dpph^{\bullet}$ et une seconde où le co-antioxydant (BHA ou eugénol) inhibe beaucoup plus lentement les radicaux restants dans le milieu. La réactivité de ces phénols est additive et le phénomène de synergie n'opère pas (Figure 168). Ces trois co-antioxydants phénoliques, efficaces dans le toluène, présentent des structures chimiques différentes et des réactivités opposées dans le méthanol : l'eugénol réagit principalement par le mécanisme SPLET alors que le BHT et BHA sont faiblement dissociés dans cet alcool. Cette absence de synergie est donc liée à un **comportement particulier de l' α -tocophérol** dans le méthanol.

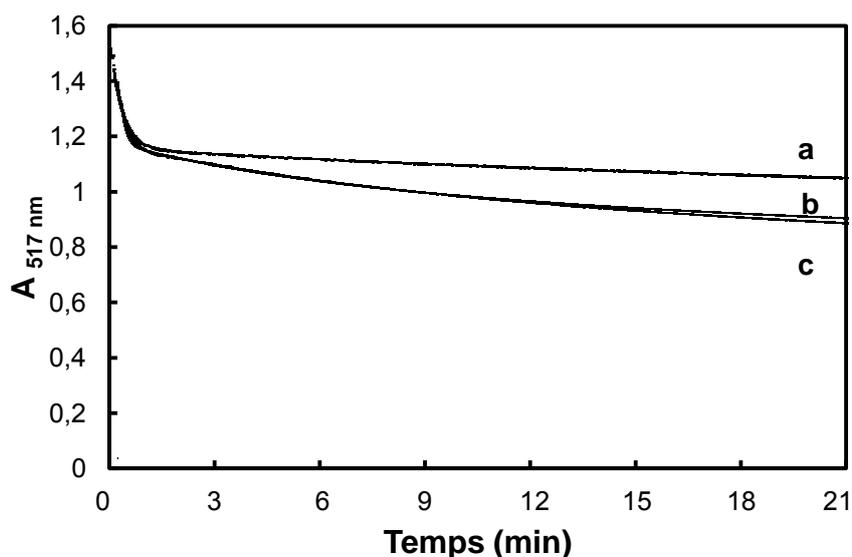


Figure 168: Evolution de l'absorbance du $dpph^{\bullet}$ ($1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le méthanol en présence de (a) $3,2 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol/BHT (b) $3,2 \times 10^{-5}$ M de d' α -tocophérol/BHA et de (c) $3,2 \times 10^{-5}$ M d' α -tocophérol/eugénol.

II.3.1.4. Implication des interactions des radicaux avec le solvant dans la perte de synergie

Lucarini et *al.* ont déterminé la constante d'équilibre par RPE entre l' α -tocophérol **1** et le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxy-phénol et leurs radicaux phénoxyes réciproques dans différents solvants et ont noté que dans des solvants très donneurs d'hydrogène, l'équilibre peut être déplacé vers le radical tocophéryle ($K_{eq} = 1,18$ dans le benzène et 16,72 dans le benzène avec 30% de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.) (Figure 169).¹⁰⁷

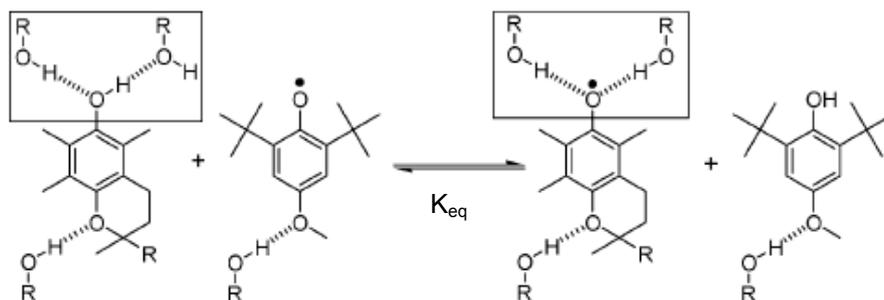


Figure 169: Équilibre entre l' α -tocophérol, le radical tocophéryle et le di-*tert*-butyl-4-méthoxy-phénol et son radical dans le benzène en présence de 30 % de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.¹⁰⁷

L'explication avancée est que le radical tocophéryle est stabilisé par le solvant, dans la mesure où l'encombrement stérique de l'autre phénol empêche toute stabilisation de son hydrogène et de son radical.¹⁰⁷ Or, dans le méthanol, l' α -tocophérol possède la même activité sur les radicaux $dpph^{\bullet}$ que dans le toluène et non pas une activité diminuée de moitié et de surcroît, sa cinétique plus homogène suggère que la deuxième étape de transfert d'hydrogène est plus rapide. Par conséquent, le radical ne semble pas être stabilisé par le solvant.

II.3.1.5. Effet de la polarité du solvant sur la perte de synergie

Nous avons cherché à savoir si la **polarité** du solvant est responsable de la perte de synergie dans le méthanol. Pour cela, nous avons donc vérifié l'existence du phénomène de synergie dans une série de 9 solvants organiques de polarités et de structures chimiques différentes : le toluène, l'acétate d'éthyle (AcOEt), le butanol (BuOH), le propanol (PrOH), l'acétone, l'éthanol (EtOH), le méthanol (MeOH), l'acétonitrile (ACN) et le diméthylsulfoxyde (DMSO). En pratique, nous avons suivi l'absorbance du $dpph^{\bullet}$ ($1,2 \times 10^{-4}$ M) à 515 nm pendant 30 min en présence de $3,2 \times 10^{-5}$ M du mélange α -tocophérol/BHT 1 : 1 dans les 9 solvants. Nous suivons l'absorbance pendant 30 min, temps suffisant pour observer la synergie α -tocophérol/BHT dans le toluène et pour que tout l' α -tocophérol ait réagi dans le méthanol, permettant ainsi de remarquer l'intervention ou non du phénomène de synergie (efficacité additive ou non). Dans le Tableau 45, les solvants sont classés selon leur polarité croissante, c'est-à-dire selon la valeur de leur constante diélectrique, et l'existence du mécanisme de synergie est reporté par le signe « + », en opposition avec le signe « - » lorsqu'aucune synergie n'est observée.

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

Tableau 45 : Indications concernant la présence des phénomènes de synergie du mélange α -tocophérol/BHT équimolaire ($3,2 \times 10^{-5}$ M) dans les différents solvants classés selon leur polarité et proportion volumique minimale de solvant dans le toluène nécessaire pour supprimer la synergie selon le test dpph \cdot ($1,2 \times 10^{-4}$ M).

	toluène	AcOEt	BuOH	PrOH	Acétone	EtOH	MeOH	ACN	DMSO
ϵ	2.4	6.2	16.6	17.9	20.7	24.5	32.7	37.5	46.7
Synergie	+	+	+	-	-	-	-	-	-
% V/V	-	-	-	89	75	65	36	28	21

Les trois solvants dans lesquels la synergie α -tocophérol/BHT opère (toluène, acétate d'éthyle et butanol) sont les solvants les moins polaires ($\epsilon < 17,9$). Parmi les autres solvants, les fonctions chimiques sont diverses (alcools, nitriles, cétones...) permettant ainsi d'avancer l'hypothèse que l'absence de synergie semble être associée à la polarité du milieu, et non pas au caractère protique du solvant.

Pour confirmer l'effet de la **constante diélectrique**, nous avons déterminé la proportion volumique de solvant dans le toluène nécessaire à supprimer la synergie (Tableau 45). On constate par exemple, que 65% d'éthanol est requis dans le toluène pour entraîner la disparition de la synergie. De manière générale, on remarque que, plus le solvant est polaire, moins cette proportion volumique de solvant est importante. Par conséquent, la polarité du milieu est responsable de la perte de synergie. Dans un parfum où le solvant est un mélange d'éthanol et d'eau à 85/15 v/v, la synergie α -tocophérol/BHT devrait être négligeable.

En **milieu polaire**, la constante de vitesse de réaction de dismutation des radicaux tocophéryles n'est que très faiblement diminué ($k_{\text{dism}} : 3000$ vs $1400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans le benzène et l'éthanol).^{237, 260} Par conséquent, si la polarité du solvant influe sur cette réaction dans ce sens, la synergie ne devrait pas être supprimée. En outre, il a été rapporté qu'en milieu polaire, le mécanisme d'action de l' α -tocophérol **1** est différent de celui rencontré dans les milieux apolaires lors de l'oxydation des lipides.²⁶¹ Les auteurs suggèrent l'intervention d'une nouvelle voie réactionnelle impliquant le transfert rapide d'un électron du radical tocophéryle aux radicaux peroxydes formant ainsi le **cation tocopherloxylium**.^{231, 261-263} Ce cation est extrêmement stable en solution : sa durée de vie est de plusieurs heures.^{262, 264} La charge positive de l'ion tocopherloxylium est principalement délocalisée en position *para*.^{241, 263} Ce mécanisme alternatif ne permet plus au BHT, ni à tout autre co-antioxydant, de transférer un hydrogène au radical tocophéryle dans les alcools. Ce changement de mécanisme est repéré en rouge sur la Figure 170 avec l'exemple du BHT. Il permet d'expliquer l'absence de synergie dans les solvants polaires et est cohérent avec la cinétique de disparition du radical dpph \cdot observée avec l' α -tocophérol seul dans le méthanol.

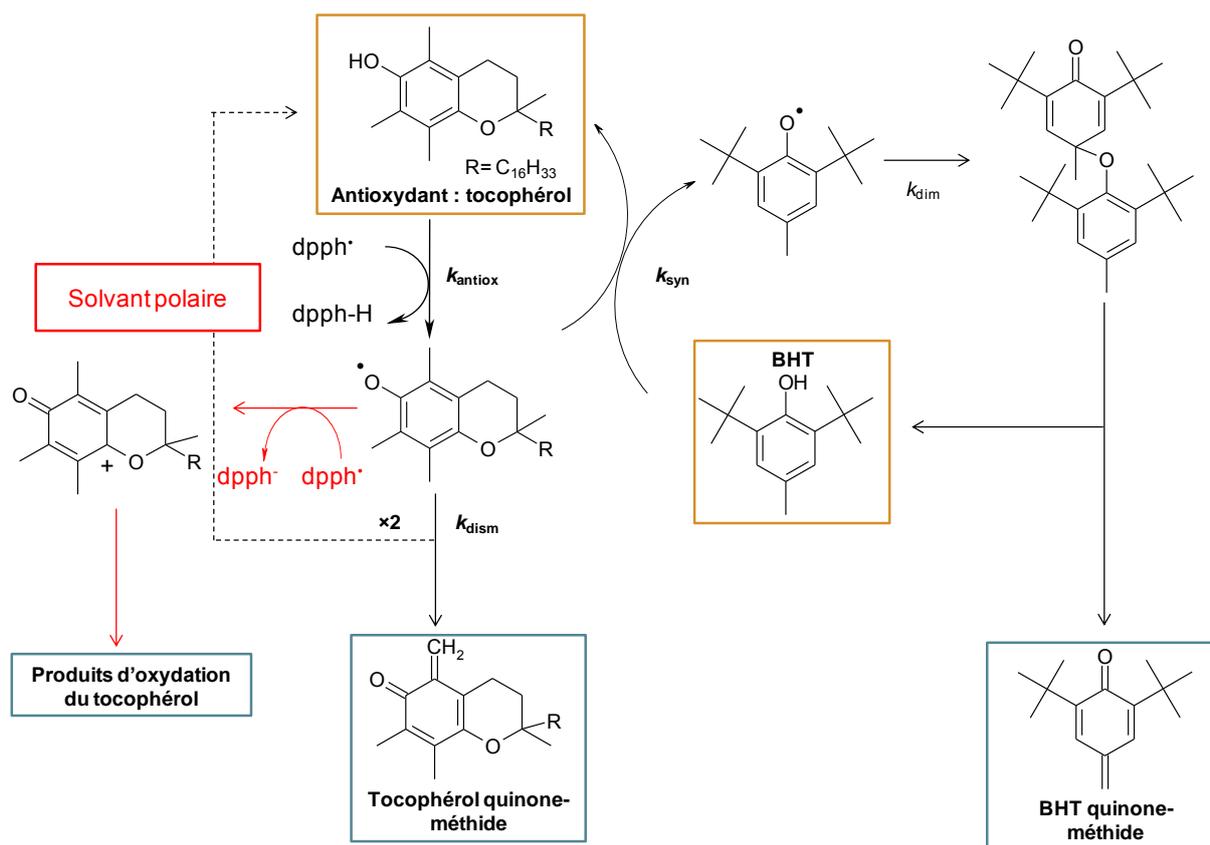


Figure 170: Modification (en rouge) du mécanisme réactionnel de la synergie α -tocophérol/BHT dans les milieux polaires. Les cadres jaunes indiquent les réactifs et les cadres bleus indiquent les produits formés. Les changements liés à la polarité sont en rouge.

II.3.2. Exaltation du phénomène de synergie par les alcools.

II.3.2.1. Mise en évidence d'un effet exaltant des alcools

Lorsque nous avons déterminé la proportion volumique de méthanol et d'éthanol requise dans le toluène pour supprimer le phénomène de synergie, un résultat inattendu a été constaté. En présence d'une faible quantité d'alcool (respectivement inférieure à 36 et 65 % pour le méthanol et l'éthanol dans le toluène), une consommation plus importante des radicaux $dpph^\bullet$ a été observée en présence du mélange α -tocophérol/BHT équimolaire. L'absorbance du $dpph^\bullet$ résiduel après 30 minutes n'est plus de 0,6 comme dans le toluène mais descend jusqu'à des valeurs comprises entre 0,2 et 0,6. Le mélange semble donc exercer un pouvoir anti-radicalaire plus important.

Sur la Figure 171, sont représentées les absorbances après 30 min de réaction en fonction de la proportion volumique de méthanol dans le toluène. Les points en noirs font référence à l'absorbance obtenue après la réaction de la totalité de l' α -tocophérol car dans ces proportions, la synergie n'intervient pas. Il est possible de déterminer les nombres stœchiométriques par rapport au nombre de moles d' α -tocophérol introduites dans le milieu (Figure 171). Comme décrit précédemment, dans le toluène, le BHT en mélange équimolaire

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

avec l' α -tocophérol, régénère l' α -tocophérol et double l'activité antioxydante ($\sigma = 4$ / nombre de moles de tocophérol). A partir de 36 % de méthanol, le phénomène de synergie disparaît et σ devient alors égal à 2.

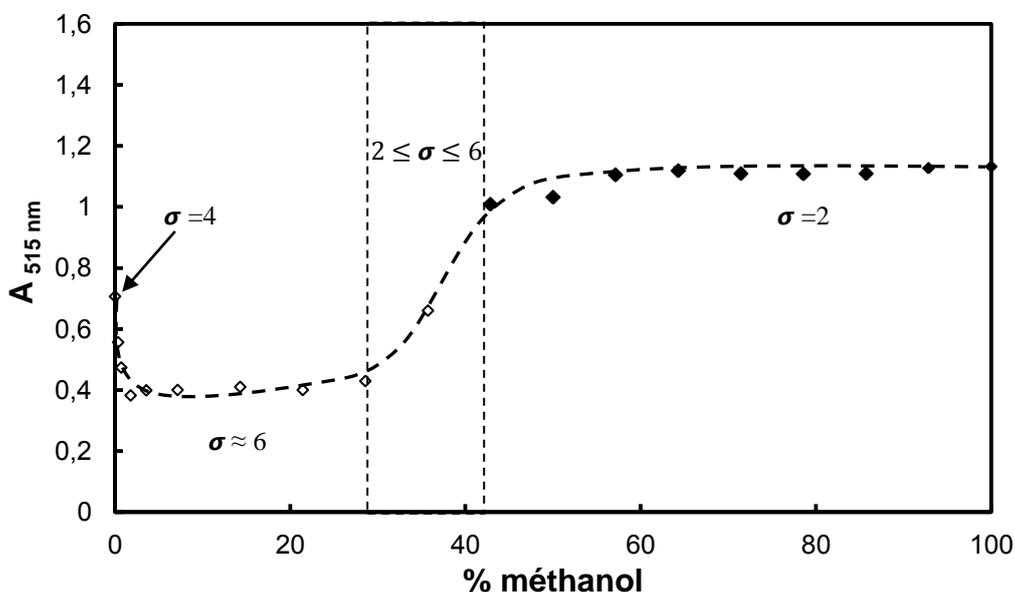


Figure 171: Absorbance du radical dpph^\bullet ($1,2 \times 10^{-4} \text{ M}$) après 30 min de réaction en présence de $3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$ d'un mélange équimolaire α -tocophérol/BHT en fonction de la proportion volumique de méthanol dans le toluène.

Lorsque la proportion de méthanol dans le milieu varie de 0,4 à 28 %, la synergie est exaltée : 6 radicaux dpph^\bullet sont inhibés par molécule d' α -tocophérol **1** au lieu de 4 dans le toluène. Or, en présence d'alcool, la quinone méthide **37**, considérée comme le produit d'oxydation majoritaire du BHT, peut subir une **addition nucléophile** pour former un nouveau *p*-alkoxyl phénols comme discuté au paragraphe I.4.7. (Figure 172) et décrit par Omura et al.¹⁴⁶ Ce phénol peut de nouveau transférer deux hydrogènes au radical tocophéryle et conduire à un nouveau dérivé de la quinone-méthide.

Des essais dans la zone 0,4-10 % de méthanol montre que 2 % volumique de méthanol dans le toluène permet d'obtenir une synergie optimale. Cette proportion de 2% V/V, bien que faible correspond toutefois à 6000 fois la quantité molaire de BHT **2** présent dans le milieu. Il est donc possible de penser qu'un alcool présent à l'état de traces dans une fragrance permettrait d'exalter la synergie α -tocophérol/BHT et donc de protéger plus longtemps cette fragrance de l'oxydation. Le mécanisme suivant peut être proposé pour expliquer la synergie du α -tocophérol/BHT dans les milieux faiblement polaires en présence d'alcools (Figure 172).

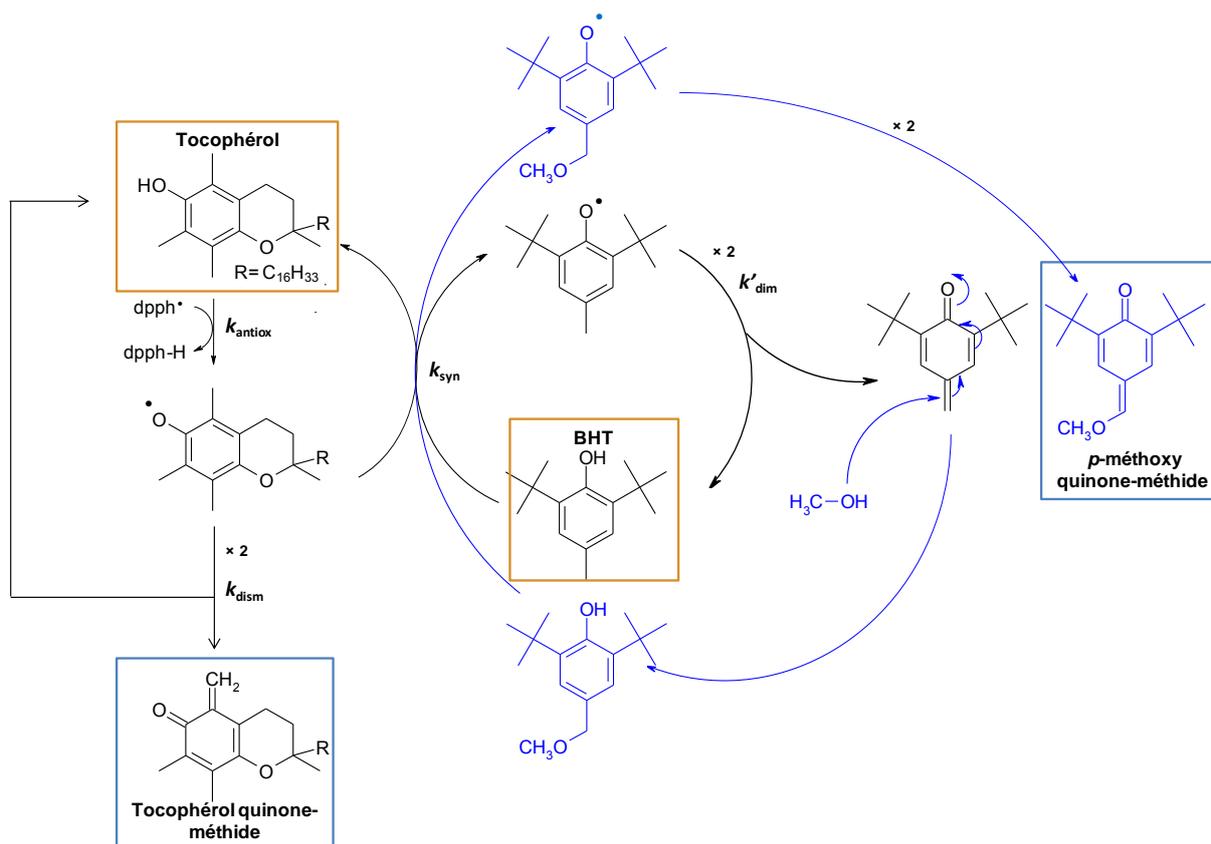


Figure 172: Mécanismes impliqués dans les solvants peu polaires en présence d'une faible proportion volumique d'alcool. Les cadres jaunes indiquent les réactifs et les cadres bleus indiquent les produits formés.

II.3.2.2. Optimisation de l'addition nucléophile des alcools sur la quinone-méthide

Bien que les phénomènes d'addition nucléophile soient connus et que Omura et *al.* aient décrit cette réaction dans le cas de la quinone-méthide, nous avons approfondi l'étude de cette réaction en faisant varier le nucléophile (alcool) et l'espèce électrophile (le phénol co-antioxydant).¹⁴⁶

- **Influence du nucléophile**

Nous avons testé 5 alcools en tant que nucléophile : le méthanol (MeOH), l'éthanol (EtOH), le butanol (BuOH), le dipropylène glycol (DPG) et le citrate de triéthyle (TC). A l'exception du méthanol et du butanol, tous ces alcools présentent un intérêt pratique car ils sont utilisés comme solvant de la parfumerie. Pour comparer leur activité, nous les avons introduits à 2 % (en volume) dans le toluène, proportion suffisante pour exalter la synergie (Figure 171). La quantité d'alcool ajoutée correspond à une proportion volumique afin de se rapprocher de conditions pratiques. La quantité de radicaux supplémentaires consommés par le biais de cette addition nucléophile sera normalisée par rapport à la quantité d'alcool ajoutée. L'absorbance résiduelle du dpph• ($1,2 \times 10^{-4}$ M) après 30 minutes de réaction avec le mélange équimolaire α -tocophérol/BHT ($3,2 \times 10^{-5}$ M) est reportée sur la Figure 173.

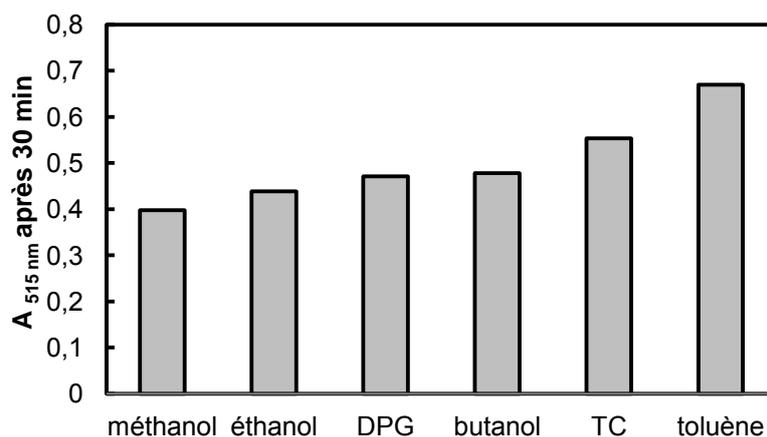


Figure 173: Absorbance après 30 min de réaction du radical $dpph^{\bullet}$ ($1,2 \times 10^{-4}$ M) avec un mélange α -tocophérol/BHT équimolaire ($3,2 \times 10^{-5}$ M) dans le toluène avec 2 % en volume d'alcool nucléophile étudié.

Plus l'absorbance résiduelle est faible, plus l'addition nucléophile est efficace et permet de régénérer davantage l' α -tocophérol **1**. De ce point de vue, le méthanol surclasse les autres alcools. Néanmoins, si on normalise ces effets par les quantités d'alcools ajoutés, on s'aperçoit que la tendance est différente de celle observée sur la Figure 173.

Tableau 46: Rapport entre la quantité de radicaux $dpph^{\bullet}$ inhibés et la quantité d'alcools introduites en présence d'un mélange équimolaire de α -tocophérol/BHT dans le toluène

	MeOH	EtOH	BuOH	TC	DPG
Quantité de radicaux inhibés / quantité d'alcool ($\times 10^{-5}$)	4,4	7,4	9,5	15,3	14,1

A l'exception du dipropylène glycol et du citrate de triéthyle, plus la chaîne hydrocarbonée de l'alcool est longue, plus l'addition nucléophile est importante car le rapport entre la quantité de radicaux inhibés et celle introduite en alcool augmente. Cet ordre d'efficacité est lié au caractère nucléophile des alcools. Le dipropylène glycol avec ces deux groupements hydroxy possède une efficacité proche de deux fois celle de l'éthanol car les deux groupements peuvent agir en tant que nucléophile. Le citrate de triéthyle a quant à lui, une réactivité importante malgré son encombrement stérique. Cet effet peut s'expliquer par la présence de traces d'acide citrique qui favoriseraient la réaction.¹⁴⁶ Il semble donc plus intéressant d'exploiter l'effet du **dipropylène glycol**.

- **Influence de la nature du phénol co-antioxydant**

Nous avons par la suite vérifié si ce phénomène d'addition nucléophile est spécifique à la quinone-méthide du BHT **2**. Pour ce faire, nous avons remplacé le BHT par deux *para*-alkylphénols, le mésitol **6** et le stabiliff **4**. Dans un premier temps, nous avons pris soin de vérifier que le produit d'oxydation de ces composés dans le toluène est un dérivé de la quinone-méthide. Pour cela, nous avons fait réagir le mésitol et le stabiliff en quantité équimolaire avec le radical $dpph^{\bullet}$ et avons analysé en GC/MS le mélange. Une fois la réaction terminée, nous constatons que les seuls produits d'oxydation détectés possèdent un ion

fragment moléculaire correspondant à la masse molaire de celle du phénol auquel deux hydrogènes ont été arrachés. Par conséquent, les produits d'oxydation semblent être des dérivés de la quinone-méthide du BHT et sont présentés sur la Figure 174 (voir partie expérimentale du Chapitre 1).

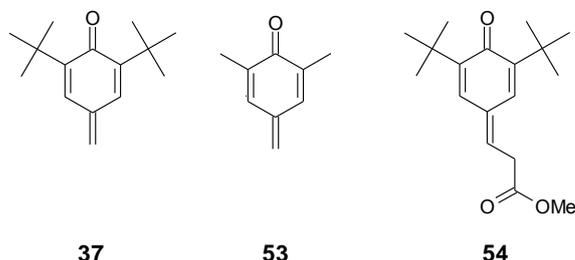


Figure 174: Structure chimique du produit majoritaire d'oxydation du BHT 37, mésitol 53 et stabiliff 54.

L'absorbance du dpph^{\bullet} ($1,2 \times 10^{-4}$ M) a été suivie en présence d'un mélange équimolaire de α -tocophérol/mésitol et α -tocophérol/stabiliff ($3,2 \times 10^{-5}$ M) dans différents mélanges toluène/méthanol. Les absorbances après 30 minutes sont reportées sur la Figure 175 en fonction de la proportion volumique de méthanol dans le toluène pour le mésitol 6 et stabiliff 4.

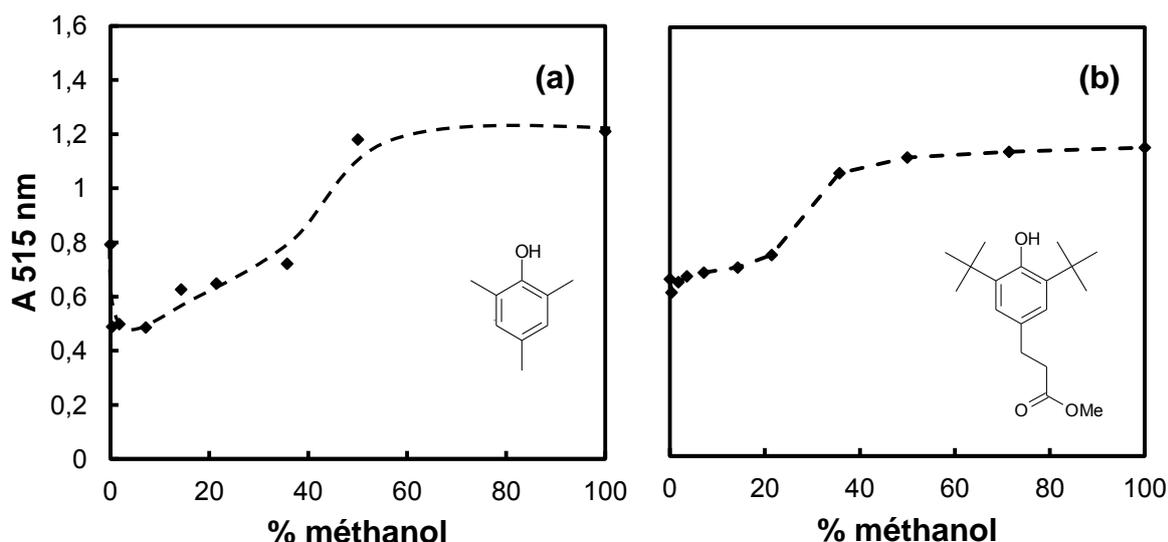


Figure 175: Absorbance après 30 minutes de réaction avec le radical dpph^{\bullet} ($1,2 \times 10^{-4}$ M) en présence de $3,2 \times 10^{-5}$ M d'un mélange (a) α -tocophérol/mésitol équimolaire, (b) α -tocophérol/stabiliff équimolaire selon la proportion volumique de méthanol dans le toluène.

Pour les deux phénols, la synergie opère dans le toluène. Cependant, cette synergie disparaît à partir de 36 % de méthanol dans le toluène, équivalente à celle trouvée avec le BHT 2 et confortant ainsi l'effet du solvant sur le radical tocophéryle, responsable de cette perte de synergie. Le mésitol 6 possède un comportement similaire à celui du BHT 2, l'addition nucléophile sur le produit d'oxydation en présence de 1 à 28 % de méthanol permet de régénérer davantage l' α -tocophérol. Dans le cas du stabiliff 4, malgré la présence du groupement électro-attracteur ($-\text{CO}_2\text{R}$) en position α de la quinone-méthide favorable à la réaction d'addition nucléophile,²⁶⁵ le **stabiliff** double l'activité de l' α -tocophérol en le

régénérant mais ne subit pas d'addition nucléophile, probablement à cause de l'encombrement stérique.

II.3.3. Identification des produits d'oxydation de l' α -tocophérol et du BHT seuls ou en mélange

II.3.3.1. Détection et identification des produits d'oxydation

Afin d'identifier les produits d'oxydation de l' α -tocophérol, du BHT seuls ou en mélange dans des matrices de polarités différentes, nous avons d'abord cherché à initier la formation des **produits d'oxydation** de chaque phénol en forte concentration pour pouvoir les détecter facilement par GC/MS ou HPLC. Pour cela, nous avons initiés des radicaux via un initiateur radicalaire chauffé à 60 °C en présence d'oxygène et des phénols. L'initiateur utilisé est le peroxyde de benzoyle qui se décompose en radicaux benzoyles avec une constante de dissociation de $2,0 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ à 60 °C dans le benzène. (Figure 176).²⁵⁰ D'après C. S. Sheppard et *al.*, les radicaux acyl-oxyl ($\text{RC}(\text{O})\text{O}^\bullet$) peuvent subir une décarboxylation thermique, quoique la faible stabilité du radical phényle formé issu du peroxyde de benzoyle favorise peu cette réaction.²⁶⁶ Cependant, des expériences effectuées en présence d'antioxydants phénoliques à 80 °C, montrent que 100 % des radicaux $\text{PhC}(\text{O})\text{O}^\bullet$ se décarboxylent en radicaux phényles contre 0 % à 40 °C.²⁶⁶ Nos conditions étant intermédiaires, il est difficile d'affirmer quel est le type de radicaux formés et dans quelles proportions, ce qui gêne pas dans le cadre de l'identification des composés.

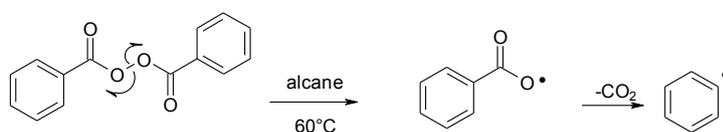


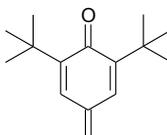
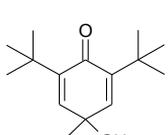
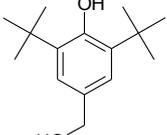
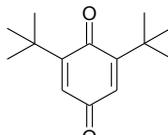
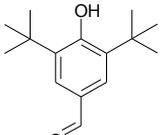
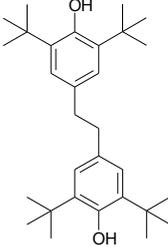
Figure 176: Décomposition thermique du peroxyde de benzoyle à 60 °C.

Les phénols sont introduits à 1% en masse (0,05 M pour le BHT et 0,02 M pour l' α -tocophérol) dans 10 mL d'acétonitrile saturé en oxygène ($V = 50 \text{ mL}$) en présence de 1% de peroxyde de benzoyle (0,4 M) et ont été chauffés à 60 °C pendant 1 jour. Les produits issus du BHT ont été détectés et identifiés par GC/MS tandis que ceux de l' α -tocophérol sont uniquement détectés par HPLC. Nous avons choisi l'acétonitrile et non le toluène ni le cyclohexane comme dans les essais précédents car l'initiateur radicalaire aurait été capable d'arracher un hydrogène au groupement méthyle du toluène ou au cyclohexane et ainsi former des produits d'oxydation parasites.²⁶⁷

Après 24h à 60 °C, l'analyse GC/MS du milieu en présence de BHT **2** a permis de déterminer les ions fragments et les temps de rétention caractéristiques des produits majoritaires d'oxydation du BHT (**37**, **55-58**), identifiés grâce à la librairie de produits de la GC-MS (NIST) (Tableau 47).

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

Tableau 47: Ions fragments caractéristiques et temps de rétention des 5 produits majoritaires du BHT formés lors de l'oxydation du BHT (0,05 M) à 60 °C en présence de peroxyde de benzoyle (0,4 M) dans l'acétonitrile.

	37	55	56	57	58
Structure		 ou 			
tr (min)	30,9	27,8	30,6	37,8	62,9
m/z	218	236	220	234	438

Les conditions de GC/MS sont reportées dans la partie expérimentale de cette partie.

Quant à l' α -tocophérol **1**, son produit d'oxydation (tocophéryl-quinone) **59** a été identifié par son temps de rétention HPLC et son spectre UV similaire à ceux d'un échantillon authentique commercial. Il se forme d'après Kamal-Eldin et *al.* selon le mécanisme suivant (Figure 177).²³⁵ L'étape de réarrangement est une étape lente.^{231, 264}

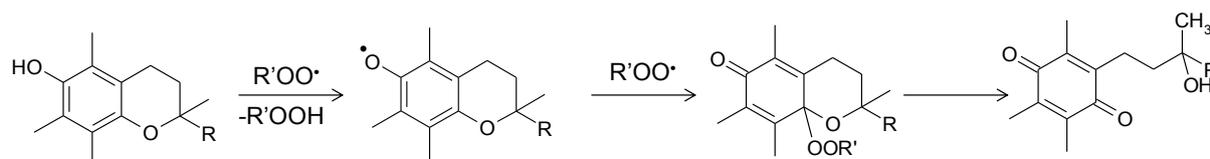


Figure 177: Mécanisme de transfert d'hydrogène de l' α -tocophérol et formation de l' α -tocophérylquinone **59**.

Les produits du BHT **2** reportés dans le Tableau 47 résultent soit d'une abstraction d'un deuxième d'hydrogène (**37**), soit d'une dimérisation radicalaire (**58**) ou soit d'une réaction d'oxydation (**55-57**).^{148, 149, 268, 269}

La formation des produits peut se résumer selon la Figure 178. Dans ces réactions, les radicaux de types peroxydes ou acyloxydes interviennent et réagissent avec les radicaux phénoxydes du BHT conduisant aux produits **55** et **57**. Le produit **56** semble être induit soit par la réaction avec l'acide benzoïque formé dans le milieu et les hydroperoxydes d'après Shimizu et *al.*²⁷⁰ ou soit par une réaction de Baeyer-Villiger avec le composé **57**. Or, lors du test au dpph^\bullet , les solvants étant exempts d'oxygène, aucun radical de type ROO^\bullet n'est présent dans le milieu et le radical dpph^\bullet étant trop encombré pour pouvoir s'additionner sur les radicaux du BHT ou les radicaux tocophéryles, il est difficile de considérer que ces produits étaient majoritaires. Ces essais nous donnent davantage d'informations sur les mécanismes de réactions lors de l'autoxydation de fragrances.

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

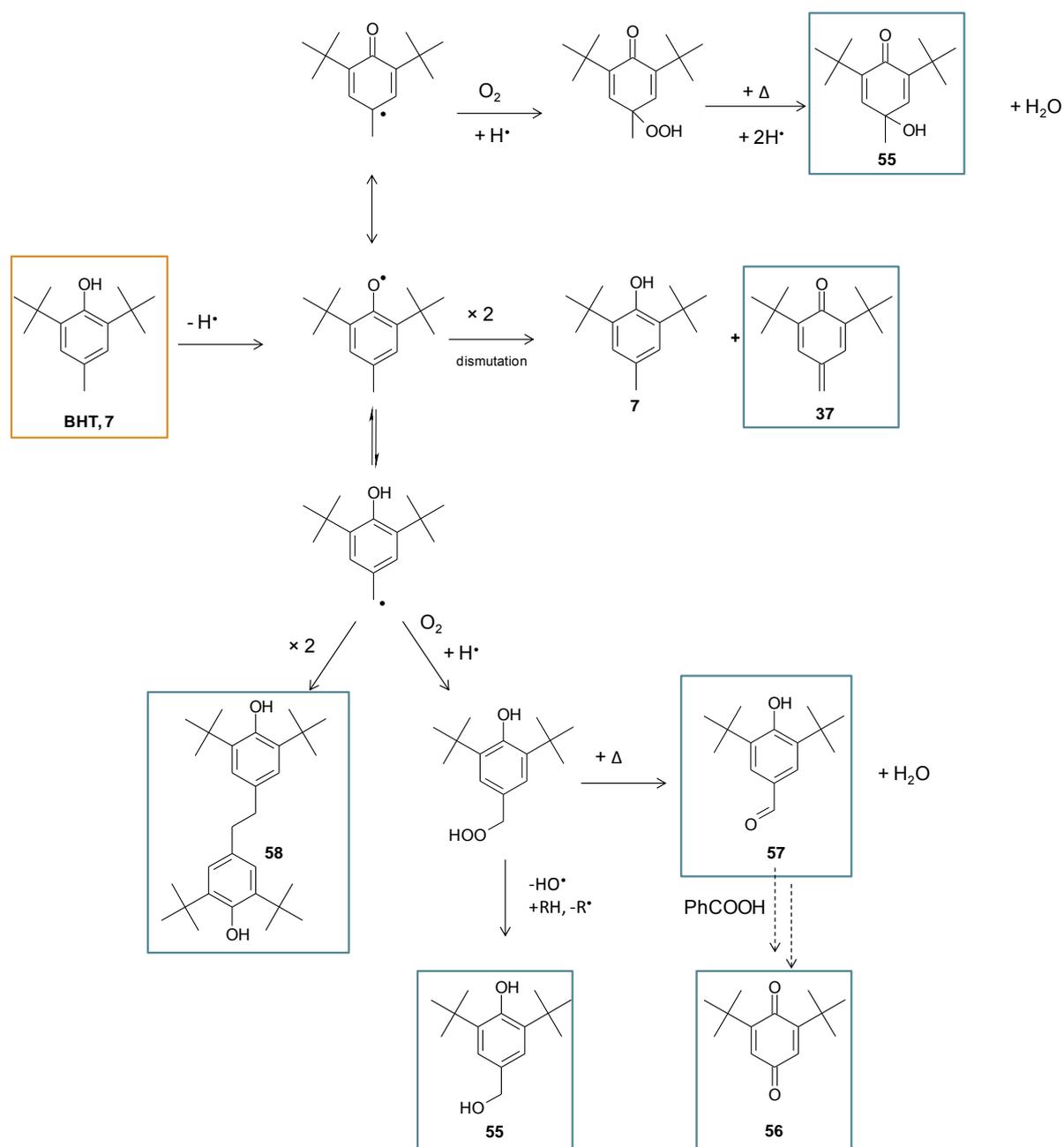


Figure 178: Mécanisme supposé de formation des produits majoritaires du BHT formés par initiation thermique de radicaux benzoyles dans l'acétonitrile à 60 °C et détectés par GC-MS. Les cadres jaunes et bleus indiquent les produits initiaux et finaux.

II.3.3.2. Formation des produits d'oxydation du BHT et de l' α -tocophérol, seuls ou en mélange lors d'une oxydation

Lors des réactions avec le radical dpph^{\bullet} , les produits d'oxydation de l' α -tocophérol sont formés en trop faible quantité ($C = 1,6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) pour être détectés par HPLC. Seule la quinone-méthide dans le toluène et le *para*-alkoxyphénol dans les alcools sont détectés à l'issue du test au dpph^{\bullet} avec le BHT 2 par GC/MS. Nous avons donc exploité la voie

d'initiation des produits d'oxydation précédente utilisant le peroxyde de benzoyle à plus faible température : 40 °C afin d'étudier les mécanismes d'oxydation des phénols, les mécanismes de synergie et l'effet de solvant, dans des conditions plus proches des conditions pratiques mais néanmoins éloignées des essais au dpph[•]. A cette température, les radicaux sont de types acyloxyles.²⁶⁶

- **Oxydation dans une matrice peu polaire : le cyclohexane**

Bien que les hydrocarbures s'oxydent en présence d'initiateur, le cyclohexane a été choisi comme modèle de matrice apolaire aprotique. En présence du peroxyde de benzoyle (1% en masse, 0,4 M) et d'oxygène à 40 °C au lieu de 60 °C, 10 % de BHT (initialement à 0,02 M) est consommé dès la première heure, ce qui correspond à **une vitesse de consommation** de 0,002 M. h⁻¹ (Tableau 48). Nous nous intéressons aux vitesses initiales car ceux sont ces vitesses qui gouvernent l'activité antioxydante.

Tableau 48: Vitesse de consommation (M. h⁻¹) des phénols seuls ou en mélange dans le cyclohexane en présence de 0,4 M de peroxyde de benzoyle à 40 °C. [phénol]₀ = 0,02 M pour le BHT et α -tocophérol seul, et 0,04 M pour le mélange équimolaire d' α -tocophérol/BHT.

	tocophérol	BHT
seul	0,006	0,002
mélange équimolaire	0,003	0,008

On constate après une heure de réaction que le produit majoritairement formé est la **quinone-méthide 37**. Après cinquante heures à 40 °C, la quantité de quinone-méthide a légèrement diminué au profit du produit **55**. Une très faible quantité de dimère du BHT **58** se forme également. De même, un produit possédant un ion fragment moléculaire de 426 est également détecté : il s'agit du produit d'oxydation du produit **58**, à savoir la stilbenquinone **60** (Figure 179).²⁶⁸ La stilbenquinone **60** a été préparée selon le protocole de C. D. Cook et al. et identifiée par GC/MS confirmant ainsi sa formation lors des essais précédents.²⁷¹ En résumé, le produit d'oxydation majoritaire du BHT est la quinone-méthide **37**.

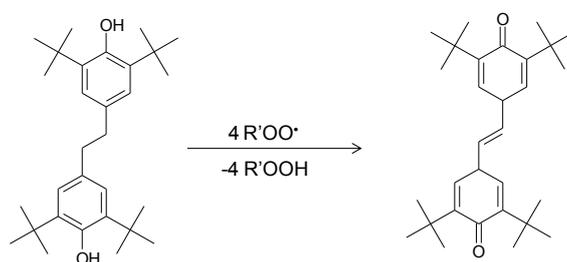


Figure 179: Formation de la stilbenquinone **60** à partir du dimère **58** par abstraction de quatre atomes d'hydrogènes.

Dans le cyclohexane, l' α -tocophérol est converti en un seul produit d'oxydation à raison de 28 % en une heure et de manière totale en 5 heures. La vitesse de consommation initiale est donc de 0,006 M. h⁻¹ (Tableau 48). Le produit formé, l' **α -tocophéryl-quinone 59**, est stable et ne se dégrade pas au cours du temps en présence d'oxygène.

Des essais ont été réalisés avec un mélange équimolaire d' α -tocophérol/BHT (0,04 M) en présence de 0,4 M de peroxyde de benzoyle à 40 °C dans le cyclohexane. La vitesse d'initiation des radicaux est supposée être la même car la température et la concentration en initiateur restent inchangées.

Lorsque les phénols sont en mélange équimolaire, les **cinétiques de disparition sont modifiées** et plus particulièrement celle du BHT **2** qui est accélérée. Le BHT est consommé à une vitesse de 0,008 M. h⁻¹. Ses produits d'oxydation sont principalement la quinone-méthide **37** et un produit de recombinaison radicalaire (**58**). A l'inverse, la cinétique de consommation initiale de l' α -tocophérol est ralentie de 0,006 à 0,003 M. h⁻¹ mais son produit d'oxydation reste identique. En présence de BHT **2**, l' α -tocophérol **1** réagit deux fois plus lentement dès la première heure. Sa concentration atteint un équilibre correspondant à une quantité résiduelle de 11% après 4 heures qui continue de diminuer progressivement si l'on suit sa consommation pendant 10 heures. On peut donc considérer que le BHT **2** régénère rapidement l' α -tocophérol **1** pendant la première heure de réaction puis lui ou ses produits d'oxydation continuent lentement de régénérer l' α -tocophérol pendant 10 heures à partir du dimère que l'on peut supposer s'être formé en faible quantité. Le phénomène de **synergie** semble donc s'opérer également dans ce système d'oxydation. Dans ces essais, les produits **58** et **60** sont formés et traduisent le fait que le BHT réagit rapidement sur le radical tocophéryle pour former des radicaux phénoxyles, qui s'accumulent dans le milieu et se recombinent. Ces produits peuvent à leur tour réagir avec le radical tocophéryle ou les radicaux benzoyles pour former des nouveaux produits d'oxydation comme en témoigne la formation de la stilbenquinone **60**.¹⁴⁹

- **Oxydation dans une matrice polaire : le méthanol**

Il est plus difficile de suivre l'oxydation du BHT dans le méthanol car celui-ci s'oxyde très lentement dans ce solvant. Or, c'est dans les alcools que la décomposition du peroxyde de benzoyle est la plus rapide car le radical acyloxyyl formé amorce l'oxydation de l'alcool qui forme des radicaux facilitant à leur tour la décomposition de l'initiateur.²⁷² L'initiateur réagit donc principalement sur le solvant en dépit du phénol. Néanmoins, après 48 heures de réaction, le produit d'oxydation majoritaire du BHT **2** est le phénol issu de la réaction **d'addition nucléophile** de l'alcool sur la quinone-méthide.¹⁰⁷

La détection et l'identification des produits d'oxydation de l' α -tocophérol **1** se sont montrées très intéressantes car **trois produits supplémentaires** ont pu être détectés dans le méthanol et deux d'entre eux ont des temps de rétention très proches ($t_r = 35,7$ et $37,5$ min) et les mêmes spectres UV. Ces deux produits doivent donc posséder des structures chimiques proches.

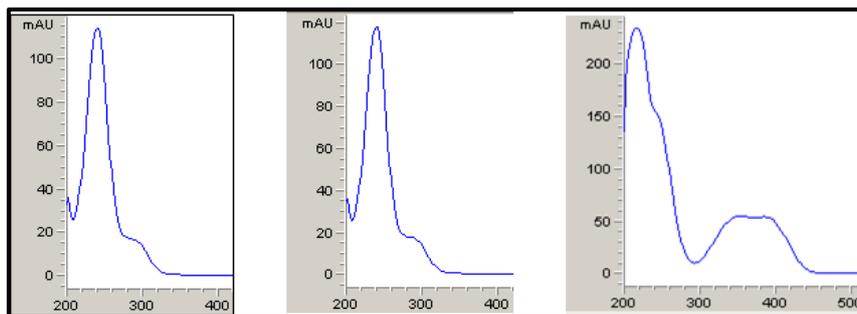


Figure 180: Spectres UV-Visibles des trois produits d'oxydation de l' α -tocophérol apparaissant dans le méthanol.

Le milieu réactionnel en présence d' α -tocophérol **1** a également été injecté en GC/MS et un seul produit n'est détecté avec une masse molaire de 428 correspondant ainsi à la quinone-méthide de l' α -tocophérol. Basé d'une part, sur les travaux de Suarna *et al.*,^{261, 273} Lui *et al.*²⁷⁴ et Kamal-Eldin *et al.*²³⁵ plusieurs produits de l' α -tocophérol sont susceptibles d'être formés dans les matrices polaires. Les résultats analytiques des produits formés confortent l'hypothèse de l'apparition d'une nouvelle voie réactionnelle, en revanche, ils ne nous permettent pas d'affirmer quels sont les produits formés.

Dans le méthanol, la **cinétique de consommation** de l' α -tocophérol **1** en présence du peroxyde de benzoyle à 40 °C et en mélange avec le BHT est identique à celle obtenue lorsqu'il est seul. Lorsque tout l' α -tocophérol **1** a été consommé, la quantité de BHT diminue très faiblement. La **synergie n'opère donc pas** dans le méthanol. Les produits d'oxydation sont les mêmes que ceux obtenus en présence des phénols seuls. L'apparition d'une nouvelle voie de réaction pour l' α -tocophérol par transfert d'électron semble donc être responsable de la disparition de la synergie comme nous l'avions supposé auparavant.

II.3. Effet de solvant sur la synergie tocophérol-BHT et identification des produits

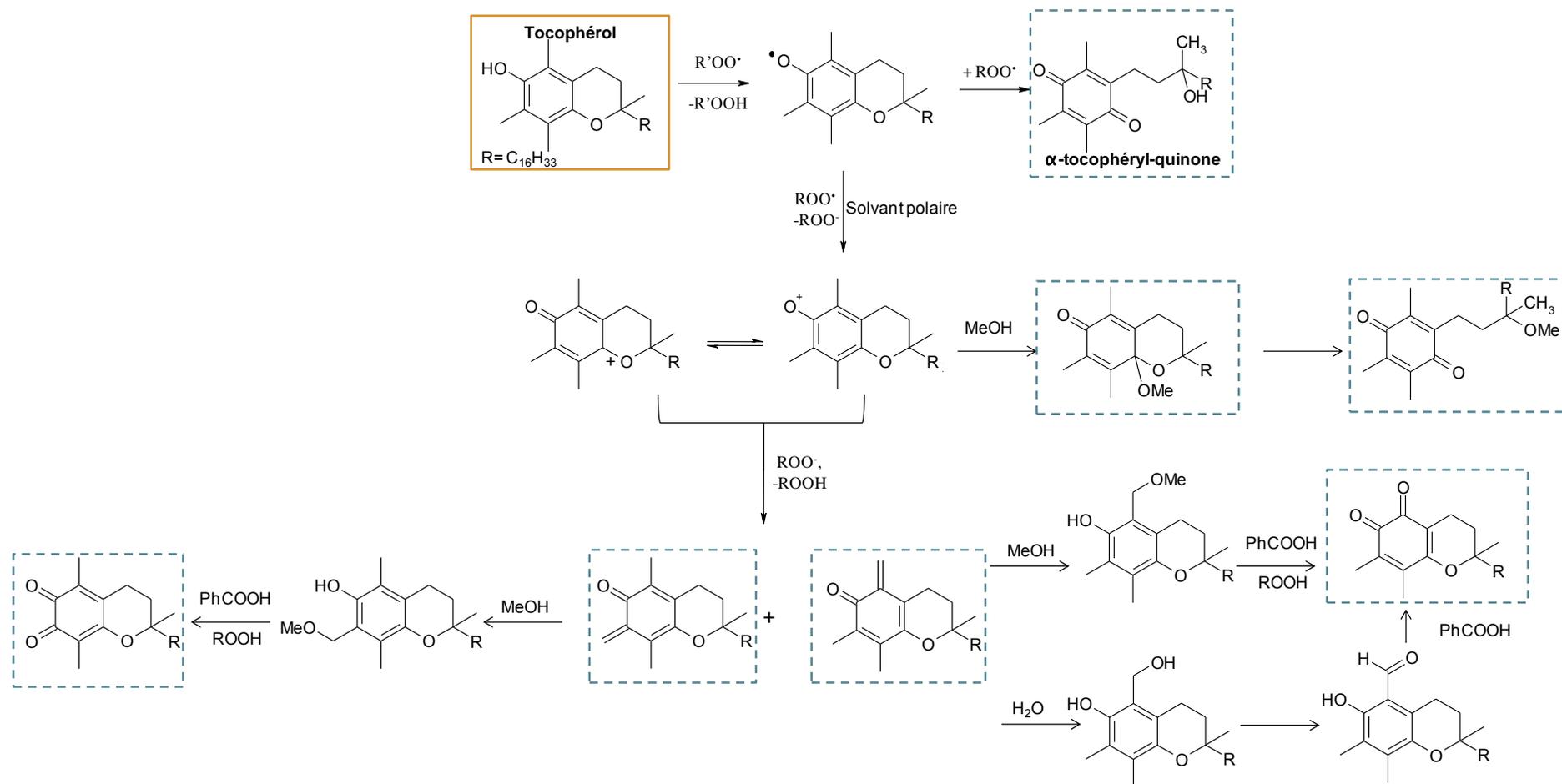


Figure 181: Mécanisme proposé pour la formation des produits d'oxydation de l' α -tocophérol **1** dans les solvants polaires (MeOH). Les cadres jaunes, bleus en pointillés indiquent les produits initiaux, finaux hypothétiques.

II.3.4. Conclusions

Dans cette partie, nous avons mis en évidence l'effet de solvant sur les phénomènes de synergie, et plus particulièrement, sur la synergie α -tocophérol/BHT. Nous avons d'abord montré l'absence de cette synergie dans le méthanol par le biais du test au dpph \cdot . La polarité du solvant est la cause principale de cette suppression de synergie liée à une réactivité différente du radical tocophéryle dans les milieux polaires qui ne permet plus aux phénols de lui transférer un hydrogène. En effet, le radical réagit davantage par transfert d'électron que par transfert d'hydrogène comme l'avait indiqué Suarna *et al.*^{261, 273} et cette voie réactionnelle devient de plus en plus prédominante lorsque la polarité du milieu augmente. Ensuite, un comportement singulier en présence d'une faible proportion d'alcool court dans une matrice peu polaire aprotique aboutissant à un phénomène de synergie plus important du mélange α -tocophérol/BHT a été remarqué. Ce comportement est dû à une réaction d'addition nucléophile de l'alcool court (méthanol, éthanol, butanol) sur les produits d'oxydation du BHT, en particulier la quinone-méthide. Cette réaction a été étendue en faisant varier le type de nucléophile (longueur de chaîne, encombrement) et le type de substrat phénolique (substitution en position *-para*). Finalement, une étude plus approfondie des produits d'oxydation, nous a permis de conforter les mécanismes réactionnels suggérés à partir des tests au dpph \cdot .

De manière générale, la synergie α -tocophérol/BHT disparaît dans les milieux polaires mais un faible ajout d'alcool dans les milieux permet d'améliorer l'efficacité des mélanges. L'exploitation des synergies dans lesquelles est impliqué l' α -tocophérol en tant qu'antioxydant est donc uniquement possible au sein de fragrances peu polaires et en aucun cas dans des bases hydroalcooliques par exemple, telles que celles utilisées en parfumerie fine.

II.4. Etude des synergies induites par un additif particulier de la cosmétique : l'acide citrique

Plusieurs auteurs ont rapporté que l'action antioxydante de l' α -tocophérol **1** lors de l'oxydation de lipides est prolongée, en présence de certains **acides organiques**, comme l'acide citrique ou tartrique, ou d'acides **minéraux**, tels que l'acide sulfurique ou phosphorique.^{275, 276} Ces acides seuls, généralement, sont très peu efficaces voire totalement inefficaces sur la cinétique d'oxydation des lipides.²⁷⁷ Cette synergie, observée dès les années 1930 dans un brevet,²⁷⁸ a été peu étudiée pendant 60 ans, et depuis 1990, bien que le mécanisme ne soit pas clairement compris, les auteurs confirment cet effet synergisant et l'utilisent de plus en plus, comme en atteste le nombre de publications répondant au croisement des mots-clés : « citric acid » et « antioxydant » ou « citric acid » et « synergist ».

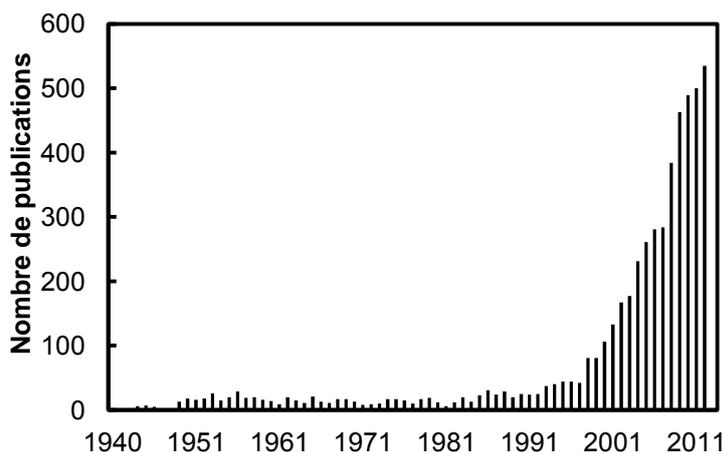


Figure 182: Evolution du nombre d'articles répondant au croisement des mots clés "citric acid" et "antioxydant" sous Sci-Finder au cours du temps.

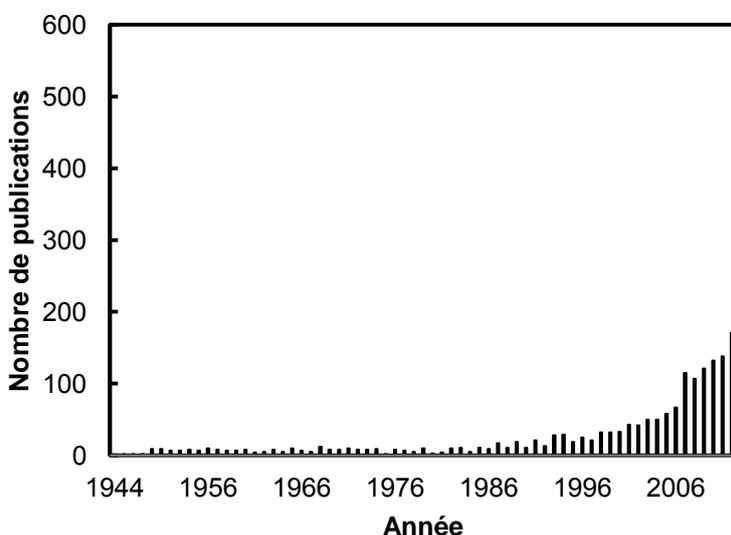


Figure 183: Evolution du nombre d'articles répondant au croisement des mots clés "citric acid" et "synergist" sous Sci-Finder au cours du temps.

L'activité antioxydante de l'acide phosphorique et de certains de ces dérivés en combinaison avec l' α -tocophérol **1** dans les lipides a été constatée pour la première fois par Eckey en 1935.²⁷⁸ Le mécanisme de synergie a été étudié plus en détails par Golumbic en 1942, qui remarqua que la benzoquinone et la tocoquinone étaient inefficaces seules et devenaient antioxydantes en présence d'acide phosphorique.²⁷⁹ Des quantités considérables de phénol correspondant (hydroquinone et tocopherol) sont retrouvées dans les mélanges précédents après l'ajout d'acide (quinone-acide).^{279,277} Il a été ainsi postulé que l'acide phosphorique déplace l'**équilibre d'oxydo réduction quinone-phénol** dans le sens du phénol et catalyse la cyclisation de la tocoquinone en tocophérol.²⁷⁷

En 1947, Calkins propose un autre mécanisme en plusieurs étapes : une première étape où l'acide phosphorique et la quinone forment un adduit permettant ainsi de rendre l'acide phosphorique plus soluble dans les lipides. La seconde étape est une inactivation par cet adduit des graisses insaturées activées, accompagnée de la régénération du phénol.²⁸⁰

Cependant, en 1944, Bailey et Feuge ont observé un résultat incompatible avec cette explication : les graisses végétales sont certes mieux protégées de l'oxydation lorsque de l'acide phosphorique est ajouté à l' α -tocophérol mais la quantité d' α -tocophérol restante après réaction est moins importante en présence d'acide.²⁸¹ Ce résultat invalide donc l'hypothèse d'une **régénération du phénol** par l'acide. Privett et *al.* ont également obtenu dans les 1950, des résultats incohérents avec les postulats précédents lors de l'autoxydation de graisses.²⁷⁵ Par conséquent, jusqu'à maintenant, aucun mécanisme n'est capable d'expliquer de façon convaincante cette surprenante synergie.

Si l'on regarde plus en détails les termes sous lesquels est indexé l'ensemble des articles répondant aux mots clés « citric acid » et « antioxydant » (Figure 182), nous nous apercevons qu'ils sont liés aux thématiques suivantes : les **antioxydants phénoliques**, et plus particulièrement **l' α -tocophérol** (termes indexés : Phenols, Tocopherols, Vitamins, preservatives, stabilizing agents, radical scavengers, stability), utilisés lors de **l'oxydation des huiles insaturées** (termes indexés : Fats and Glyceridic oils, Fatty acids, Soybean oil...) dans le domaine de **l'alimentaire** (termes indexés : Beverages, Food, Flavoring materials, Flavor). En effet, depuis quelques dizaines d'années, cette synergie est très utilisée dans le domaine de l'alimentaire et elle est souvent expliquée par un effet complexant de l'acide.²⁸² De plus, 167 documents sont indexés sous les termes « odour & odorous substances », il s'agit de 122 brevets et 43 articles de journaux. En parcourant, ces articles, aucun ne traite spécifiquement de la synergie antioxydant-acide citrique.

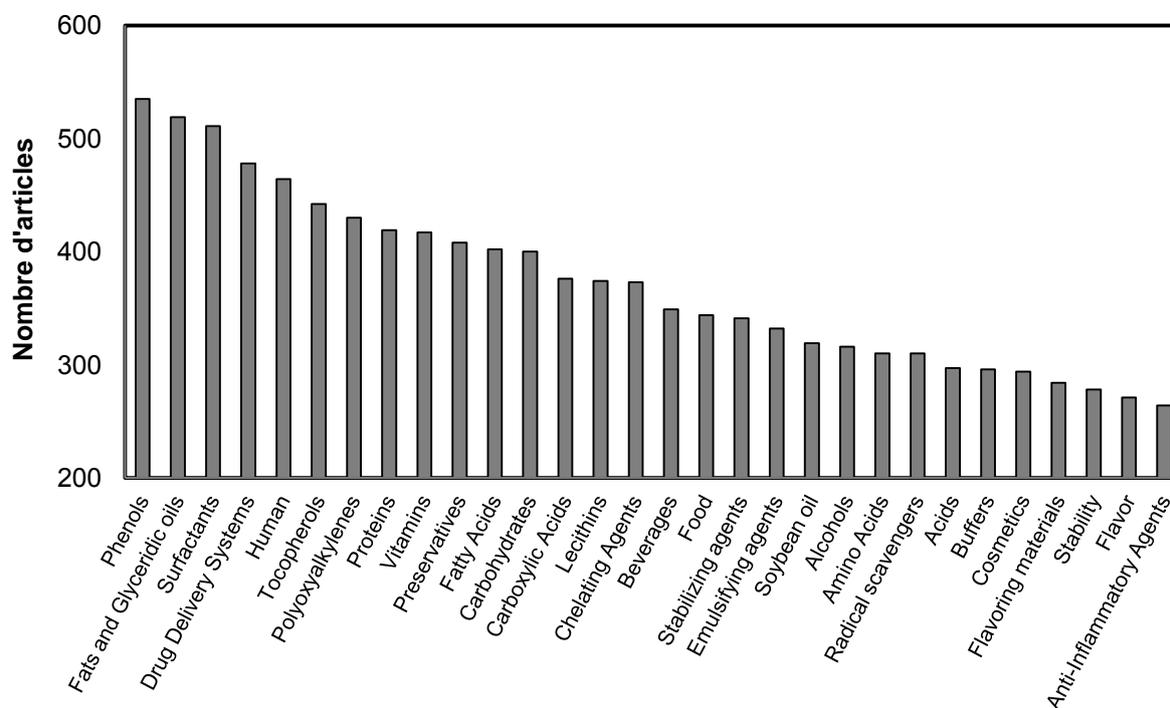


Figure 184: Termes sous lesquels sont indexés les articles correspondant au croisement des mots-clés "citric acid" et "antioxidant".

L'acide citrique, capable de jouer le rôle de co-antioxydant des antioxydants phénoliques et plus particulièrement, de l' α -tocophérol, est autorisé dans le domaine de la

parfumerie ce qui rend cette synergie intéressante dans le cadre de cette thèse. Nous avons donc cherché à comprendre le mécanisme de ces synergies et vérifier qu'il était applicable dans le cadre de la protection des parfums.

II.4.1. Etude de la synergie α -tocophérol/acides organiques

II.4.1.1. Synergie α -tocophérol/acide citrique lors de l'autoxydation d'aldéhydes

Dans un premier temps, nous avons vérifié que la synergie α -tocophérol/acide citrique opère lors de l'autoxydation du décanal. Pour cela, nous avons oxydé 5 mL de décanal à 2M dans l'octane avec 0,08 mM d' α -tocophérol **1** et/ou 0,08 mM d'acide citrique **61** à 80 °C sous 400 kPa (Figure 185). Lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C, la vitesse d'oxydation en présence de l' α -tocophérol **1** ou du mélange α -tocophérol/acide citrique 1 :1 est constante (0,5 kPa.min⁻¹) mais la période d'induction est deux à trois fois plus longue en présence d'acide citrique ($\tau = 50$ vs 110 min). Seul, cet acide **61** n'exerce aucun effet sur l'autoxydation de l'aldéhyde. Ce résultat montre donc que la **synergie opère également** lors de l'autoxydation des aldéhydes en dépit de leur grande oxydabilité.

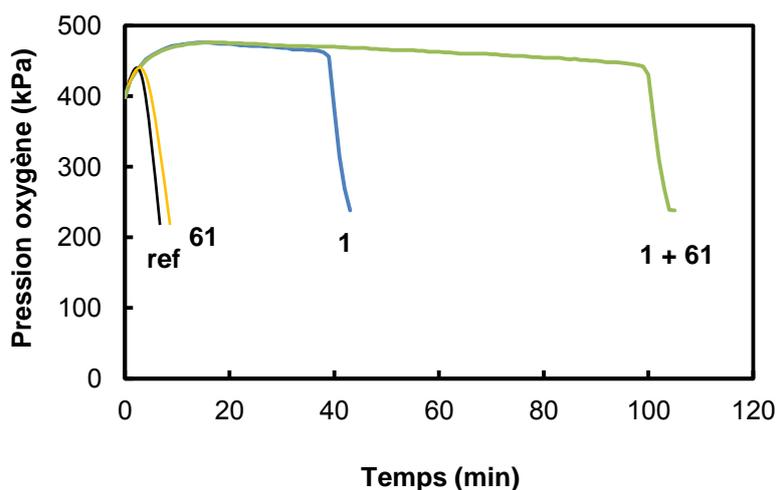


Figure 185: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2M dans l'octane à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1** (bleu) ou d'acide citrique **61** (jaune) et 0,16 mM du mélange équimolaire (vert). La courbe noire représente le décanal seul.

Pour conforter le fait que l'acide citrique préserve l' α -tocophérol **1** ou le régénère, nous avons suivi la consommation de l' α -tocophérol seul ou en mélange avec l'acide citrique dans ces mêmes concentrations, lors de l'autoxydation de 5 mL décanal 2M dans un tube scellé de 125 mL saturé en oxygène à 80 °C. Nous avons effectué cet essai dans un tube scellé hors du PetroOxy, outil utilisé pour suivre l'oxydation, car il impose un temps d'attente de 15 min avant ouverture. Un prélèvement de 100 μ L est effectué toutes les 25 minutes et dilué dans 1mL de méthanol. L' α -tocophérol **1** est suivi par HPLC et la méthode d'analyse est détaillée en partie expérimentale. La consommation de l' α -tocophérol est représentée sur la Figure 186.

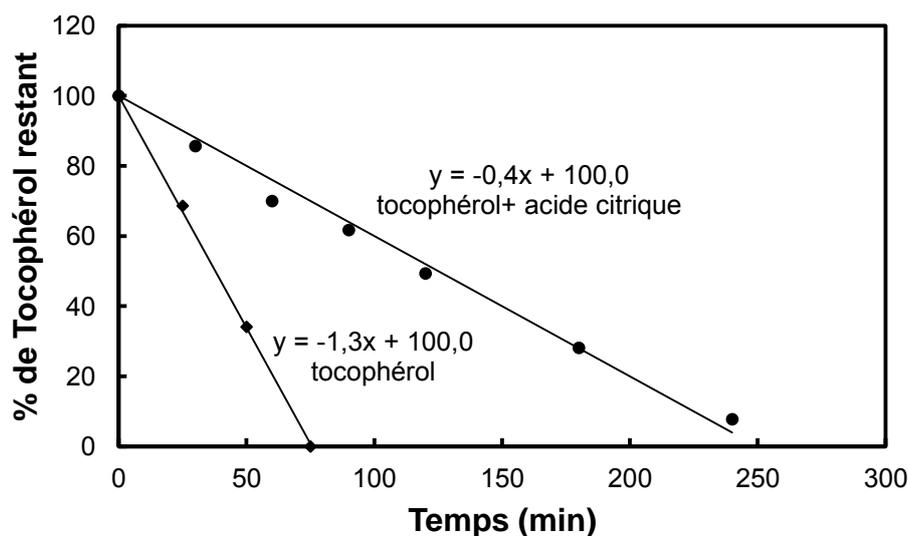


Figure 186: Consommation de l' α -tocophérol **1** lors de l'autoxydation du décanal sous une atmosphère d'oxygène à 80 °C seul ou en présence d'acide citrique équimolaire (0,08 mM chacun).

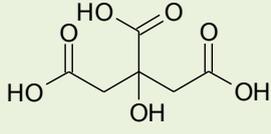
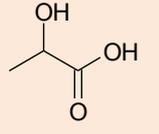
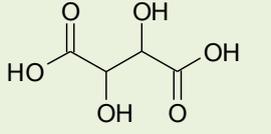
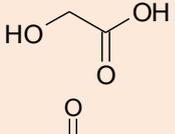
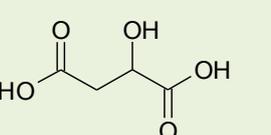
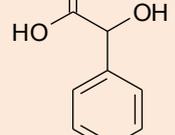
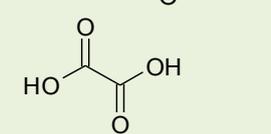
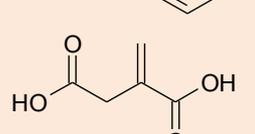
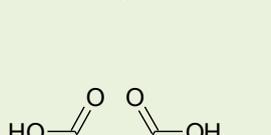
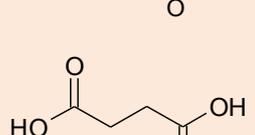
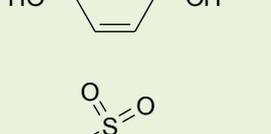
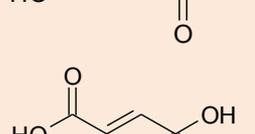
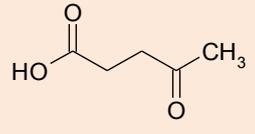
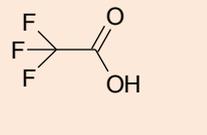
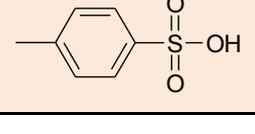
Nous constatons qu'en présence d'acide citrique, l' α -tocophérol **1** disparaît trois fois plus lentement : l'acide citrique **61** ralentit donc la consommation de l' α -tocophérol **1** ou le régénère. Ces résultats sont cohérents avec les résultats obtenus en suivant la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal (Figure 185).

II.4.1.2. Screening des acides organiques en tant que co-antioxydant de l' α -tocophérol lors de l'autoxydation des aldéhydes

Nous avons également cherché à évaluer rapidement les propriétés co-antioxydantes de 15 acides organiques ou minéraux en présence d' α -tocophérol **1** lors de l'autoxydation du décanal. Ces acides organiques regroupent des mono-, di- ou tri- acides carboxyliques portant pour certains, une autre fonction en position α de la fonction acide. Les valeurs de pK_a de ces acides varient de 1,2 à 4,6 pour la première acidité. Nous avons également testé des acides minéraux tels que l'acide sulfurique pour voir s'il est nécessaire que l'acide comporte un fragment organique potentiellement réducteur. Pour s'assurer de la bonne solubilité de ces acides dans notre système constitué de 5 mL de décanal 2M dans l'octane, nous avons présolubilisé les acides et l' α -tocophérol **1** dans l'acétate d'éthyle et avons ajouté des volumes les plus faibles possibles au 5 mL de décanal 2M ($\leq 50 \mu\text{L}$). Nous nous sommes également assurés que l'ajout de 50 μL d'acétate d'éthyle n'influence pas la cinétique d'oxydation du décanal seul ou celle en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol **1**. Les acides sont classés dans le tableau suivant, selon leur capacité à prolonger l'activité antioxydante de l' α -tocophérol. Lorsque la synergie opère, l'évolution de la pression est identique à celle présentée sur la Figure 185, c'est-à-dire que l'acide prolonge l'activité de l' α -tocophérol **1** sans influencer la cinétique d'oxydation. Par conséquent, seules les périodes d'induction sont reportées dans le

tableau suivant. Pour rappel, l' α -tocophérol **1** seul inhibe l'oxydation du décanal pendant 50 min.

Tableau 49: Classement des acides organiques et minéraux (0,08 mM) en fonction de leur capacité à prolonger l'activité de l' α -tocophérol **1** (0,08 mM) lors de l'autoxydation du décanal 2M à 80 °C. Les valeurs de pK_a de ces acides sont également reportées ainsi que les périodes d'induction obtenues pour les mélanges α -tocophérol /acide 1 : 1 lors de l'oxydation du décanal en minutes.

Acides organiques synergisants (pK_a)		τ	Acides organiques inactifs (pK_a)		τ		
citrique 61		3,1	120	lactique 67		3,9	50
		4,8					
tartrique 62		5,4	130	glycolique 68		3,8	51
		6,4					
malique 63		3,4	130	mandélique 69		3,4	48
		5,2					
oxalique 64		1,2	128	itaconique 70		3,8	49
		4,3					
maléique 65		1,9	72	succinique 71		4,2	52
		6,1				5,6	
sulfurique 66		-3,0	123	fumarique 72		3,0	51
						4,4	
				levulinique 73		4,6	53
				trifluoroacétique 74		0,2	49
				<i>p</i> -toluène-sulfonique 75		-0,4	51

Cinq acides organiques et un acide minéral (acide citrique, tartrique, malique, oxalique, maléique et sulfurique) sont capables de prolonger l'activité de l' α -tocophérol **1** lors

de l'autoxydation du décanal à 80 °C. A l'exception de l'acide maléique **65**, les acides synergisants, permettent de maintenir la cinétique d'inhibition de l' α -tocophérol et multiplie la période d'induction par 2,4 : la structure de l'acide n'a pas d'influence sur l'ampleur du phénomène de synergie (courbes identiques à la Figure 185). L'acide maléique, quant à lui, ne multiplie l'efficacité que par 1,5. La plupart des acides organiques possédant des propriétés synergisantes répondent aux critères énumérés par H.S. Olcott et H. A. Mattill, déterminés lors de l'oxydation d'esters hydrogénés d'huile de coton en 1936, c'est-à-dire que les acides doivent être **des di- ou des tri-acides portant une fonction de type cétone, hydroxy ou une insaturation adjacente à la fonction carboxylique**.²⁸³ L'acide itaconique **70** et fumarique **72** sont des exceptions à cette règle car ils ne prolongent pas l'effet de l' α -tocophérol **1** bien qu'ils soient des diacides insaturés. Le fait que l'acide maléique ne prolonge également que très peu l'activité de l' α -tocophérol **1**, suggère que la présence d'une insaturation n'est pas très favorable à cette synergie.

Il semble également que cette synergie ne soit pas liée à la seule acidité du co-antioxydant car les acides trifluoroacétique, **74** et *p*-toluène-sulfonique **75** possèdent des acidités intermédiaires (0,2 et -0,4) de celles de l'acide sulfurique **66** et oxalique **64** (-3,0 et 1,2) mais ne prolongent pas l'activité de l' α -tocophérol **1** à l'inverse des deux autres. De plus, l'acide oxalique **64** prolonge l'activité de l' α -tocophérol **1**, ce qui suggère que le phénomène de synergie est lié à la **fonction carboxylique** de ces acides. Les acides que nous observons comme efficaces sont également décrits dans la littérature pour leurs propriétés de complexation de métaux. Il est donc très difficile d'affirmer quel est le facteur impliqué dans cette synergie.^{284, 285} Avant de discuter des hypothèses des différents mécanismes, nous avons essayé de vérifier si la synergie avec l'acide citrique opérait avec d'autres antioxydants phénoliques. Nous avons également fait varier les concentrations en acides et en α -tocophérol.

II.4.1.3. Influence des quantités d' α -tocophérol et d'acide sur le phénomène de synergie

Nous avons fait varier les **rapports [acide]/[α -tocophérol]** lors de l'autoxydation du décanal 2 M à 80 °C sous 400 kPa. La concentration en α -tocophérol **1** est maintenue constante à 0,08 mM et seule la concentration d'acide varie. Nous avons choisi de travailler avec 3 acides capables de régénérer l' α -tocophérol **1** : l'acide citrique **61**, tartrique **62** et malique **63** car il s'agit d'un tri-acide et de deux di-acides avec un ou deux groupements en position α . Lorsque la synergie opère, la vitesse d'oxydation de l' α -tocophérol est maintenue et la période d'induction est prolongée, c'est pourquoi seules les périodes d'induction observées sont reportées dans le Tableau 50 en fonction de l'acide et du rapport acide/ α -tocophérol. Pour rappel, les acides seuls ne jouent aucun rôle sur l'autoxydation du décanal quelle que soit leur quantité et l' α -tocophérol **1** inhibe l'autoxydation pendant 50 min.

Tableau 50: Périodes d'induction (min) observées pour l'inhibition de l'oxydation du décanal 2 M à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol et des concentrations variables d'acides. Les quantités d'acide sont exprimées en équivalents de tocophérol.

Acide/toco	0,00	0,02	0,05	0,2	0,5	1,0	2,0	5,0
citrique, 61	50	75	95	113	124	120	128	120
tartrique, 62	50	65	101	130	125	130	120	127
malique, 63	50	64	98	113	121	130	120	130

Les périodes d'induction nous montrent qu'une **quantité catalytique** d'acide suffit pour que la synergie opère (0,02 équivalent d'acide = 8×10^{-9} mol, soit $1,6 \times 10^{-6}$ M contre 0,08 mM d' α -tocophérol), et qu'à l'inverse, il existe une **efficacité maximale** qui ne peut être dépassée y compris en présence d'un excès d'acide. Le phénomène de synergie est donc limité par la quantité d' α -tocophérol **1** dans le milieu. Au vue des faibles quantités d'acide nécessaires, il est difficile de penser que l'acide agisse sur le décanal 2M (soit 10 mmol). De plus, l'acide prolonge l'activité de l' α -tocophérol **1** d'un facteur 2,5 lorsqu'il est ajouté à hauteur de 0,2 équivalent, cela signifie qu'une molécule d'acide régénère 12 fois l' α -tocophérol **1** alors qu'elle ne possède au maximum que 8 atomes d'hydrogène. Par conséquent, soit l'acide régénère l' α -tocophérol **1** par transfert d'hydrogène et un autre composé présent dans le milieu le régénère à son tour, comme l'acide décanoïque ou le peracide, ou soit l'acide n'agit pas par transfert d'hydrogène et un autre mécanisme de type complexation est à l'origine de cette synergie.

L'augmentation de la concentration du mélange équimolaire α -tocophérol/acide, montre que la période d'induction de l' α -tocophérol seul est toujours multipliée par un facteur de 2,4 à 2,7 en présence d'acide (Tableau 51). L'espèce **limitante** dans cette synergie est le **phénol** car l'acide citrique **61** est en excès.

Tableau 51: Périodes d'induction (min) observées pour l'inhibition de l'oxydation du décanal 2 M à 80 °C sous 400 kPa en présence de mélange équimolaire α -tocophérol/acide citrique. Les concentrations sont exprimées en mM et correspondent à la concentration d' α -tocophérol.

[inhibiteur] (mM)	0,08	0,2	0,4	0,8
α-tocophérol, 1	50	80	114	187
α-tocophérol + acide citrique (1+61)	120	205	285	506
$\tau_{\text{mélange}} / \tau_{\text{tocophérol}}$	2,4	2,6	2,5	2,7

II.4.1.4. Synergie entre les antioxydants phénoliques et l'acide citrique

Nous avons modifié l'antioxydant phénolique afin de vérifier si cette synergie est spécifique à l' α -tocophérol **1**. En effet, différents travaux ont montré que l'acide citrique **61** n'est pas uniquement capable de prolonger l'activité antioxydante de l' α -tocophérol **1** mais peut également prolonger ou améliorer l'activité antioxydante du BHT ou d'autres polyphénols.^{282, 286-290} Nous avons donc ajouté de l'acide citrique **61** à des concentrations de

BHT **2**, BHA **5**, et TBHQ **48** croissantes tout en maintenant un rapport équimolaire phénol-acide citrique lors de l'autoxydation du décanal. Les périodes d'induction sont reportées dans le tableau suivant pour le BHA **5** et le TBHQ **48** en présence ou non d'acide. Pour le BHT **2**, puisque la période d'induction n'est pas clairement définie et que son efficacité dépend de la concentration dans le milieu, nous nous intéressons au temps $t_{50\%}$ nécessaire pour atteindre une consommation de 50% de la quantité d'oxygène initiale (Figure 187).

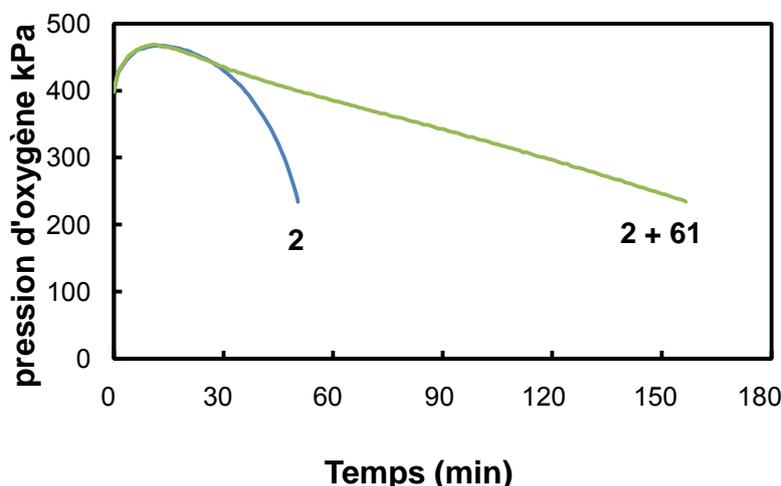


Figure 187: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2M à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,4 mM de BHT **2** seul (bleu) et en présence d'acide citrique **61** (vert).

Tableau 52: Périodes d'induction (min) observées pour l'inhibition de l'oxydation du décanal 2M à 80 °C sous 400 kPa en présence de mélange «équimolaire phénol-acide citrique». Les concentrations sont exprimées en mM et correspondent à la concentration de phénol.

[antioxydant] (mM)	0,08	0,2	0,4	0,8
BHT 2	9	18	50	182
BHT + acide citrique	10	14	156	279
$t_{50\%}$, mélange / $t_{50\%}$ BHT	1,1	≈ 1	3,1	1,5
BHA 5	37	76	157	324
BHA + acide citrique	66	213	393	965
$\tau_{\text{mélange}} / \tau_{\text{BHA}}$	1,8	2,8	2,5	3,0
TBHQ 48	19	39	60	100
TBHQ + acide citrique	27	73	156	295
$\tau_{\text{mélange}} / \tau_{\text{TBHQ}}$	1,4	1,9	2,6	3,0

Contrairement à l' α -tocophérol **1**, le phénomène de synergie devient plus important lorsque la concentration d'antioxydants augmente pour le BHA **5** et le TBHQ **48** car la période d'induction est d'abord multipliée respectivement par 1,8 ou 1,4 lorsque la concentration d'antioxydants est de 0,08 mM puis par 3,0 lorsque cette concentration passe à 0,8 mM. Or, nous avons vu précédemment qu'à concentration élevée, le BHA **5** et le TBHQ **48** possèdent des propriétés « pro-oxydantes », c'est-à-dire qu'ils inhibent moins l'oxydation, soit parce qu'ils réagissent et forment de nouveaux radicaux, soit parce qu'ils neutralisent des

intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'inhibition. Par conséquent, l'acide citrique sert ici à **limiter l'effet « pro-oxydant » de ces phénols et à prolonger leur activité antioxydante**, ce qui a pour conséquence d'obtenir un phénomène plus important à haute concentration. Le phénomène de synergie opère pour le BHT **2**, à partir d'une concentration de 0,4 mM dans le milieu, ce qui signifie que la synergie apparaît lorsque le BHT ralentit l'oxydation du décanal (voir paragraphe I.6.). Il semble donc que la formation de radicaux phénoxyles soit nécessaire pour que la synergie opère.

Comme précédemment, nous avons testé différents acides organiques avec le BHA **5** pour comprendre si cette synergie est une nouvelle fois, indépendante de la structure de l'acide et du rapport molaire acide/BHA lorsqu'elle opère. Nous avons pour cela, mesuré la période d'induction engendrée lors de l'autoxydation du décanal par l'ajout de 0,08 mM de BHA **5** en présence la même concentration d'acide citrique **61**, tartrique **62**, malique **63**, maléique **65**, itaconique **70** et fumarique **72** et 0,16 mM d'acide citrique **61**. L'acide maléique **65** a été testé car il régénère légèrement l' α -tocophérol **1**. Les acides fumarique et itaconique (**70** et **72**) sont sélectionnés pour vérifier si des acides inefficaces sur l' α -tocophérol **1**, répondant aux critères de Olcott et Mattill sont capables de régénérer le BHA **5**.²⁸³ A titre de comparaison, le BHA **5** seul inhibe l'autoxydation du décanal pendant 35 min.

Tableau 53: Périodes d'induction (min) observées lors de l'autoxydation du décanal 2M à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM de BHA et 0,08 mM d'acides organiques ou 0,16 mM d'acide citrique.

	aucun	citrique	malique	tartrique	maléique	fumarique	itaconique
τ (min)	35	67 (66) ^a	66	63	64	36	35

a : correspond à la période d'induction en présence de 0,16 mM d'acide citrique

Comme dans le cas de l' α -tocophérol **1**, lorsque le phénomène de synergie opère, son effet est le même quelle que soit la structure de l'acide et sa concentration. Contrairement au comportement observé avec l' α -tocophérol **1**, l'acide maléique **65** prolonge l'activité du BHA **5** de la même façon que l'acide tartrique, malique et citrique. En conclusion, quel que soit l'antioxydant phénolique, la synergie est indépendante de la nature de l'acide et de sa concentration mais devient plus importante à concentration en phénols plus élevée pour le BHA et le TBHQ.

II.4.1.5. Rôle des fonctions acides dans le phénomène de synergie

Les di-acides ou tri-acides prolongent l'activité de l' α -tocophérol **1** à l'inverse des mono-acides. Nous avons voulu vérifier que cet effet est dû à la présence de multiples fonctions carboxyliques libres. Pour cela, nous avons mono-estérifié l'acide malique **63** et avons comparé l'efficacité de ces deux esters à celui de l'acide (Figure 188). L'acide malique est choisi car il permet d'obtenir deux esters l'un possédant un groupe -OH sur le carbone en α et l'autre en β .

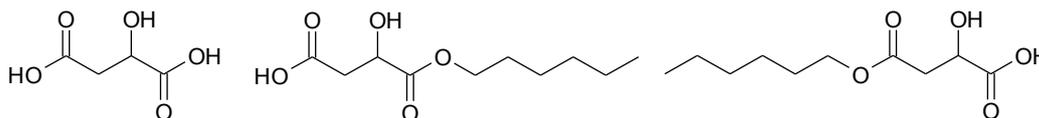


Figure 188: Structures chimiques de l'acide malique et des deux mono-esters synthétisés.

L'acide malique a été estérifié par une chaîne en C₆ afin de faciliter la séparation des deux composés par Flash-chromatographie. Les deux mono-esters ont été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C. Aucun mono-ester (0,08 mM) ne prolonge l'efficacité de l' α -tocophérol **1** (0,08 mM) lors de l'autoxydation de 5 mL de décanal 2M dans l'octane à 80 °C sous 400 kPa. La période d'induction est constante et égale à celle en présence de l' α -tocophérol seul (50 min). De la même façon, le citrate de triéthyle (0,08 mM) (Figure 189), disponible commercialement et correspondant au tri-ester de l'acide citrique **61**, ne prolonge pas l'activité antioxydante de l' α -tocophérol **1** en même concentration lors de l'autoxydation du décanal. Par conséquent, cette synergie est due à la présence des **fonctions carboxyliques** libres de ces di- et tri-acides, comme semblait le suggérer le pouvoir co-antioxydant de l'acide oxalique.

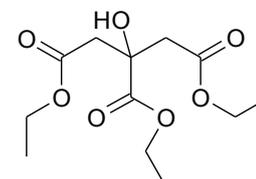


Figure 189: structure chimique du citrate de triéthyle.

II.4.1.6. Discussion des mécanismes de synergie.

Dans cette partie, nous discutons des différents mécanismes proposés dans la littérature :

- Un effet complexant des acides²⁹¹⁻²⁹⁴
- Une régénération du phénol à partir des produits d'oxydation²⁸⁰

Un troisième mécanisme peut être proposé et sera discuté :

- Un transfert d'hydrogène des acides vers les radicaux tocophéryles

a- Effet complexant des acides

Les acides capables de prolonger l'activité des phénols possèdent les meilleures propriétés de complexation vis-à-vis des ions métalliques.²⁸⁴ Nous cherchons donc à examiner si les propriétés complexantes de ces acides sont à l'origine des phénomènes de synergie en réalisant deux essais simples.

Dans un premier temps, nous avons oxydé le décanal sous 400 kPa à 80 °C en présence de 0,2 mM d' α -tocophérol **1** et/ ou d'acide citrique dans une cellule en téflon à l'intérieur du PetroOxy pour éviter



Figure 190: Cellule en téflon utilisée dans le PetroOxy.

tout contact avec la cuve en acier inoxydable de l'appareil. Si l'acide agit par complexation, on peut s'attendre à ce que l'effet soit moins important dans cette cuve en téflon. Cette cuve ne peut contenir que 2 mL de mélange, par conséquent, nous avons oxydé 2 mL de décanal pur (5 M). Il est à noter que la section d'échange air/liquide est plus faible que celle de la cellule du PetroOxy. D'après la courbe de référence, nous constatons que l'autoxydation du décanal est deux fois plus lente dans la cellule en téflon (l'oxydation dure 20 min vs 7 min), probablement en raison de la moindre surface de contact avec l'oxygène gazeux.

L' α -tocophérol **1** inhibe l'autoxydation du décanal pendant 100 min et l'acide citrique multiplie la période d'induction par un facteur 4. On peut donc conclure que l'éventuel rôle complexant de l'acide citrique vis-à-vis des ions métalliques issus de la cuve en inox ne peut expliquer l'effet synergique. Cependant, cet essai ne peut exclure un rôle complexant vis-à-vis des ions éventuellement présents dans l'aldéhyde.

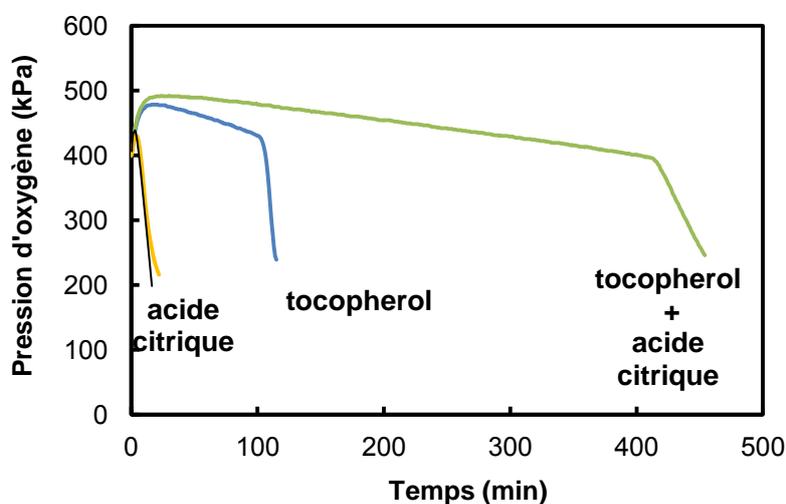


Figure 191: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2 M dans la cuve en téflon à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,2 mM d' α -tocophérol (bleu) ou d'acide citrique (jaune) et 0,4 mM du mélange équimolaire (vert). La courbe noire représente le décanal seul.

Dans un second temps, nous avons ajouté un agent chélatant connu et avons comparé son effet sur l'activité de l' α -tocophérol lors de l'oxydation des aldéhydes à celui des acides organiques. Pour cela, nous avons ajouté 0,08 mM d'EDTA sous formes disodique ou acide à la même concentration d' α -tocophérol **1** lors de l'autoxydation du décanal dans la cuve en inox (Figure 192).

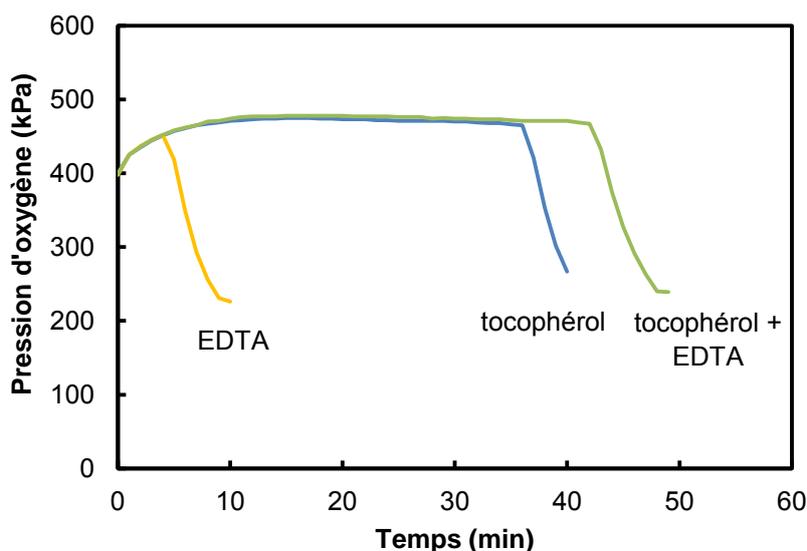


Figure 192: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2M à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d'α-tocophérol (bleu) ou d'EDTA (jaune) et 0,16 mM du mélange équimolaire (vert).

L'EDTA n'exerce qu'un très faible effet sur l'autoxydation du décanal et sur l'activité antioxydante de l'α-tocophérol **1**. Ce composé est normalement plus complexant que tous les différents acides organiques utilisés comme le montre le tableau suivant.²⁸⁵ Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle la synergie en présence d'acides opère par complexation semble peu probable.

Tableau 54: Constantes de complexation de différents acides organiques et de l'EDTA avec les métaux.²⁸⁵

	Al(III)	Ca	Co(II)	Cu	Fe(II)	Fe(III)	Hg	Mg	Mn	Ni	Sr	Zn
EDTA	16,1	10,7	16,2	18,8	14,3	25,7	21,5	8,7	13,6	18,6	8,6	16,5
citrique	11,7	3,5	4,4	6,1	3,2	11,8	10,9	2,8	3,2	4,8	2,8	4,5
oxalique	7,3	3,0	4,7	6,3	> 4,7	9,4	nd	2,6	3,9	5,2	2,5	4,9
tartrique	nd	1,8	nd	3,2	nd	7,5	nd	1,4	nd	3,8	1,9	2,7
malique	nd	1,8	nd	3,4	nd	nd	nd	1,6	2,2	Nd	1,5	2,8
maléique	nd	2,4	nd	3,9	nd	nd	nd	nd	1,7	2,0	1,1	2,0
lactique	nd	nd	1,9	3,0	nd	6,4	nd	0,9	1,2	2,2	0,7	1,9
salicylique	14,1	nd	6,7	10,6	6,6	16,4	nd	4,7	2,7	6,9	nd	6,9

b- Une régénération du phénol à partir des quinones

En 1942, Golumbic propose comme explication à cette synergie, une régénération de la forme phénolique à partir de la quinone en présence d'acide.²⁷⁹ L'acide citrique est capable de régénérer le BHA **5**, dont le produit d'oxydation majoritaire est un dimère, il est donc difficile de défendre cette hypothèse. De plus, il est rapporté dans certains travaux que la présence d'acide aurait pour but de régénérer le phénol à partir de la quinone, en déplaçant l'équilibre d'oxydo-réduction (quinone-phénol) vers le phénol.^{279, 280} Toutefois, cette hypothèse nous paraît peu probable.

En effet, le TBHQ **48** et l'acide citrique en rapport molaire 1 :1 présente une forte synergie lors de l'autoxydation du décanal. Cet antioxydant phénolique étant connu pour former une quinone après avoir transféré deux hydrogènes, nous avons ajouté la *tert*-butylbenzoquinone lors de l'autoxydation du décanal à de l'acide citrique seul ou au mélange TBHQ-acide citrique 1 :1 dans l'espoir d'augmenter la période d'induction. Le mélange équimolaire *tert*-butylbenzoquinone et acide citrique (0,16 mM) ne présente aucun effet sur l'autoxydation du décanal et l'ajout de la *tert*-butylquinone (0,08 mM) au mélange équimolaire TBHQ-acide citrique (0,16 mM) ne prolonge pas non plus l'efficacité du mélange alors que l'acide citrique n'est pas l'espèce limitante. Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle une quinone est impliquée semble également peu probable.

c- Transfert d'atomes d'hydrogène des acides organiques au radicaux phénoxyles

Une autre hypothèse à considérer est le transfert d'un atome d'hydrogène de l'acide organique vers les radicaux phénoxyles. Cette hypothèse n'est pas proposée dans les différents travaux traitant de ce sujet mais elle s'inspire des phénomènes de synergies entre phénols.^{106, 221} La figure suivante illustre le mécanisme que nous proposons en prenant comme exemple l'acide le plus simple, l'acide oxalique. En réalité, ce mécanisme opérerait en deux étapes distinctes de transfert d'un atome d'hydrogène.

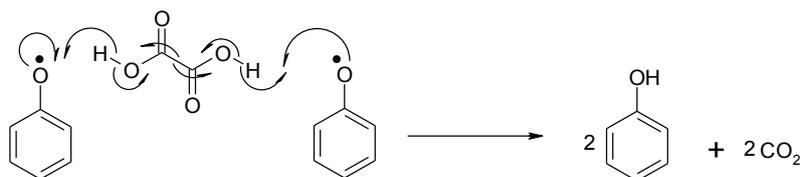


Figure 193: Réaction de transfert d'hydrogène de l'acide organique au radical phénoxyle.

Pour discuter de ce mécanisme, nous avons modélisé les énergies de liaisons des hydrogènes de la molécule d'acide par une méthode DFT B3LYP. Les résultats sont présentés pour l'acide malique car il possède deux fonctions carboxyliques qui se différencient par la présence ou non d'un groupement hydroxy- en position α . L'arrachement de l'hydrogène de la fonction carboxylique de l'acide malique est défavorable (112 kcal.mol⁻¹) mais peut être favorisé par la perte rapide d'une molécule de CO₂ (-24,2 kcal.mol⁻¹). De manière générale, nous constatons que la perte du groupement -C(O)-OH est plus facile lorsqu'un substituant est présent en position α (81, 9 vs 94,0 kcal.mol⁻¹), ce qui est cohérent avec les critères énumérés par H.S. Olcott et H. A. Mattill.²⁸³ Ce groupement peut ensuite se dissocier en H[•] et CO₂.

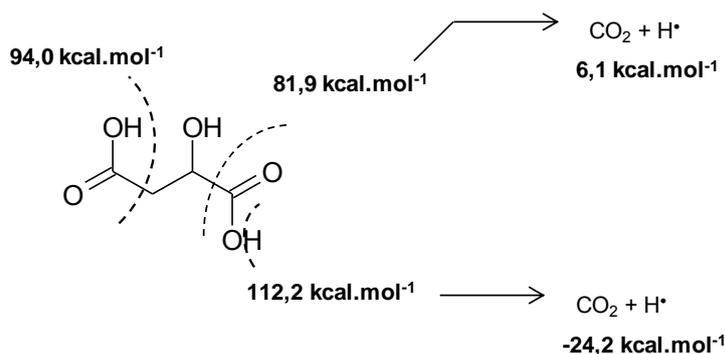


Figure 194: Energies de liaison calculées au sein de la molécule de l'acide malique.

Par conséquent, si l'on considère ce mécanisme impliquant la perte d'une molécule de dioxyde de carbone, l'augmentation de la pression liée à ce phénomène ne devrait pas dépasser les 100 Pa/molécule de CO₂ libérée pour 1 μmole d'acide, soit pour une concentration d'acide ajoutée de 0,2 mM et donc ne pas influencer la chute de pression de 0,5 kPa.min⁻¹ lors de l'autoxydation du décanal en présence de l'α-tocophérol **1**. Toutefois, en considérant ce mécanisme, nous ne pouvons pas justifier l'activité de l'acide sulfurique sur l'α-tocophérol. De plus, il est difficile de concevoir que les acides puissent régénérer 12 fois l'α-tocophérol par ce mécanisme étant donné qu'il ne dispose que de deux ou trois hydrogènes carboxyliques.

La décarboxylation des acides étant favorisée à haute température,¹¹ nous avons diminué la température de 40 à 60 puis 80 °C, et avons mesuré la perte de pression lors de l'autoxydation du décanal en présence de 0,08 mM d'α-tocophérol **1** et/ou d'acide citrique **61** en même concentration. La synergie opère quelle que soit la température (Figure 195) et la période d'induction à 40 °C observée lors de l'oxydation du décanal en présence du mélange excède les 67 heures, soit plus de 3 jours et soit plus de 4 fois celle observée en présence de l'α-tocophérol **1** seul. La synergie ne dépend donc pas de la température.

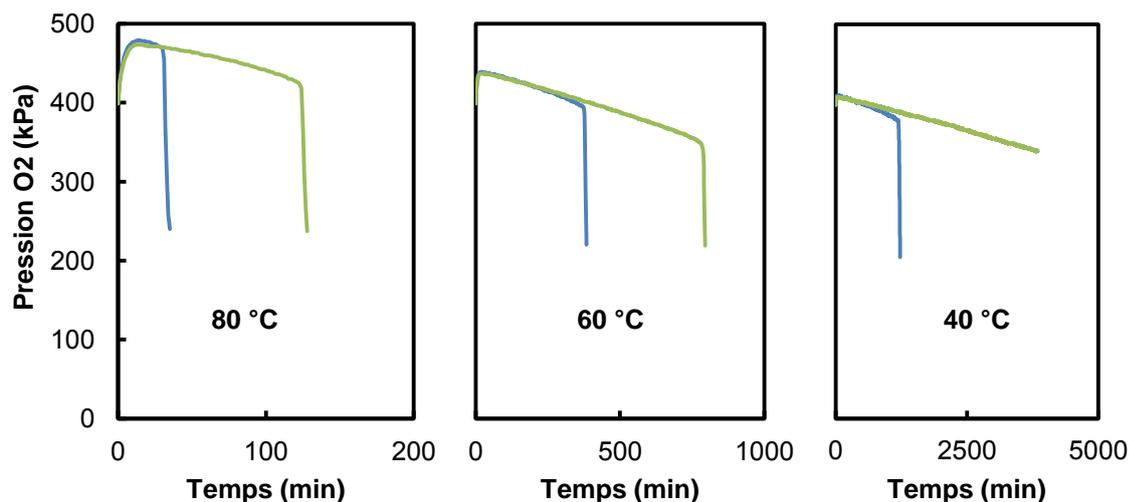


Figure 195: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal 2 M à 40, 60 et 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol (bleu) ou d'acide citrique (jaune) et 0,16 mM du mélange équimolaire (vert). La courbe noire représente le décanal seul.

d- Récapitulatif des expériences et contrôles réalisés

Plusieurs expériences et contrôles ont été effectués afin de s'assurer que toutes les précautions nécessaires ont été prises pour exclure les mécanismes.

Tableau 55: Récapitulatif des expériences et contrôles effectués pour l'étude de la synergie antioxydant phénolique-acide organique observée lors de l'oxydation du décanal.

Risques	Précautions
mauvaise solubilisation des acides	pré-solubilisation des acides dans l'acétate d'éthyle
présence d'impuretés dans l'acétate d'éthyle	<ul style="list-style-type: none"> blanc avec l'acétate d'éthyle seul lors de l'oxydation du décanal blanc avec l'acétate d'éthyle en présence de tocophérol lors de l'oxydation du décanal changement de lot et fournisseur pour la préparation de l'acide citrique
présence d'impuretés dans l'octane	expérience réalisée sans octane ou avec un autre lot
présence d'impuretés dans le décanal (IFF)	<ul style="list-style-type: none"> vérification de la synergie tocophérol/acide citrique avec le valéraldéhyde (Sigma-aldrich) changement de lot distillation avant utilisation
présence d'impuretés dans l' α -tocophérol	vérification de la synergie avec d'autres antioxydants phénoliques
présence d'impuretés dans l'acide citrique	vérification avec plusieurs acides

effet de la température	expériences réalisées à 3 températures différentes
suivi d'un phénomène parasite par la mesure de la pression d'oxygène dans le PetroOxy	suivi de la concentration de l' α -tocophérol avec ou sans acide citrique lors de l'oxydation du décanal hors PetroOxy.

Il est difficile d'attribuer à l'un de ces mécanismes, les résultats observés car aucun d'entre eux ne semble être compatible avec l'ensemble des expériences et contrôles réalisés. Toutefois, une étude des produits d'oxydation est en cours, ce qui devrait nous permettre d'avancer dans la compréhension de ces mécanismes.

II.4.2. Synergie du gallate de propyle et des dérivés du catéchol avec les acides organiques

Nous avons remarqué précédemment que le gallate de propyle **46** n'inhibe pas l'autoxydation des aldéhydes et que cela peut s'expliquer par son oxydation à haute température.²⁹⁵ Nous avons essayé d'ajouter un acide organique à ce gallate de propyle pour essayer de diminuer ce phénomène et d'augmenter ainsi ses propriétés antioxydantes. L'autoxydation du décanal en présence de 0,2 mM de gallate de propyle et 0,04 mM d'acide citrique **61** est présentée sur la Figure 196. De manière assez surprenante, le mélange gallate de propyle/acide citrique, inhibe l'autoxydation du décanal pendant 70 minutes et diminue la vitesse d'oxydation à 0,8 kPa.min⁻¹.

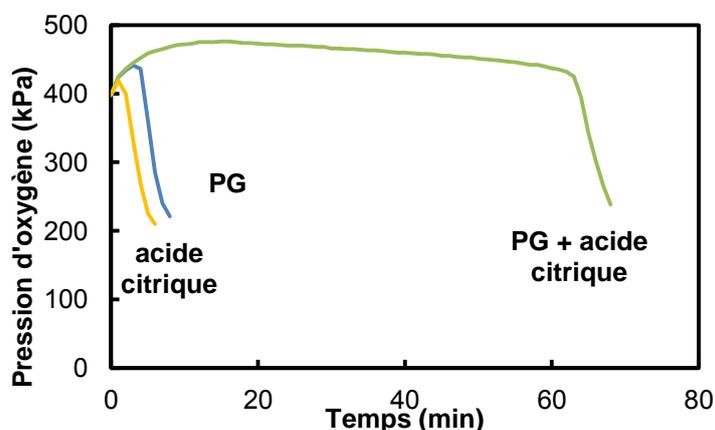


Figure 196: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,04 mM d'acide citrique ou de 0,2 mM de gallate de propyle ou du mélange de ces deux composés.

De manière générale, cette importante synergie (phénol/acide organique) rend possible l'exploitation des propriétés antioxydantes attendues du gallate de propyle **46**. Son efficacité en présence d'acide (0,8 kPa.min⁻¹) est poche de celle de l' α -tocophérol **1** (0,5 kPa.min⁻¹). Pour rappel, lors du test au dpph[•], la constante de vitesse de transfert d'hydrogène du gallate de propyle **46** au radical dpph[•] déterminée est très proche de celle de l' α -tocophérol **1** dans le *m*-xylène (de l'ordre de 2500 M⁻¹.s⁻¹).

L'effet de l'acide citrique semble se généraliser à l'ensemble des *o*-hydroxy-phénols comme le montre la Figure 197, représentant le pouvoir antioxydant du catéchol **3** (0,08 mM) en présence ou non d'acide citrique **61** (0,04 mM) lors de l'autoxydation du décanal. La présence d'acide citrique **61** modifie considérablement le pouvoir antioxydant du catéchol **3** (1,8 kPa.min⁻¹ pendant 35 minutes).

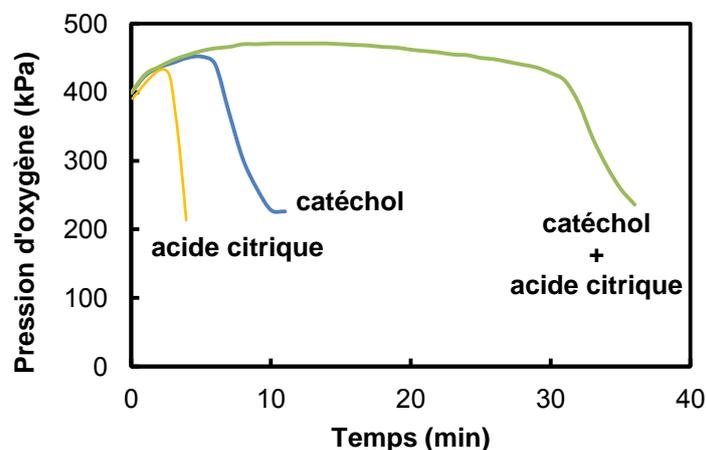


Figure 197: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,04 mM d'acide citrique ou de 0,08 mM de catéchol ou du mélange de ces deux composés.

La quercétine **43** est un polyphénol naturel ayant comme sous-structure, le catéchol **3**. Ce polyphénol est connu pour jouer un rôle pro-oxydant dans différents milieux.²⁹⁶ Nous avons donc, une nouvelle fois, suivi l'autoxydation du décanal en présence de quercétine **43** (0,2 mM) et d'acide citrique **61** (0,04 mM). Comme nous l'attendions, l'acide citrique améliore également les propriétés antioxydantes de la quercétine (0,9 kPa.min⁻¹ pendant 110 minutes).

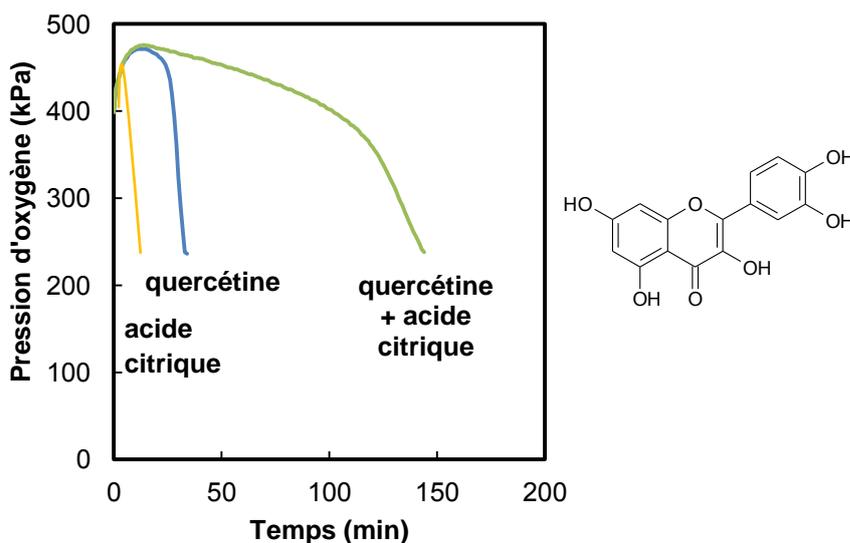


Figure 198: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,04 mM d'acide citrique ou de 0,2 mM de quercétine ou du mélange de ces deux composés. La courbe noire fait référence au décanal sans antioxydants. Structure chimique de la quercétine.

L'effet de l'acide citrique peut se généraliser à l'ensemble des dérivés du catéchol **3** et pyrogallol **38** : l'acide citrique inhibe l'oxydation et donc l'effet pro-oxydant de ces dérivés. Pour essayer de comprendre le mécanisme d'action de l'acide citrique sur ce type de phénols, nous présentons d'abord le(s) mécanisme(s) responsables de l'effet « pro-oxydant » de ces polyphénols. En effet, depuis quelques années, de nombreuses études ont été conduites sur l'activité antioxydante concernant les radicaux superoxyde, hydroxyle et peroxyde de ces flavonoïdes.²⁹⁷ Cependant, la situation n'est pas simple car des activités antioxydantes contradictoires ont été rapportées voire même « pro-oxydantes ».⁴¹ Ces effets s'expliquent par la formation de radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et de peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) au cours de leur autoxydation et à leur implication dans la réaction de Fenton (Figure 199) ou encore par leur capacité à initier des radicaux notamment sur les acides gras poly-insaturés.²⁹⁶

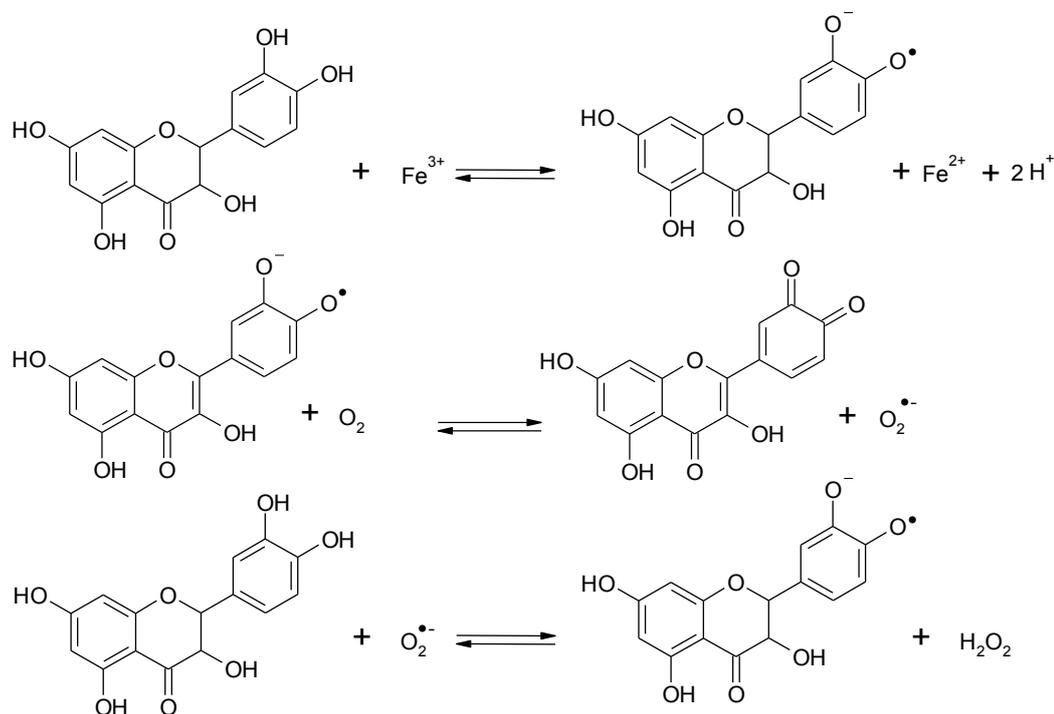


Figure 199: Mécanisme proposé pour l'autoxydation de la quercétine.²⁹⁷

La quercétine **43** complexe certaines traces de métaux et ce complexe est décrit comme à la fois antioxydant et pro-oxydant.²⁹⁸ En effet, Dangles et *al.* ont montré que la quercétine se dégrade lentement par autoxydation et que cette réaction est ralentie en présence de fer.²⁹⁶ Ce résultat s'explique par la formation d'un complexe quercétine-Fer qui est moins sensible à l'autoxydation que la quercétine seule à l'inverse du complexe quercétine-cuivre. Toutefois, il est indiqué que l'ajout d'EDTA peut inhiber la formation de ces complexes et modifier l'autoxydation.²⁹⁹

Or, lors de notre étude, nous constatons que la chute de la pression d'oxygène lors de l'autoxydation du décanal en présence de gallate de propyle avec ou sans EDTA est identique : le dérivé du pyrogallol ne retrouve pas son pouvoir antioxydant. Il est donc une nouvelle fois difficile de penser que ces acides organiques jouent un rôle complexant pour

deux raisons : le catéchol et le gallate de propyle, tous les deux complexants ne devraient pas détruire l'activité antioxydante de l' α -tocophérol mais la prolonger tout comme l'acide citrique et l'ajout d'EDTA à ces composés devrait modifier leur activité.

De la même façon qu'avec les antioxydants phénoliques classiques, nous avons étudié l'influence de la concentration d'acide sur le pouvoir antioxydant du gallate de propyle **46** pour différentes concentrations en phénol (0,08 à 0,26 mM). L'effet de l'acide citrique **61** sur le gallate de propyle **46** est comparé à celui sur l' α -tocophérol **1**.

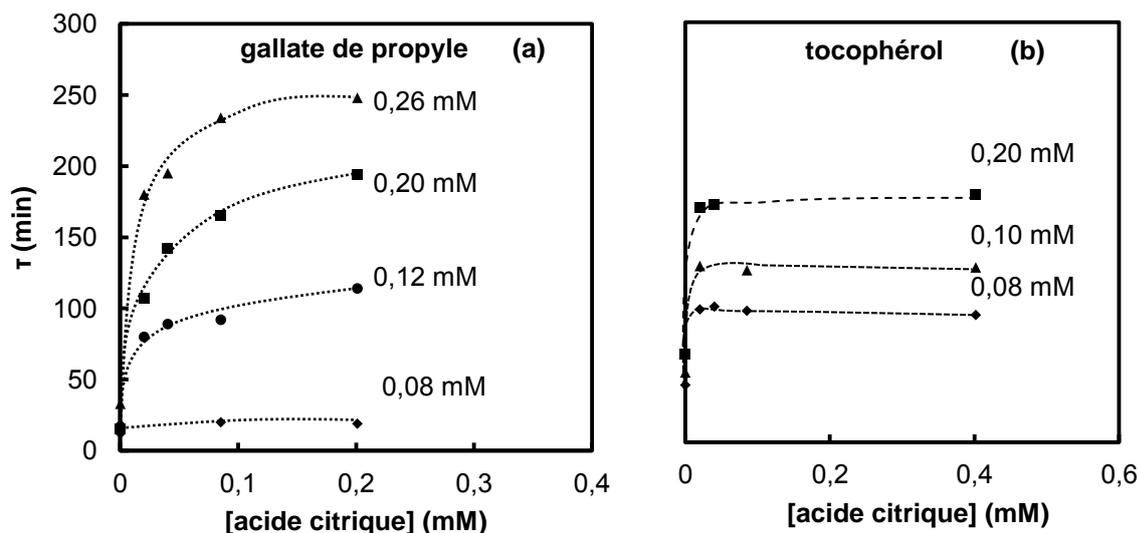


Figure 200 : Influence de la concentration d'acide citrique sur le pouvoir antioxydant (a) du gallate de propyle **46** (b) tocophérol **1** lors de l'autoxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa en fonction de la concentration en phénol.

Comme montré auparavant, la quantité d'acide citrique n'influe pas sur la période d'induction induite par la présence de l' α -tocophérol **1**. En effet, une faible quantité d'acide suffit à exalter les propriétés de l' α -tocophérol **1** et atteindre son pouvoir antioxydant maximal. Au contraire, plus la quantité d'acide citrique **61** ajoutée au gallate de propyle **46** est élevée, plus l'effet synergisant de l'acide sur le phénol est important. Cet effet devient maximal pour une quantité d'acide 5 fois plus élevée qu'avec l' α -tocophérol. Aucune synergie n'est pas observée lorsque le gallate de propyle est introduit à 0,08 mM. La synergie semble donc moins favorable avec le gallate de propyle **46** qu'avec l' α -tocophérol **1** et une explication serait une nouvelle fois de considérer que l'acide citrique doit jouer deux rôles dans le cas du gallate de propyle : inhiber l'effet pro-oxydant du phénol et le régénérer.

II.4.3. Suppression de l'effet antagoniste du mélange α -tocophérol/gallate de propyle par l'ajout d'acide citrique

Nous avons montré que le mélange gallate de propyle **46** et α -tocophérol **1** présente un effet antagoniste : le gallate de propyle **46** diminue drastiquement les propriétés antioxydantes de l' α -tocophérol **1**. Nous avons supposé que l' α -tocophérol régénère le gallate de propyle qui

s'oxyde et crée rapidement des radicaux dans le milieu. Cependant, nous venons de montrer que l'ajout d'acide citrique **61** prolonge 2 à 3 fois l'activité antioxydante de l' α -tocophérol **1** et rend le gallate de propyle **46** efficace en tant qu'antioxydant. Nous avons donc supposé que l'acide citrique **61** est capable d'inhiber l'effet antagoniste de ce mélange. Pour cela, nous avons déterminé le pouvoir antioxydant du mélange α -tocophérol/gallate de propyle et acide citrique en concentration (0,08/0,2 et 0,04 mM) (Tableau 56). Comme nous attendions, ce mélange inhibe l'autoxydation du décanal à 0,4 kPa.min⁻¹ pendant 180 minutes, ce qui correspond à la vitesse d'inhibition de l' α -tocophérol **1** et du gallate de propyle **46** : l'effet antagoniste du mélange α -tocophérol/gallate de propyle a disparu (Tableau 56). Pour discuter de l'effet de l'acide citrique sur le mélange α -tocophérol/gallate de propyle, nous comparons uniquement les périodes d'induction en présence de chaque composé seuls ou en mélange car la vitesse d'oxydation est proche pour chaque composé. Ces valeurs sont reportées dans le tableau suivant, et montrent que les phénomènes de synergie α -tocophérol/acide citrique et gallate de propyle/acide citrique s'additionnent.

Tableau 56: Périodes d'induction (min) observées en présence des différents composés seuls ou en mélange lors de l'autoxydation de 5mL de décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa. Les valeurs correspondantes de la concentration de ces composés en μ moles dans le milieu.

α -tocophérol, 1	PG, 46	acide citrique, 61	τ (min)	τ additive
0,08	-	-	56	-
-	0,2	-	15	-
-	-	0,04	6	-
0,08	0,2	-	24	80
-	0,2	0,04	68	21
0,08	-	0,04	132	62
0,08	0,2	0,04	186	200

II.4.4. Exemple de produits commerciaux exploitant cette synergie antioxydant/acide organique.

Les antioxydants classiquement utilisés sont des phénols possédant une faible valeur de BDE et un radical stable.⁸⁸ Les hydroxylamines sont connues pour posséder de faibles BDE qui font d'elles des antioxydants potentiels.^{253, 300, 301} Par exemple, la BDE de l'hydroxylamine correspondante au radical TEMPO **76**, à savoir le TEMPO-H **77** possède la plus faible BDE jamais mesurée par RPE : 69,7 kcal.mol⁻¹.²⁵³ La constante de vitesse d'inhibition des radicaux peroxydes par cette hydroxylamine dans le chlorobenzène est de 3,0×10⁶ M⁻¹.s⁻¹ à 30 °C faisant de ce composé, un antioxydant aussi efficace que l' α -tocophérol **1**.^{302, 303} Son mécanisme d'action est un transfert d'un atome d'hydrogène tout comme les phénols dans les matrices apolaires aprotiques.¹⁶ Toutefois, la stœchiométrie de cette réaction est seulement de 1.

Bien que les données cinétiques et thermodynamiques indiquent que cette famille de composés devrait jouer le rôle d'inhibiteur efficace de l'autoxydation, en pratique, ces composés ont une utilité très limitée car il se décompose en radicaux nitroxydes en présence d'hydroperoxydes et jouent sous certaines conditions le rôle d'initiateur.³⁰² De plus, il est à

souligner que les hydroxylamines ne sont pas intrinsèquement stables en présence ou non d'oxygène.³⁰² En condition anaérobie, les hydroxylamines se décomposent en une amine et un radical nitroxyde de la façon suivante :¹⁶

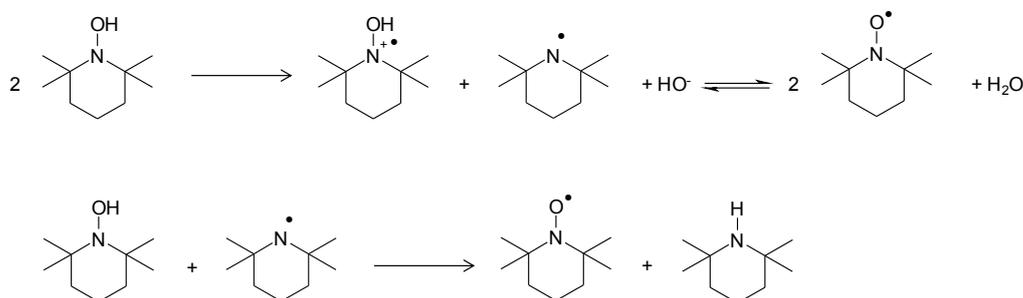


Figure 201: Décomposition des hydroxylamines en condition anaérobie.¹⁶

Ces hydroxylamines peuvent toutefois être stabilisées sous la forme de sels chlorohydrates, qui deviennent inefficaces en tant qu'antioxydant.¹⁶ Dans certains cas, le sel, soluble dans l'eau peut libérer la forme hydroxylamine « active » dans les environnements biologiques et ainsi présenter des propriétés antioxydantes in vivo et in vitro dans le corps humain ou les tissus animaux.¹⁶ Ce type de sel, dont le plus connu est le Tinogard Q 78 est toutefois très utilisé dans les produits cosmétiques non pas pour ces propriétés antioxydantes mais pour sa capacité à « quencher » les espèces dans leur état excité. Sous l'effet des rayons UV, certaines molécules sensibles passent dans un état excité et se dégradent en libérant l'énergie accumulée. Le Tinogard Q permet de désactiver ces espèces et d'éviter ainsi leur dégradation. C'est un sel constitué de trois hydroxylamines protonées et un anion de type citrate.

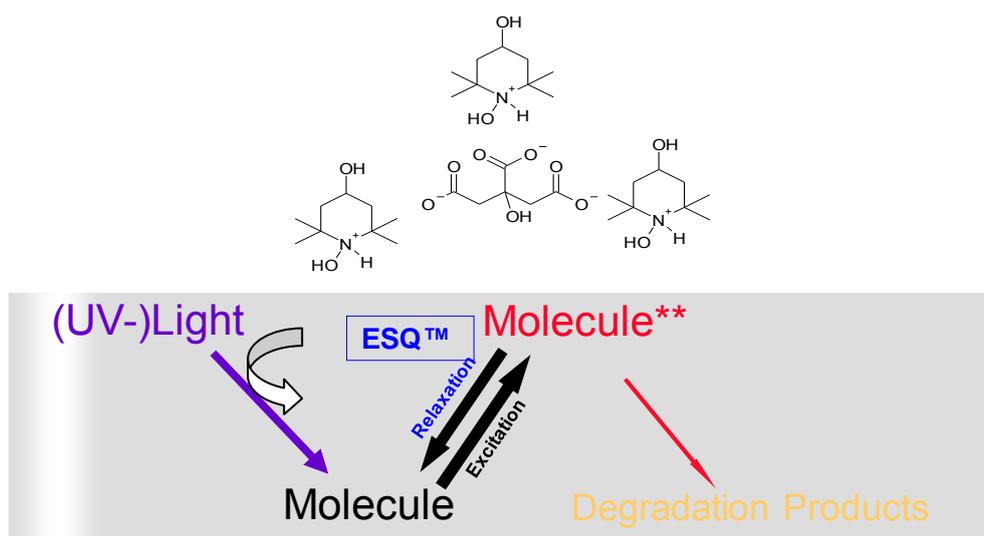


Figure 202: Structure chimique du Tinogard Q 78 et mode d'action. ESQ : Excited States Quencher.

II.4.4.1. Propriétés antioxydantes du Tinogard Q lors de l'autoxydation du décanal et du limonène.

Bien que les propriétés antioxydantes du Tinogard Q **78** ne soient pas revendiquées par le fournisseur CIBA, nous constatons que ce dernier (0,08 mM) s'avère être un très bon antioxydant lors de l'autoxydation du décanal (Figure 203). La quantité d'antioxydant est calculée par rapport à l'hydroxylamine protonée, espèce supposée réactive. Son activité antioxydante est équivalente à celle de l' α -tocophérol **1** ($0,4 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$) mais la période d'induction est trois fois plus longue (130 vs 50 min) et équivalente à celle obtenue avec le mélange α -tocophérol/acide citrique. Ce sel, non décrit comme efficace en tant qu'antioxydant s'avère capable donc de stabiliser efficacement les aldéhydes vis-à-vis de l'oxydation.

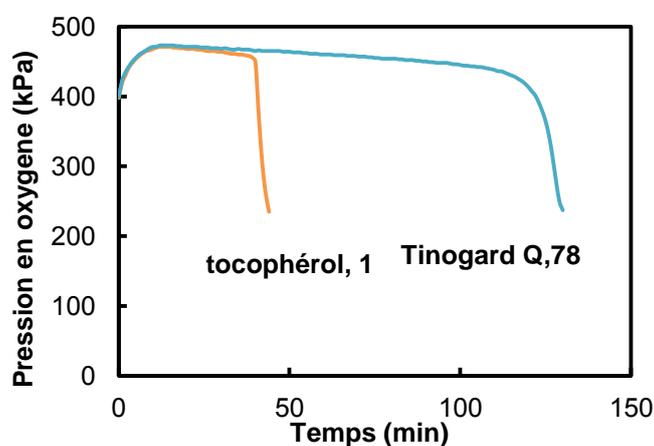


Figure 203: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2 M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol ou de Tinogard Q.

Ces propriétés antioxydantes ne se limitent pas uniquement aux aldéhydes mais s'étendent également aux terpènes comme le montre la Figure suivante représentant l'autoxydation du limonène (5 M) en présence de l' α -tocophérol **1** et du Tinogard Q **78** (0,08 mM).

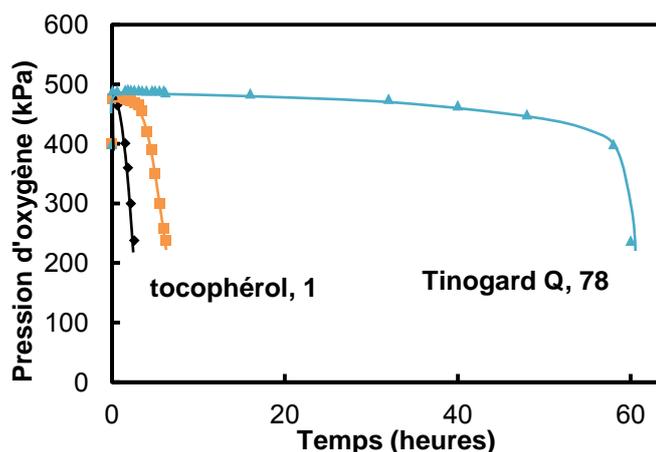


Figure 204: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du limonène (5 M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol ou de Tinogard Q.

II.4.4.2. Mécanisme d'action du Tinogard Q

a- propriétés antioxydantes du radical TEMPO

En 2010, Amorati et *al.* ont revisité la réactivité des radicaux nitroxydes envers les radicaux peroxydes.²⁵³ Ils ont montré que ces radicaux sont de puissants antioxydants mais seulement en présence d'un acide protique. Par exemple, le radical TEMPO **76** ne possède pas de bonnes propriétés anti-oxydantes et aucune période d'induction n'est observée lors de l'autoxydation du styrène. En revanche, l'ajout d'une faible quantité de *p*-toluène sulfonique rend le radical TEMPO extrêmement inhibiteur ($k_{inh} = 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).²⁵³ Le balayage de plusieurs acides de forces différentes montre que la constante de vitesse d'inhibition dépend du pK_a de l'acide.

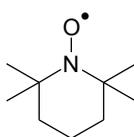


Figure 205: structure chimique du radical TEMPO **76**.

Lors de ces travaux, Amorati et *al.* ont également constaté que la constante de vitesse d'inhibition de ce radical diminue lorsque le solvant de la réaction devient de plus en plus accepteur d'hydrogène.²⁵³ Par conséquent, le mécanisme d'action semble impliquer le transfert d'un atome d'hydrogène. Ces auteurs supposent même que la forme protonée du radical TEMPO, en équilibre avec le radical lui-même ($pK_a \text{ TEMPOH}^{+\bullet} = -5,8$ dans l'eau),³⁰⁴ est l'espèce réactive. Le calcul de la BDE de cette forme protonée **79** s'avère être plus faible que celle du radical TEMPO **76** de 10 kcal.mol⁻¹ et la structure à l'état de transition pour la réaction avec les radicaux peroxydes indique que l'énergie d'activation est négligeable, ce qui reste cohérent avec la cinétique rapide de cette réaction.²⁵³

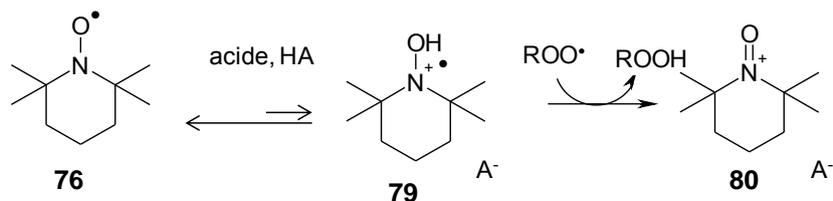


Figure 206: Réaction du radical TEMPO en présence d'acide et formation de l'ion oxoammonium lors de l'oxydation du styrène.²⁵³

Plus remarquable encore, en présence d'acides faibles (acide acétique ou benzoïque), l'activité anti-oxydante du radical TEMPO **76** devient catalytique, c'est-à-dire que la période d'induction devient infinie et le radical TEMPO n'est pas consommé au cours de la réaction.²⁵³ Ce résultat très curieux indique que l'ion oxoammonium formé **80** est réduit en radical TEMPO. Les auteurs de ce travail n'ont pas identifié l'espèce réductrice mais ils suspectent pour le moment la base anionique de l'acide. Ces auteurs n'ont pas noté d'effet intéressant en ajoutant des acides à l'hydroxylamine TEMPO-H **77** lors de l'autoxydation du styrène.²⁵³ Nous avons donc testé les propriétés anti-oxydantes du radical TEMPO **76** (0,08 mM) lors de l'autoxydation du décanal en comparaison de celles de l' α -tocophérol **1** et du Tinogard Q **78** (Figure 207).

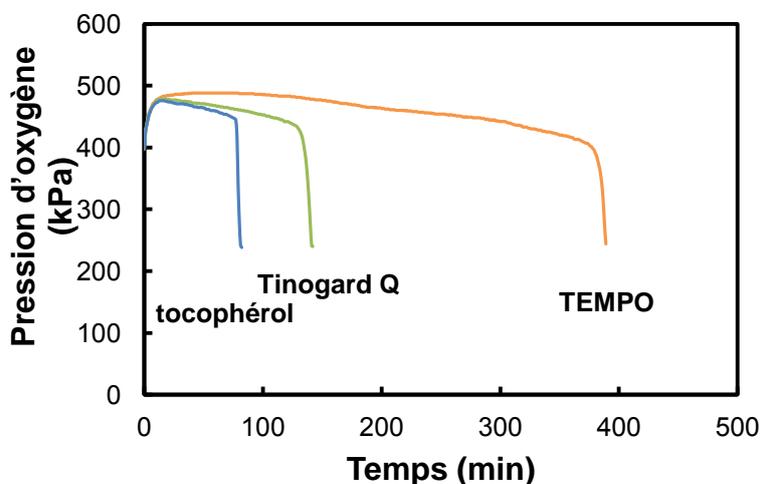


Figure 207: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM de radical TEMPO, d' α -tocophérol ou de Tinogard Q.

Le radical TEMPO **76** inhibe considérablement l'oxydation du décanal ($0,03 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant les 100 premières minutes puis $0,2 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant près de 400 minutes). A première vue, il semble que les radicaux acyles soient inhibés en début de réaction, ce qui permet de ne pas consommer d'oxygène. Puis une fois l'autoxydation initiée, l'inhibition devrait se faire sur les radicaux acylperoxy.

Le radical TEMPO **76** est utilisé pour oxyder les alcools en aldéhydes et cétones à basse température et est connu pour inhiber l'oxydation des aldéhydes formés.^{254, 305-308} Cette

inhibition est expliquée par la capacité du radical TEMPO à additionner des radicaux comme indiqué sur la figure suivante. D'ailleurs, Bowry et Ingold ont étudié plus en détails la recombinaison radicalaire du radical TEMPO avec des radicaux alkyles et ont noté que les alkyles linéaires étaient les plus rapidement captés ($k = 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).³⁰⁹

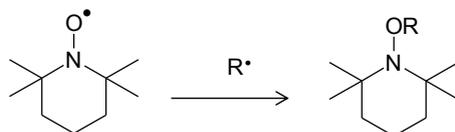


Figure 208: Réaction d'addition des radicaux sur le radical TEMPO.³⁰⁶

En 2012, G. Gryn'ova, K.U. Ingold, M. L. Coote ont proposé un mécanisme de régénération des amines et radicaux nitroxydes pendant la dégradation des polymères inhibée par une amine.³¹⁰ En effet, dans ces conditions, les diamines peuvent permettre d'inhiber pendant un temps très long voire infini, la dégradation des polymères.

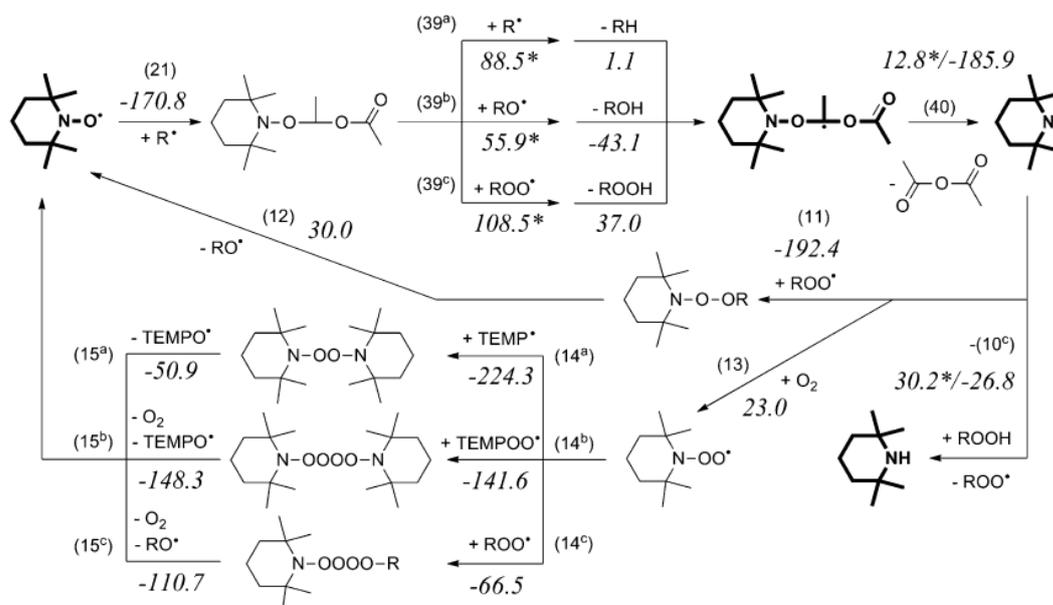


Figure 209: Cycle de régénération du radical nitroxyde proposé.³¹⁰

En nous inspirant de ce mécanisme, nous pouvons proposer un mode d'action du radical TEMPO lors de l'autoxydation des aldéhydes:

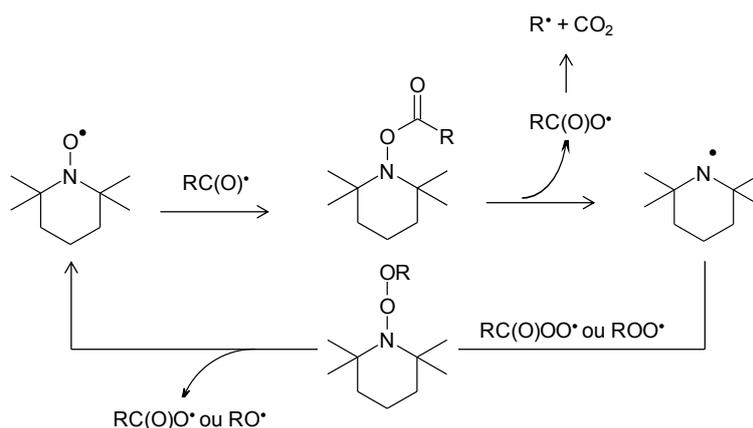


Figure 210: Mécanisme proposé pour le radical TEMPO lors de l'autoxydation des aldéhydes.³¹¹

Bien que le nombre de radicaux dans le milieu reste constant, les radicaux les plus réactives sont substitués par des radicaux dont la réactivité est moindre. La présence d'acide décanoïque dans le milieu devrait permettre la protonation du radical TEMPO **76** et ainsi à la réaction illustrée en Figure 206 de se produire avec les radicaux acylperoxy. En revanche, il est à noter que le Tinogard Q **78** possède une réactivité plus faible que celle du radical TEMPO et sa période d'induction est plus courte. Le mécanisme d'action du Tinogard Q **78** ne semble donc pas impliquer ce type de radical nitroxyde.

b- Influence de l'acide citrique dans le sel du Tinogard Q

Nous avons constaté à plusieurs reprises que l'ajout d'acide citrique dans le milieu permet d'améliorer de manière considérable l'activité anti-oxydante des phénols. De la même façon, l'ajout d'acide citrique **61** au radical TEMPO **76** permet de prolonger son efficacité de 33 %. Toutefois, nous n'observons pas de période d'induction infinie comme Amorati et *al.* l'avaient observé lors de l'autoxydation du styrène en présence d'un acide faible.²⁵³ L'ajout d'acide citrique au Tinogard Q **78** ne modifie pas sa réactivité. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le Tinogard Q contient déjà de l'acide citrique et par analogie avec le cas de l' α -tocophérol, la synergie avec l'acide citrique est indépendante de la concentration d'acide pour certains antioxydants. L'activité du radical TEMPO est prolongée en présence d'acide mais n'est pas modifiée ($0,2 \text{ kPa}\cdot\text{min}^{-1}$): l'acide régénère l'espèce active et comme le suggèrent Amorati et *al.* l'ion oxoammonium **80** doit être réduit en radical TEMPO **76** en présence d'acide.²⁵³

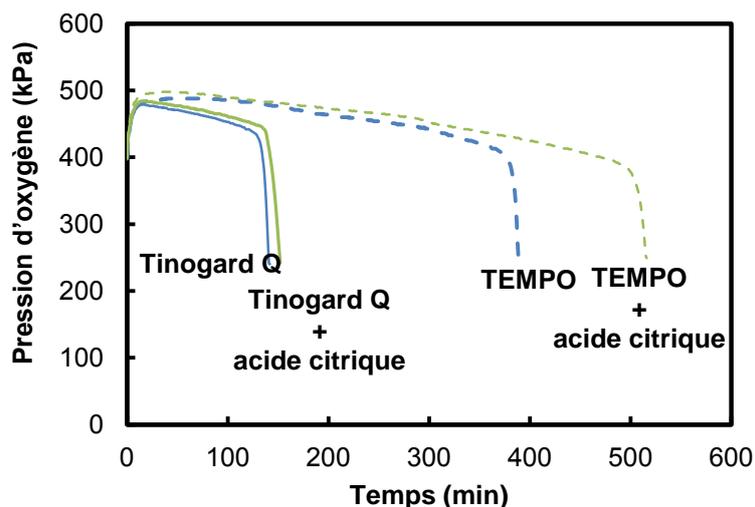


Figure 211: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM de radical TEMPO ou de Tinogard Q en présence ou non de 0,08 mM d'acide citrique.

c- Rôle de la fonction 4-hydroxy de l'hydroxylamine du Tinogard Q

Le radical TEMPO **76**, et plus particulièrement, l'ion oxoammonium **80** sont utilisés pour oxyder les alcools en aldéhydes et cétones correspondantes.^{254, 306}

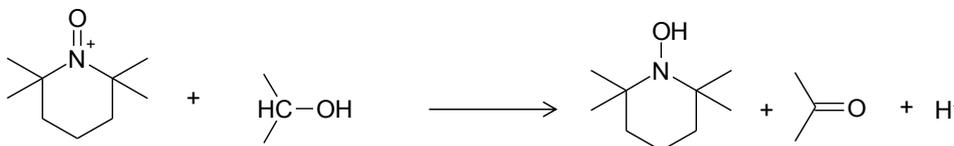


Figure 212: Réaction d'oxydation des alcools avec l'ion oxoammonium.^{254, 306}

Nous nous sommes donc demandés si la fonction « alcool » du Tinogard Q **78** n'influencerait pas le pouvoir antioxydant. Pour cela, nous avons ajouté 0,02 M de cyclohexanol à 0,08 mM d' α -tocophérol ou de Tinogard Q **78**. Le cyclohexanol a été choisi car sa fonction -OH possède un environnement proche du -OH du Tinogard Q. En outre, nous avons vérifié que cet alcool n'influence pas l'autoxydation des aldéhydes. Nous constatons que le cyclohexanol n'exerce aucun effet en présence d' α -tocophérol mais prolonge l'efficacité du Tinogard Q pendant 74 min. Cependant, le cyclohexanol est introduit à 0,02 M soit un excès de 250 fois et il est donc difficile de penser que la fonction hydroxy du Tinogard Q **78** joue un rôle significatif sur son pouvoir antioxydant.

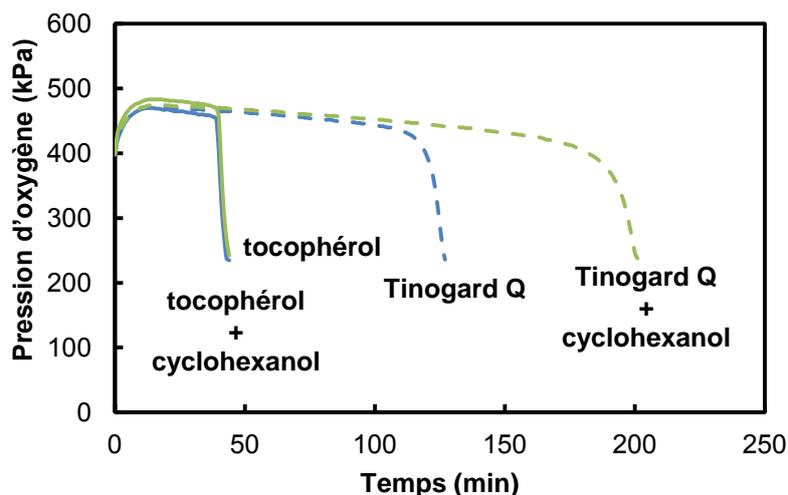


Figure 213: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2 M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,08 mM d' α -tocophérol ou de Tinogard Q en présence ou non de 0,02 M de cyclohexanol.

d- Proposition de mécanisme du Tinogard Q

Le Tinogard Q **78** semble davantage réagir par transfert d'hydrogène plutôt que par recombinaison radicalaire avec les radicaux acyles comme le radical TEMPO. Pour proposer un mécanisme cohérent et appuyer nos hypothèses, nous avons calculé par DFT les BDE des différents intermédiaires. Nous supposons que l'hydroxylamine protonée transfère un premier hydrogène aux radicaux acylperoxy et se réarrangent rapidement pour former le radical TEMPOL protoné **81** (BDE = 76,2 kcal.mol⁻¹). Celui-ci transfère également rapidement un hydrogène pour former un ion oxoammonium **82** (BDE = 66,6 kcal.mol⁻¹). Le second transfert d'hydrogène est très favorable et rend la réaction de premier transfert d'hydrogène d'autant plus favorable comme c'est le cas pour les dérivés du catéchol. Cet ion oxoammonium peut régénérer directement l'hydroxylamine protonée (a) ou alors régénérer le radical qui se protone (b).

Le mécanisme d'action du Tinogard Q **78** est donc étroitement lié à la synergie des acides organiques. Cependant, les résultats obtenus jusqu'à maintenant ne nous permettent pas de proposer un mécanisme définitif. De plus, Amorati et *al.* ont étudié en 2010 les propriétés antioxydantes du radical TEMPO en présence d'acide et ont relevé la complexité des effets liés à l'introduction d'acide.²⁵³ Bien que le mécanisme ne soit pas clairement établi, le Tinogard Q semble être un antioxydant intéressant à utiliser dans le domaine de la parfumerie.

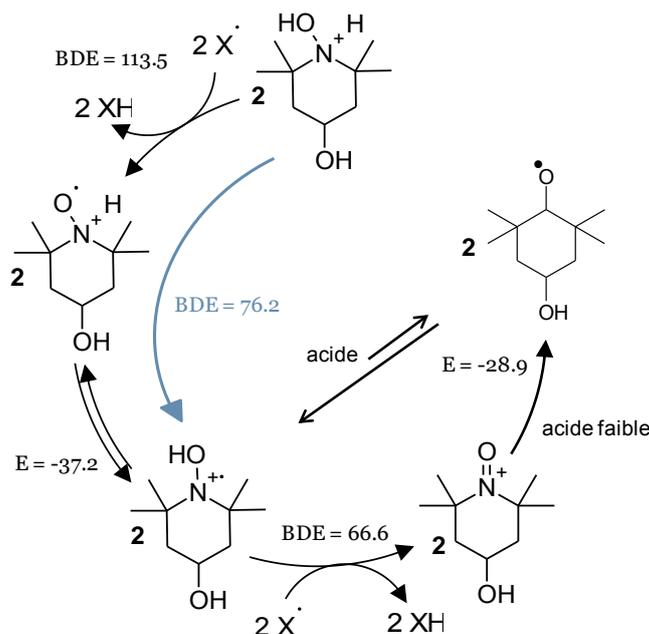


Figure 214: Proposition de mécanisme du Tinogard Q.

II.4.4.3. Synergie correspondante au mélange α -tocophérol/Tinogard Q.

Le Tinogard Q **78** semble être un antioxydant très efficace sur l'autoxydation des aldéhydes, tout comme l' α -tocophérol **1**. Ce sel d'hydroxylamine est un antioxydant secondaire, utilisé pour ces propriétés « quencher » d'espèces excitées, il est donc fort probable qu'il se retrouve en mélange avec l' α -tocophérol dans les fragrances. Nous avons donc évalué l'efficacité de ce mélange lors de l'oxydation du décanal à 80 °C sous 400 kPa (Figure suivante).

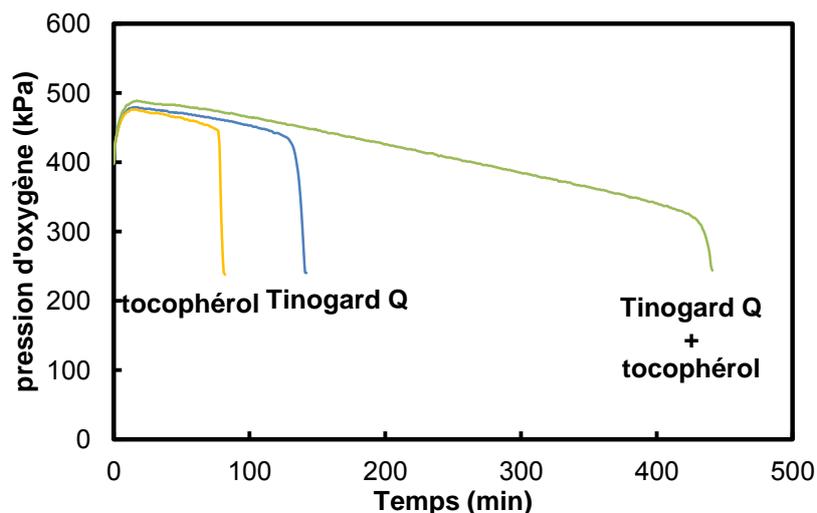


Figure 215: Evolution de la pression lors de l'autoxydation du décanal (2 M) à 80 °C sous 400 kPa en présence de 0,2 mM de tocophérol ou 0,08 mM de Tinogard Q seul ou en mélange.

La figure précédente met clairement en évidence la synergie entre ces deux antioxydants. La période d'induction correspond à environ 3 fois celle induite par l' α -tocophérol **1** (270 minutes) plus celle induite par le Tinogard Q **78** (141 min). Par conséquent, contrairement au mélange l' α -tocophérol/radical TEMPO qui présente un effet antagoniste, l' α -tocophérol n'interagit pas avec les espèces du Tinogard Q. Par conséquent, il ne semble pas que le radical TEMPO **76** soit impliqué ou suffisamment stable dans le milieu pour permettre à l' α -tocophérol de réagir avec lui et la voie b du mécanisme proposé en Figure 214 semble peu probable.

II.4.5. Conclusions

Les **acides organiques** tels que l'acide citrique, autorisé et utilisé en parfumerie pour baisser l'acidité du milieu, permet de **prolonger l'activité antioxydante** de la plupart des antioxydants classiques lors de l'autoxydation de fragrances. Cette synergie a été étudiée autrefois lors de l'autoxydation des lipides et est vérifiée dans le cadre de cette thèse, lors de l'autoxydation des aldéhydes. Cette synergie se généralise à la plupart des **di- ou tri-acides** comportant un **groupement hydroxy-, cétonique ou une insaturation en position α** . Bien que cette synergie soit souvent attribuée à l'effet complexant de ces acides, l'ajout d'un complexant (l'EDTA) ne modifie pas l'efficacité des antioxydants, ce qui nous a conduit à exclure cette hypothèse. La régénération des quinones par les acides organiques semble également peu probable car l'ajout de benzoquinone au milieu ne modifie pas le pouvoir antioxydant du mélange phénol-acide citrique. Ce mécanisme est donc toujours à l'étude et il semble que les mécanismes jusqu'à lors avancés ne soient pas pertinents.

Le **Tinogard Q**, un sel d'hydroxylamine et d'acide citrique montre un pouvoir antioxydant très intéressant qui semble également étroitement lié à la synergie avec les acides. Les propriétés du radical TEMPO, forme radicalaire du Tinogard Q, a récemment été étudié pour ces propriétés anti-oxydantes importantes en présence d'acide. La compréhension de ces mécanismes suscite un intérêt croissant car les radicaux nitroxydes cycliques capables de réagir avec les radicaux libres permettent d'altérer de nombreux métabolismes. Ces interactions peuvent être exploitées pour un usage thérapeutique ou de recherche, incluant la protection contre les radiations ionisantes, en tant que sonde pour l'imagerie par résonance magnétique, en tant que traitement de cancers et de contrôle de l'hypertension et du poids...³¹² Bien que le mécanisme d'action des radicaux nitroxydes, des hydroxylamines et sels d'hydroxylamine-acide organique en milieu apolaire ou polaire protique ne soit pas encore bien compris, cette famille d'antioxydants semble très prometteuse.

Conclusions du chapitre 2

Les objectifs de cette seconde partie étaient de comprendre les mécanismes d'action des synergies d'antioxydants. Pour cela, nous avons mis en œuvre diverses tests et méthodes, chacun d'eux apportant différentes informations.

Nous avons tout d'abord eu recours au test au dpph^\bullet pour comprendre les synergies dans un système simple, impliquant uniquement des réactions de transfert d'hydrogène, et dont les cinétiques de réactions élémentaires sont connues. L'étude détaillée de la réactivité de l' α -tocophérol et du BHT, seuls ou en mélange, avec le radical dpph^\bullet nous ont permis de mettre en avant la **complexité** de ces mécanismes et des cinétiques qui les décrivent. En effet, dans ces milieux, plusieurs réactions de transfert d'hydrogène sont en **compétition** les unes avec les autres. Cette approche nous a permis d'élucider le **mécanisme d'action** de cette synergie qui consiste principalement en un transfert d'hydrogène du co-antioxydant vers le radical phénoxyde de l'antioxydant, et de déduire les **conditions nécessaires** pour observer un tel phénomène de synergie.

Le screening de l'efficacité co-antioxydante de 14 phénols sur l' α -tocophérol a mis en évidence l'importance de la **structure chimique** du co-antioxydant, de la valeur de **BDE** et de la **concentration** relative de chaque espèce. L'étude de ces phénomènes de synergie élargi à d'autres antioxydants tel que le TBHQ, nous ont montré que la réactivité du **radical phénoxyde** de l'antioxydant est un paramètre extrêmement important et qu'il n'est pas aisé de régénérer l'intégralité des antioxydants phénoliques, surtout quand il s'agit de dérivés de l'hydroquinone. De manière générale, les **phénols avec les BDE les plus faibles** comme le BHT et le BHA sont les meilleurs co-antioxydants.

L'étude des synergies, appliquée à une **autoxydation d'aldéhyde**, est plus complexe car les mécanismes d'inhibition des radicaux sont différents du fait de la réactivité importante de ces radicaux acyl-peroxydes. Le temps de vie des radicaux phénoxydes est souvent réduit, rendant la réaction de régénération plus difficile. Certaines conditions favorables à l'apparition des phénomènes de synergie lors du test au dpph^\bullet , telles qu'une augmentation des concentrations se sont avérées conduire à des **effets antagonistes**. En effet, lors de l'autoxydation des fragrances, les antioxydants phénoliques peuvent jouer un rôle **pro-oxydant** dans certains cas et causer un dérèglement dans le mécanisme d'action de la synergie.

Des mélanges particuliers d'antioxydants classiques, se sont différenciés par leurs activités inattendues. Par exemple, le mélange **α -tocophérol/TBHQ** semble être **extrêmement antioxydant** alors que le mélange **α -tocophérol/BHA** peut s'avérer être **moins efficace** que les deux antioxydants isolés, ce qui est contraire à l'effet escompté. Cette étude nous a montré qu'il est nécessaire de trouver un **bon équilibre entre la réactivité** de l'antioxydant et du co-antioxydant mais également entre les **concentrations** de ces différents phénols pour maximiser l'efficacité de ces mélanges.

La plupart des **phénols de la parfumerie**, peu réactifs en tant qu'antioxydant, sont capables de jouer le rôle de **co-antioxydant** si leur concentration est suffisamment élevée. Leur **concentration élevée** au sein des matières premières ou huiles sont tout à fait propice à la mise en place des phénomènes de régénération. Le **gallate de propyle**, quant à lui, n'est

pas recommandé pour la protection des aldéhydes car il est inefficace seul et il détériore l'activité des antioxydants les plus efficaces tels que l' α -tocophérol et le TBHQ. En effet, ce phénol s'oxyde dans le milieu et joue alors un rôle **pro-oxydant** important qui s'oppose à l'activité antioxydante des autres phénols.

Par ailleurs, nous avons également pu constater par l'intermédiaire du test au dpph^\bullet et du suivi des antioxydants en présence d'un initiateur radicalaire, que la **polarité** du solvant influence également les phénomènes de synergie, y compris pour les antioxydants classiques peu acides comme l' α -tocophérol. Dans le cas particulier de cet antioxydant, le radical tocophéryle transfère rapidement un **électron** aux radicaux présents dans le milieu pour former l'ion tocopherloxylium très stable en solution. Cette réaction très rapide dans les milieux polaires ne permet plus à aucun co-antioxydant phénolique de régénérer l' α -tocophérol. Ces modifications de réaction s'accompagnent de l'apparition de nouveaux produits d'oxydation. Par conséquent, les réactions de synergie entre les phénols et l' α -tocophérol semblent **peu probables** dans des conditions de **parfumerie fine** où le parfum est dilué à près de 80 % dans un mélange éthanol/eau 85/15.

Enfin, **l'acide citrique**, généralement utilisé en cosmétique pour ses propriétés complexantes ou en parfumerie fine pour ajuster le pH, mélangé à la plupart des antioxydants phénoliques conduit à une **augmentation de l'efficacité** antioxydante. Bien que cette synergie ait été découverte il y a près de 100 ans, son mécanisme reste encore mal compris. Les différents essais réalisés lors de l'autoxydation des aldéhydes ont mis en évidence la **complexité** des modes d'action de ces deux types d'antioxydants. L'étude de cette synergie nous a permis de découvrir que les dérivés du catéchol tels que les poly-phénols naturels ou la gallate de propyle possèdent un pouvoir antioxydant élevé en présence de cet additif. L'effet **pro-oxydant** de ces composés **disparaît au profit de propriétés anti-oxydantes** très intéressantes.

L'étude de l'acide citrique nous a conduits à la **découverte** des propriétés antioxydantes, complètement inattendues, d'un sel d'hydroxylamine et d'acide citrique : le **Tinogard Q**. Ce sel, habituellement recommandé pour la désactivation des espèces excitées sous l'action de la lumière, est un antioxydant des plus efficaces sur l'autoxydation des aldéhydes.

Partie expérimentale du Chapitre 2

- **Suivi des phénomènes de synergies par le test dpph[•].**

Les solutions de dpph[•] sont préparées dans le solvant de l'étude (toluène, méthanol...) à une concentration approximative de $4,0 \times 10^{-3}$ M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20 °C sous argon. Les solutions de phénols tocophérol/co-antioxydant, quel que soit le ratio, sont préparées de la même façon avec une concentration du même ordre de grandeur ($4,0 \times 10^{-3}$ M). Des volumes variant de 10 à 20 μ L de ces solutions sont ajoutés à 80 μ L de la solution en dpph[•] dans un volume total de solvant initial de 2,8 mL. L'absorbance du dpph[•] ($1,2 \times 10^{-4}$ M) est suivie à 515 nm jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint, c'est-à-dire jusqu'au moment où l'absorbance n'évolue plus. Le changement d'absorbance s'effectue à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 50 à raison de 10 points par seconde sous agitation. La courbe d'additivité est obtenue en soustrayant la variation d'absorbance induite par la présence du co-antioxydant seul à celle du tocophérol seul.

- **Détermination de la stœchiométrie de réaction de transfert d'hydrogène par le test dpph[•] des mélanges tocophérol-BHT**

Les solutions de dpph[•] sont préparées dans le *m*-xylène à une concentration approximative de 4×10^{-3} M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20 °C sous argon. Les solutions des mélanges tocophérol/BHT en différent rapport molaire concentrées à 4×10^{-3} M sont préparées dans le *m*-xylène et des volumes variant de 10 à 20 μ L de ces solutions sont ajoutés à 80 μ L de la solution en dpph[•]. Le volume total est de 2,8 mL. Le changement d'absorbance est suivi à 515 nm à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 50 à raison de 10 points par seconde. L'absorbance finale est relevée lorsque celle-ci ne varie plus pendant plus de 30 minutes. L'absorbance finale permet de déterminer le nombre stoechiométrique.

Les essais sont réalisés avec les conditions suivantes : dpph[•] ($3,4 \times 10^{-7}$ mole soit $1,2 \times 10^{-4}$ M), tocophérol ($4,5 \times 10^{-8}$ mole soit $1,6 \times 10^{-5}$ M), BHT ($4,5-9,0 \times 10^{-8}$ mole soit $1,6-3,2 \times 10^{-5}$ M) (mélange 1 : 1 et 1 : 2), et tocophérol ($2,2 \times 10^{-8}$ mole soit $0,8 \times 10^{-5}$ M) et BHT ($9,0 \times 10^{-8}$ mole soit $3,2 \times 10^{-5}$ M) pour le mélange 1:4. $V_{\text{tot}} = 2,8$ mL de toluène.

- **Influence de la concentration en 2,6-diméthylphénol sur la synergie avec l' α -tocophérol.**

La réactivité du mélange α -tocophérol/2,6-diméthylphénol a été suivie dans un rapport molaire 1:10 ($4,5 \times 10^{-8}$ mole, soit $1,6 \times 10^{-5}$ M de **1** et 45×10^{-8} mole, soit 16×10^{-5} M de **9**) par le test dpph[•] ($3,4 \times 10^{-7}$ mole, 2,8 mL, $1,2 \times 10^{-4}$ M) dans le toluène.

- **Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène des mélanges de phénols tocophérol/co-antioxydant par le test dpph[•]**

Les solutions de dpph[•] sont préparées dans le solvant de l'étude (toluène, méthanol...) à une concentration approximative de $2,4 \times 10^{-4}$ M. La solution est passée aux ultrasons jusqu'à ce que tous les cristaux soient dissouts dans la solution. Les solutions sont conservées à 20 °C sous argon. Dans cette partie, nous avons eu recours à des cinétiques de second ordre et les réactifs sont introduits en quantité stœchiométrique. Des solutions en phénols (tocophérol/co-antioxydant 1 :1) concentrées à $2,4 \times 10^{-4}$ M sont préparées. La détermination de la constante de vitesse de réaction de transfert d'hydrogène du phénol au radical dpph[•] s'effectue à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Cary 60 en utilisant un système d'injection dit de stopped-flow (Applied photophysics RX 2000 Rapid Kinetics/ UV-Vis Detector, Cary 60). Les deux solutions sont insérées dans deux seringues et le système de stopped-flow les mélange très rapidement à l'intérieur de la cuve en quartz, reliée à ce système. Le spectromètre UV-Visible (Cary 60) permet de mesurer l'absorbance du radical à 515 nm à raison de 600 pts /min. Les constantes de vitesse sont la moyenne d'au minimum trois valeurs obtenues pour chaque phénol en exploitant les valeurs d'absorbance en fonction du temps selon l'équation suivante et en ne considérant que la partie linéaire.

$$\frac{1}{(A-A_f)} - \frac{1}{A_0} = \frac{kt}{\epsilon} \quad (\text{II.37})$$



Figure 216: Photographies du spectromètre UV-Visible Cary 60 et du système stopped-flow.

- **Suivi des concentrations en antioxydants lors de leur oxydation amorcée par un initiateur radicalaire : le peroxyde de lauroyle**

La consommation de l' α -tocophérol **1** (10^{-4} M) et des différents co-antioxydants seuls (10^{-4} M) puis en mélange (α -tocophérol 10^{-4} M et co-antioxydant 10^{-4} M) sont suivis par HPLC en présence de 10^{-2} M de peroxyde de lauroyle, sous une atmosphère d'oxygène, dans l'octane sous agitation dans des tubes scellés (V= 12 mL) plongés dans un bain thermostaté à 65 °C. Toutes les 10 minutes, 1 mL de la solution est diluée dans 9 mL de méthanol, immédiatement plongée dans un bain de glace.

- **Suivi des concentrations en antioxydants lors de l'oxydation du décanal à 80 °C**

La disparition d' α -tocophérol (4×10^{-4} M) en présence ou non de 4×10^{-4} M de BHT est suivie lorsqu'il est en présence de 5 mL de décanal (2M) dans l'octane dans une bouteille fermée par un bouchon en téflon (125 mL) saturée en oxygène à 80 °C. Toutes les 10-30 minutes, 0,1 mL de la solution est diluée dans 1 mL de méthanol, immédiatement plongée dans un bain de glace.



Figure 217: Oxydation de 5 mL du décanal 2M à 80 °C en présence de 0,04 mM d' α -tocophérol et/ou 0,04 mM de BHT dans une bouteille de 125 mL saturée en oxygène.

- **Méthode HPLC utilisée pour le suivi de la consommation du mélange α -tocophérol/BHT**

Le mélange α -tocophérol/BHT est suivi par HPLC (Shimadzu, HPLC LC 20AT). La colonne est une colonne de type apolaire C_{18} de 25 cm de longueur et un diamètre de 4,6 mm. Le volume d'injection est de 10 μ L. La phase mobile est constituée d'un mélange méthanol-eau à 80-20 pendant 25 min puis le mélange est modifié à 97-3 méthanol-eau pendant 20 min puis de nouveau à 80-20 pendant 10 min. et le débit est de 1mL/min. Les produits sont détectés à 212 et 260 nm.

- **Oxydation du décanal au PetroOxy en présence des mélanges de phénols**

2 mL de decanal ajouté à 3 mL de solvant (octane) sont introduits dans la cellule (25 mL) du PetroOxy à température ambiante. A ce mélange, des concentrations en antioxydants variables sont ajoutés seuls ou en mélanges. Les solutions en antioxydants sont préparées dans l'acétate d'éthyle, solvant inerte à l'oxydation et dont l'effet sur la cinétique d'oxydation ou d'inhibition est nul. Les concentrations sont de l'ordre de 10^{-2} M et les volumes ajoutés sont les plus faibles possibles. La cellule est ensuite fermée et la solution est chauffée à 80 °C sous une atmosphère d'oxygène pur (400 kPa) conduisant ainsi à l'oxydation du décanal. La pression est suivie jusqu'à ce que 50 % de la pression maximale mesurée après le chauffage soit atteinte.

- **Oxydation du décanal dans la cellule d'oxydation développée au laboratoire.**

Le mélange décanal (2 mL) - octane (3 mL) est introduit dans le Bicol avec ou sans antioxydant. Le Bicol est serti puis vissé au joint torique relié au capteur de pression Keller. Une aiguille est insérée dans le septum et l'arrivée d'oxygène est ouverte pour purger le système pendant 1min 30 à un débit de 20 mL/min. L'aiguille est retirée et la pression en sortie de bouteille d'oxygène est réglée de manière à obtenir une atmosphère dans le Bicol. Une fois, la pression de consigne atteinte, l'arrivée d'oxygène est fermée et le Bicol est plongé jusqu'au niveau du joint torique dans un bain thermostaté réglé auparavant à la température de consigne. La pression est suivie au cours du temps par le capteur et le logiciel Keller.

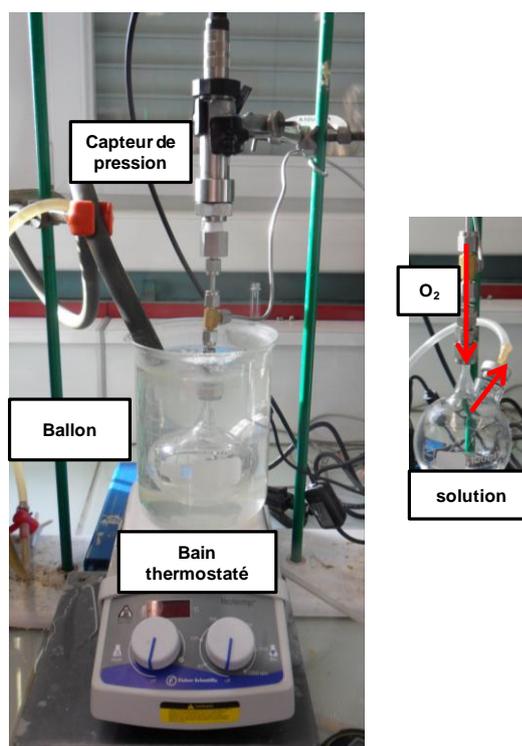


Figure 218: Montage de la cellule d'oxydation et Purge de la cellule avant de commencer l'oxydation.

- **Oxydation de l' α -tocophérol et du BHT seuls ou en mélange, mise au point pour détecter les produits d'oxydation de ces phénols**

Les phénols (le BHT et l' α -tocophérol) sont introduits à 0,02 M dans 10 mL d'acétonitrile saturé en oxygène ($V = 50$ mL) en présence de 1% de peroxyde de benzoyle (0,4 M) et ont été chauffés à dans une étude à 60 °C pendant 1 jour. Les produits issus du BHT ont été détectés et identifiés par GC/MS et ceux de l' α -tocophérol par HPLC.

- **Méthode analytique de détection des produits de l' α -tocophérol**

Les produits du tocophérol sont détectés par HPLC (Hewlett Packard, série 1100). La colonne est une colonne apolaire Zorbax eclipse XDB-C₁₈ de 25 cm de longueur et un

diamètre de 3,0 mm. La colonne est thermostatée à 30 °C. Le volume d'injection est de 1 µL. La phase mobile est constituée d'un mélange méthanol-eau à 95/5 et le débit est de 1 mL/min. Les produits sont détectés à 212 et 260 nm.

- **Méthode analytique de détection des produits du BHT**

Les produits du BHT sont suivis en GC-MS (Agilent et Hewlette Packard 5973). Les produits d'oxydation sont identifiés à l'aide d'un détecteur simple quadropole. Les composés sont séparés sur une colonne de 60 m (Agilent capillary J&W) de diamètre interne 0,53 mm et de 0,15 µm d'épaisseur. Le gaz vecteur (Helium ultra-pur) est injecté à un débit de 112,8 mL/min. L'injecteur (mode splitless), la ligne de transfert et la source d'ions sont maintenues à 280, 250 and 230 °C respectivement. Le spectromètre de masse, servant de détecteur, est utilisé en mode Impact Electronique (EI) avec un voltage de 70 eV. La colonne est maintenue à 45 °C pendant 1 min et programmée à 10 °C min⁻¹ jusqu'à 100 °C puis à 5 °C min⁻¹ jusqu'à 300 °C et maintenue à cette température pendant 20 min.

- **Purification des substrats**

Le décanal, fourni par la société IFF, ainsi que les solvants utilisée pour le test dpph[•] sont distillés sous vide avant toute utilisation.

- **Oxydation du décanal au PetroOxy en présence des mélanges phénols-acides**

2 mL de decanal ajouté à 3 mL de solvant (octane) sont introduits dans la cellule (25 mL) du PetroOxy ou dans la cellule en téflon (2mL) à température ambiante. A ce mélange, des concentrations en antioxydants ou acides variables sont ajoutés (présolubilisés dans l'acétate d'éthyle). La cellule est ensuite fermée et la solution est chauffée à 80 °C sous une atmosphère d'oxygène pur (400 kPa) conduisant ainsi à l'oxydation du décanal. La pression est suivie jusqu'à ce que 50 % de la pression maximale mesurée après le chauffage soit atteinte.

- **Suivi de la concentration en α -tocophérol en présence d'acide citrique lors de l'oxydation du décanal à 80 °C.**

La consommation de l' α -tocophérol (0,08 mM) seul ou en mélange avec l'acide citrique (0,08 mM), est suivie lors de l'autoxydation de 5 mL décanal 2M dilué dans l'octane dans une bouteille fermée par un bouchon en téflon de 125 mL saturé en oxygène à 80 °C. Un prélèvement de 100 µL est effectué toutes les 25 minutes et dilué dans 1 mL de méthanol. L' α -tocophérol **1** est suivi par HPLC.

- **Synthèse des mono-esters de l'acide malique**

L'estérification a été effectuée à partir de 3g d'acide malique en présence de 1 eq. d'héxanol (V = 2,8 mL) et 100 µL d'acide sulfurique à 80°C pendant 4h. Nous avons choisi l'héxanol pour faciliter la séparation des deux mono-esters par flash-chromatographie (Ether

de pétrole/ acétate d'éthyle 80/20). Les deux mono-esters ont été caractérisés par ^1H RMN et ^{13}C RMN.

- **Spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C des monoesters de l'acide malique**

Les mesures ont été réalisées sur un spectromètre Brüker AC 200 (200, 13MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les abréviations se rapportent à la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), s (sextuplet), m (multiplet) Dd (doublet de doublet).

Résultats :

- **Détermination de la stœchiométrie de réaction de transfert d'hydrogène par le test dpph^\bullet des mélanges tocophérol-BHT**

Tableau 57: Détermination du nombre stœchiométrique des mélanges tocophérol-BHT dans le m-xylène par le test dpph^\bullet , en fonction du pourcentage de tocophérol dans le mélange.

% toco	$A_{0, \text{dpph}}$	$A_{f, \text{dpph}}$	$n_{0, \text{toco}}$ (mol)	$n_{0, \text{phenol}}$ (mol)	Δn_{dpph} (mol)	σ_{toco}	$\sigma_{\text{phénol}}$
100	1,35	0,99	$0,45 \times 10^{-7}$	$0,45 \times 10^{-7}$	$0,9 \times 10^{-7}$	2,0	2,0
50	1,35	0,59	$0,45 \times 10^{-7}$	$0,90 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-7}$	4,2	2,1
33	1,35	0,24	$0,45 \times 10^{-7}$	$1,35 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$	6,2	2,1
20	1,35	0,48	$0,22 \times 10^{-7}$	$1,10 \times 10^{-7}$	$2,2 \times 10^{-7}$	10	2,0
0	1,35	1,03	$0,00 \times 10^{-7}$	$0,45 \times 10^{-7}$	$0,8 \times 10^{-7}$	0	1,8

- **Détermination de la constante de vitesse de transfert d'hydrogène des mélanges de phénols tocophérol/co-antioxydant**

Tableau 58: Détermination des constantes de vitesse des mélanges tocophérol-co-antioxydant dans le m-xylène par le test dpph^\bullet .

Co-antioxydant	$[\text{dpph}^\bullet]$ (M)	$[\text{ArOH}]$ (M)	k_{app}	k ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
aucun	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,05464 0,05703 0,05509	656
BHT, 2	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,1169 0,1196 0,1132	1376
BHA, 5	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,1300 0,1330 0,1259	1530
2,4-diméthylphénol, 11	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,06001 0,05837 0,05982	701
eugénol, 20	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,07868 0,07730 0,07765	919
TBHQ, 48	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,3095 0,3040 0,3054	3615

Partie expérimentale du chapitre 2

Tableau 59: Détermination des constantes de vitesse des mélanges tocophérol-co-antioxydant dans le *m*-xylène par le test dpph^{*}.

co-antioxydant	[dpph [*]] (M)	[ArOH] (M)	k_{app}	k (M ⁻¹ .s ⁻¹)
gallate de propyle, 46	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,6170	7207
			0,6062	
			0,6089	
51	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,2148	2485
			0,2102	
			0,2066	
52	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	0,2507	2983
			0,2524	
			0,2551	

• Produits d'oxydation du BHT identifiés par GC-MS

Tableau 60: Ions fragments caractéristiques et temps de rétention des 5 produits majoritaires du BHT formés lors de l'oxydation du BHT (0,02 M) à 60 °C en présence de peroxyde de benzoyle (0,4 M) dans l'acétonitrile.

	37	55	56	57	58
Structure					
tr (min)	30,9	27,8	30,6	37,8	62,9
m/z	218	236	220	235	438

• Produits d'oxydation de l' α -tocophérol identifiés par HPLC

Tableau 61: Temps de rétention des produits majoritaires de l' α -tocophérol formés lors de l'oxydation l' α -tocophérol (0,02 M) à 60 °C en présence de peroxyde de benzoyle (0,4 M).

	1	50	Produit méthanol A	Produit méthanol B	Produit méthanol C
Structure			?	?	?
tr (min)	26,1	16,2	27,7	35,7	37,5

R = C₁₆H₃₃

- Cinétique d'oxydation du tocophérol en présence de peroxyde de benzoyle dans le cyclohexane

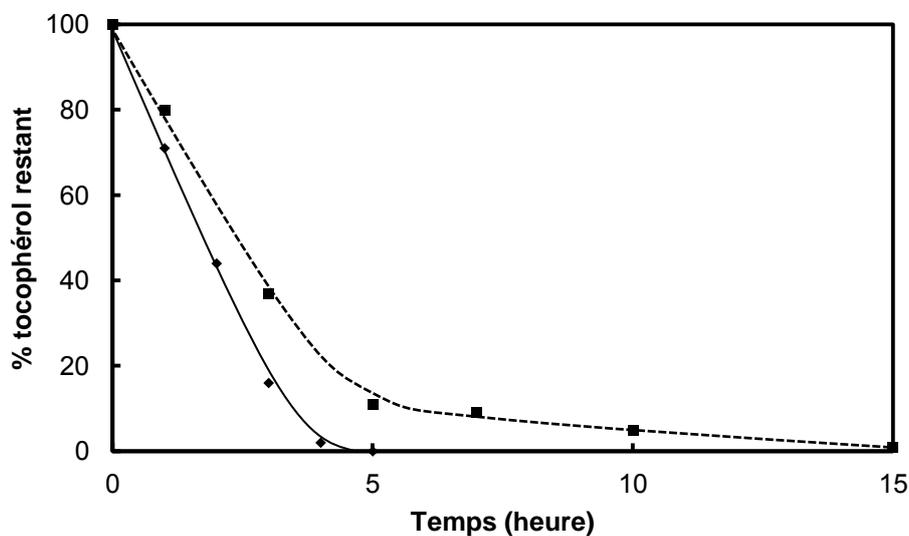


Figure 219 : Consommation du tocophérol seuls ou en mélange dans le cyclohexane en présence de 0,4 M de peroxyde de benzoyle à 40 °C. $[\text{phénol}]_0 = 0,02 \text{ M}$ pour l' α -tocophérol seul, et 0,04 M pour le mélange équimolaire d' α -tocophérol/BHT.

- Cinétique d'oxydation du tocophérol en présence de peroxyde de benzoyle dans le cyclohexane

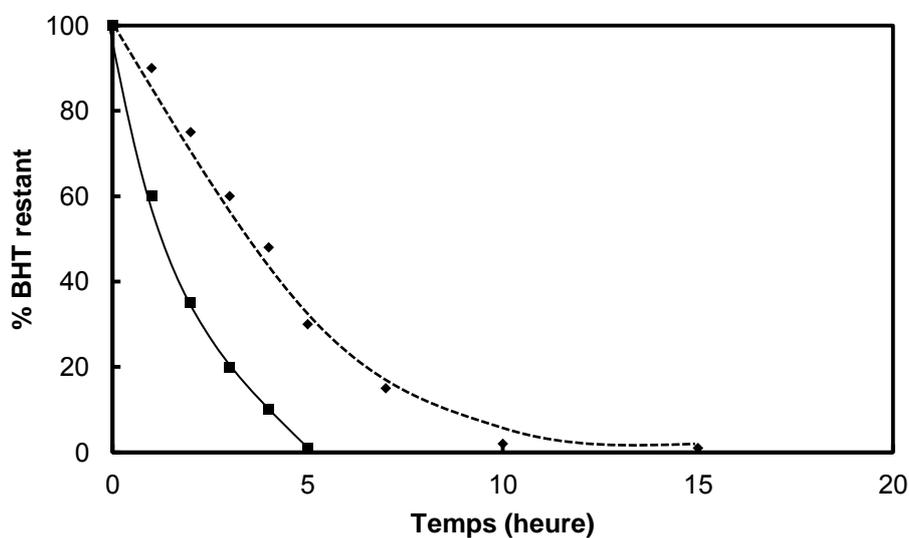


Figure 220: Consommation du BHT seuls ou en mélange dans le cyclohexane en présence de 0,4 M de peroxyde de benzoyle à 40 °C. $[\text{phénol}]_0 = 0,02 \text{ M}$ pour le BHT seul, et 0,04 M pour le mélange équimolaire d' α -tocophérol/BHT.

- Spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C des monoesters de l'acide malique

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 4.51 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 1.75 (quint_a, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.39-1.21 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 4.56 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.64 (quint_a, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.39-1.23 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : 176.3 (C) , 67.1 (CH) , 66.6 (CH_2), 38.6 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.61(CH_3).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : 177.2 (C), 171.8 (C), 67.1 (CH), 65.8 (CH_2), 38.3 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

Conclusions générales

La dégradation oxydante des molécules de la parfumerie au cours du stockage des matières premières et des formulations complètes constitue un problème majeur pour les sociétés productrices de fragrances. Cette dégradation peut en effet occasionner une perte des propriétés olfactives, l'apparition d'odeurs désagréables et le virage des couleurs. Ce phénomène induit en outre, un véritable problème de santé publique car il peut conduire à la formation de substances irritantes ou allergisantes (hydroperoxydes, dérivés chlorés, acides carboxyliques) dangereuses pour le consommateur.^{28, 313} Les sociétés productrices de parfums doivent assurer la stabilité de leurs compositions parfumantes en ajoutant des antioxydants. Il existe une grande diversité d'antioxydants sur le marché car ils doivent être adaptés aux contraintes réglementaires et techniques spécifiques de chaque domaine d'application (parfumerie et cosmétiques, agroalimentaires, pharmacie, matériaux polymères etc ...). Les plus classiques, tels le BHT et le BHA sont synthétiques. Ils sont bon marchés et relativement efficaces, mais sont ou risquent d'être interdits en parfumerie par les futures directives européennes en raison de leur toxicité avérée chez les animaux.²⁰ De nouveaux antioxydants naturels font l'objet de nombreuses publications dans la littérature scientifique mais leur efficacité en application reste à démontrer et leur toxicité cumulative sur le long terme sont souvent mal connues. Dans l'attente de résultats probants sur ces composés prometteurs, les sociétés de parfumerie et de cosmétique recourent à l'antioxydant naturel le plus connu, l' α -tocophérol. Cet antioxydant, très efficace, présente cependant deux inconvénients : il est 20 à 30 fois plus cher que les dérivés synthétiques et donne des produits d'oxydation colorés.

Quelque soit l'antioxydant choisi, il y a tout intérêt à minimiser sa concentration pourvu que l'efficacité soit conservée. Or, les formulateurs de parfums constatent parfois, sans les expliquer, des effets de synergies ou d'antagonismes entre un antioxydant et un autre constituant du mélange (autres antioxydants, filtres solaires, fragrances phénoliques ...). De ce point de vue, la recherche et la maîtrise de synergies capables d'exalter les performances des antioxydants, constituent une voie de recherche originale et potentiellement fructueuse pour aborder le problème de la préservation des parfums. L'utilisation raisonnée de telles synergies présente de multiples avantages en permettant:

- de tirer profit de certains ingrédients déjà présents dans la composition et capables d'entrer en synergie avec l'antioxydant,
- d'exalter les performances de certains antioxydants moins efficaces et moins coûteux que l' α -tocophérol (BHT par exemple) sans augmenter la quantité totale d'antioxydant,
- de minimiser les problèmes de coloration dues à la l' α -tocophéryl quinone générée par oxydation de l' α -tocophérol,
- et surtout d'optimiser le choix de l'antioxydant et de sa concentration en fonction de la nature chimique de la fragrance et des autres additifs déjà présents.

C'est dans ce contexte que la société IFF, l'un des leaders mondiaux de la parfumerie, nous avait confié une étude visant à élucider les mécanismes d'action des antioxydants et en particulier les effets de synergie. Les cibles moléculaires étaient les fragrances aldéhydiques car ces composés constituent la famille de matière première la plus sensible à l'oxydation.

L'objectif pratique était d'établir des règles pour aider le formulateur à mettre au point des solutions de protection durables et sûres de ses compositions parfumées.

Confrontés à la grande diversité des antioxydants disponibles, nous avons focalisé nos recherches sur les antioxydants phénoliques. Ceux-ci inhibent les réactions d'oxydation par l'oxygène en cédant un atome d'hydrogène H[•] aux radicaux propagateurs des chaînes d'autoxydation radicalaire. Pour étudier le mode d'action des antioxydants sous différentes facettes, nous avons adopté une triple approche, théorique (DFT), cinétique (dpph[•]) et globale (inhibition de la consommation d'O₂), schématisée dans la Figure 221.

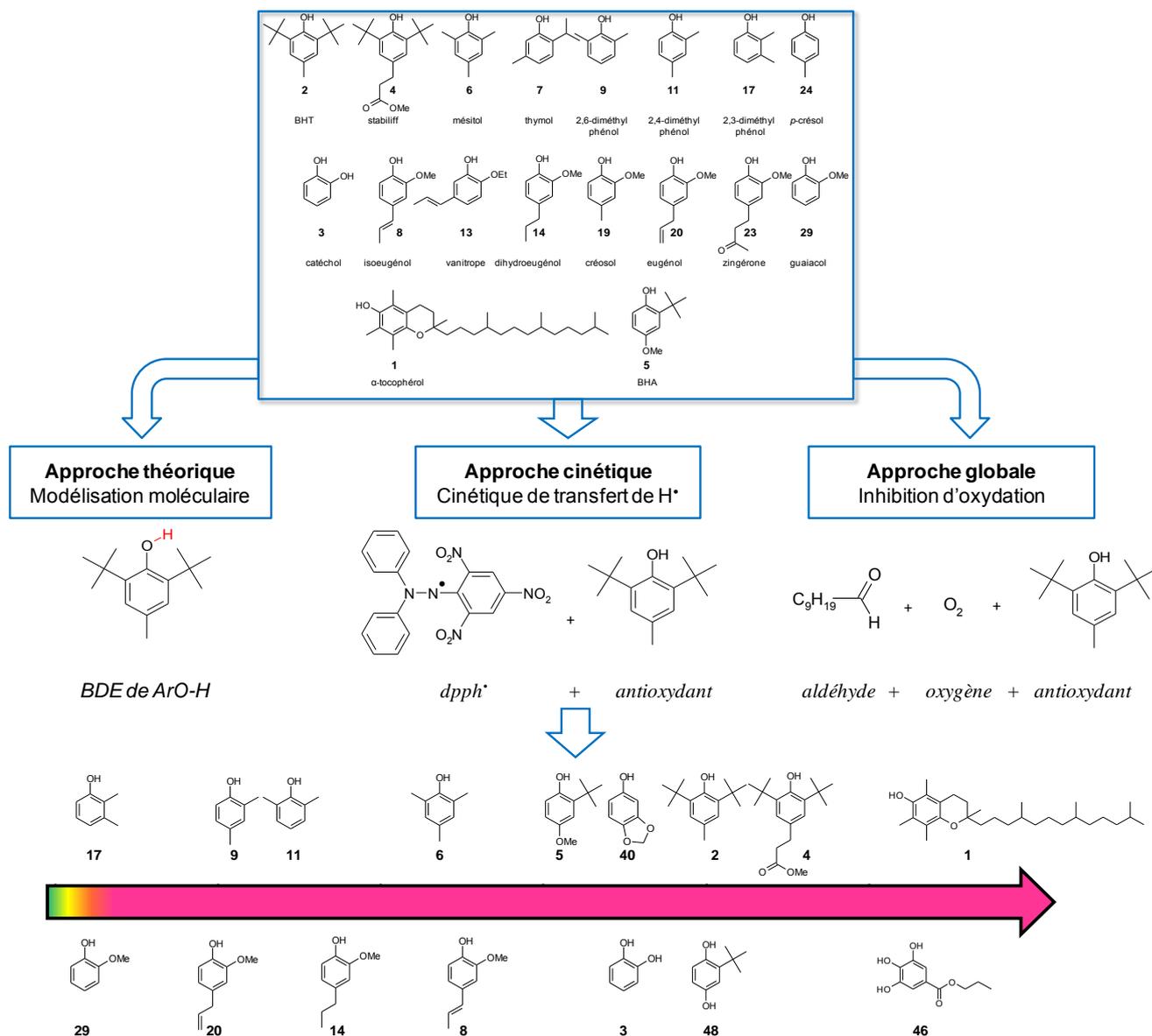


Figure 221: Description schématique des trois approches complémentaires mises en œuvre pour aboutir à une classification des phénols de la parfumerie en fonction de leurs pouvoirs antioxydants. Certains phénols (6, 8, 9, 11, 14, 17, 20, 29) sont employés pour leurs propriétés odoriférantes tandis que les autres (1, 2, 3, 4, 5, 40, 46, 48) jouent le rôle d'antioxydants.

✓ L'approche théorique de modélisation moléculaire consistait à déterminer les énergies de dissociation des liaisons ArO-H des phénols par calcul quantique (DFT) dans

différents environnements. L'objectif de cette partie du travail était de disposer d'un critère de classement de tous les phénols étudiés et de constituer une base de données thermodynamiques nécessaire aux interprétations mécanistiques.

- ✓ Dans l'**approche cinétique**, la réaction clé de transfert d'hydrogène H^\bullet des antioxydants aux radicaux ROO^\bullet et $R(CO)OO^\bullet$ était mimée à l'aide d'un réactif radicalaire modèle, le **dpph $^\bullet$** . Bien que l'atome porteur du radical et l'encombrement stérique du **dpph $^\bullet$** diffèrent des radicaux peroxydes, il est généralement admis que le test **dpph $^\bullet$** possède un bon pouvoir prédictif vis à vis des propriétés antioxydantes des phénols.⁷¹
- ✓ L'**approche globale** visait à évaluer l'efficacité des systèmes antioxydants dans des conditions proches des conditions réelles. Il s'agissait de mesurer la vitesse d'absorption d'oxygène par une fragrance modèle en présence ou non d'antioxydants potentiels. Nous avons choisi comme modèle un aldéhyde linéaire, le **décanal**, parce que son mécanisme d'oxydation est bien connu et que ce composé, très sensible à l'autoxydation, est particulièrement difficile à stabiliser.

Les principaux résultats obtenus sont rappelés ci-dessous chapitre par chapitre.

Le **premier chapitre** était consacré à l'étude des **antioxydants seuls**. Nous avons calculé les énergies de dissociation des liaisons ArO-H (BDE) de plus d'une cinquantaine de phénols placés virtuellement dans le vide, dans l'heptane ou dans l'eau. Puis, nous avons déterminé les constantes de vitesse apparentes de transfert d'hydrogène entre le radical **dpph $^\bullet$** et **18 phénols rencontrés en parfumerie** soit pour leurs propriétés odoriférantes, soit pour les propriétés antioxydantes (Figure 221). Ces constantes de vitesse se sont avérées être bien corrélées avec les valeurs de BDE calculées sauf pour les phénols les plus encombrés qui réagissent moins vite que prévu. Ensuite, nous avons étudié les effets de matrice en mesurant les constantes de vitesse apparentes de 3 phénols (α -tocophérol **1**, isoeugénol **8** et eugénol **20**) d'acidités différentes, dans une large gamme de solvants (toluène, alcools linéaires de C_1 à C_{10} , ...). Nous avons ainsi montré que la valeur du pK_a des phénols et la polarité du milieu avaient une profonde influence sur la vitesse de réaction et sur la nature des mécanismes de transfert d'hydrogène.³⁵ L'étude de la réaction **dpph $^\bullet$** a été approfondie pour quelques phénols (**1**, **2**, **3**, **5**, **8**, **11** et **20**) en analysant les produits d'oxydation et en déterminant la stœchiométrie de la réaction. Les informations ainsi obtenues confirment que les radicaux phénoxy ArO^\bullet formés après la réaction initiale de transfert de H^\bullet évoluent selon leurs structures soit par dismutation ou soit par dimérisation. La mesure du pouvoir inhibiteur de ces 18 phénols, sur la vitesse d'autoxydation du décanal par O_2 , en présence d'autres fragrances (octanol, octanone...), a confirmé l'ordre d'efficacité des antioxydants établi auparavant par les approches cinétique et théorique. Cependant, nous avons observé que les radicaux acylperoxydes $R(CO)OO^\bullet$ issus des aldéhydes, déclenchaient la co-oxydation de matières premières habituellement peu sensibles à l'oxydation. Ces phénomènes sont d'une grande importance en parfumerie car les huiles essentielles et les compositions parfumées

sont toujours constituées d'une multitude de composés dans lesquels ces réactions de co-oxxydation peuvent opérer.

Après nous être intéressés aux phénols de la parfumerie, nous nous sommes attachés à évaluer le pouvoir antioxydant de **10 phénols naturels** et certains de leurs dérivés, qui nous semblaient prometteurs (Figure 222).

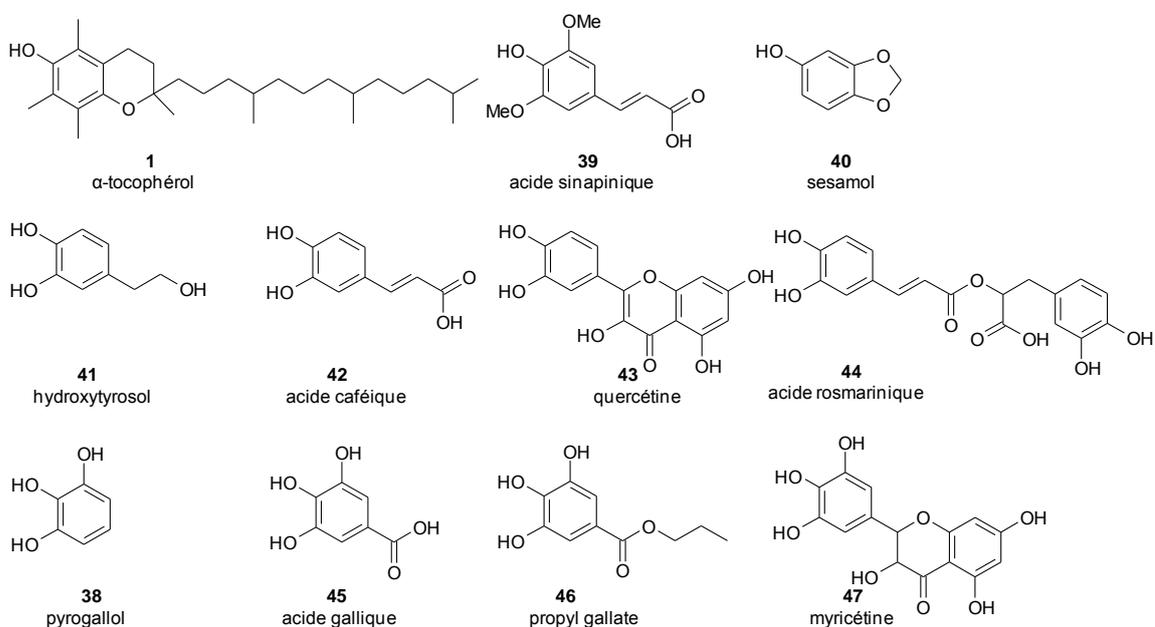


Figure 222: Phénols naturels et dérivés synthétiques étudiés.

Une prédiction de leur réactivité a été effectuée sur la base de leurs structures chimiques et des valeurs de BDE. Les mesures cinétiques avec le dpph^\bullet ont permis de confirmer et de quantifier leurs propriétés antioxydantes mais ont aussi mis en évidence l'apparition de coloration qui constituerait un problème pour une application en parfumerie fine.

Un tri de tous ces phénols a ensuite été effectué en croisant les résultats obtenus par les méthodes DFT et cinétiques. Il a mis en exergue 9 phénols particuliers (4 antioxydants classiques **1**, **2**, **5**, **48**, 2 phénols odorants **11** et **15**, 2 naturels **3** et **40** et 1 ingrédient cosmétique **46**) qui ont fait l'objet d'une étude plus détaillée par l'approche globale d'inhibition de l'autoxydation du décanal (Figure 223).

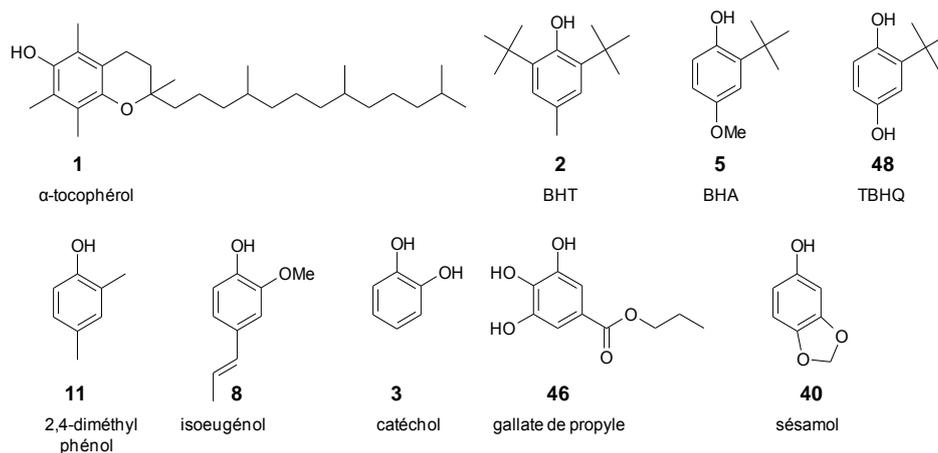


Figure 223: Structure chimique des 9 phénols étudiés plus en détails par l'approche globale en évaluant leur capacité à inhiber l'autoxydation du décanal.

Deux types de comportement ont ainsi été mis en évidence : le premier pour lequel, la vitesse d'oxydation du décanal en présence des phénols est fortement diminuée mais reste inchangée quelle que soit la concentration, on parle alors d'inhibiteur (α -tocophérol **1**, BHA **5**, TBHQ **48** et sésamol **40**) et le deuxième pour lequel, la vitesse d'oxydation dépend de la concentration en phénols : on parle de « ralentisseur » (BHT **2**, 2,4-diméthylphénol **11** et isoeugénol **8**). Cette approche a également fait ressortir des phénomènes parasites modifiant les propriétés antioxydantes attendues pour ces molécules. Par exemple, le gallate de propyle ou le catéchol s'oxydent en présence d'oxygène, conduisant à la formation de radicaux (hydroxyle ou hydroperoxyde) capables d'initier à leur tour de nouveaux processus d'oxydation, ce qui est contradictoire avec les propriétés recherchées. La mise en œuvre de ces trois approches complémentaires est donc indispensable pour appréhender les phénomènes complexes à l'origine du pouvoir antioxydant d'un composé phénolique donné.

Enfin, nous nous sommes essayés à l'exercice du **design et de la synthèse de nouveaux antioxydants**. Nos ambitions se sont limitées à la modification de structure de phénols existants par greffage, en *ortho* du phénol, d'un groupement propényle dont nous pensions qu'il devait être favorable à l'amélioration des propriétés antioxydantes d'après les calculs DFT (Figure 224). L'approche cinétique est en accord avec ces prévisions alors que l'approche globale souligne une nouvelle fois la complexité de ces processus de protection. En effet, si le greffage de substituants appropriés augmente effectivement la cinétique de réaction de transfert d'hydrogène, il perturbe voire inhibe certaines réactions de couplage entre radicaux phénoliques qui conduisent à des produits d'oxydation eux-mêmes antioxydants. Le nombre moyen de radicaux H^\bullet que peut fournir chaque molécule d'antioxydant s'en trouve alors réduit. Le développement de nouveaux antioxydants présentant une réactivité élevée et capable de piéger plusieurs radicaux H^\bullet est un exercice difficile qui nécessite une connaissance intime des mécanismes mis en jeu.

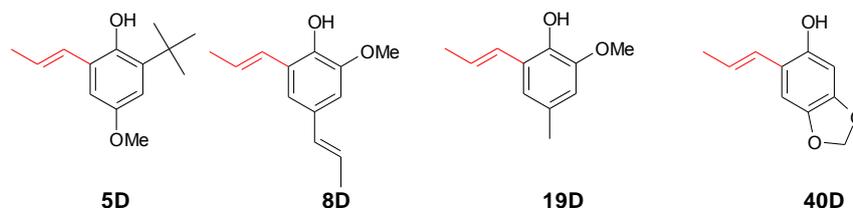


Figure 224: Structure chimique des *o*-propényl-phénols synthétisés et étudiés pour leurs propriétés antioxydantes.

Le **second chapitre** de ce mémoire est consacré aux mécanismes complexes à l'origine des **synergies** entre antioxydants. Nous avons commencé par étudier les cinétiques de réaction du dpph^\bullet avec deux antioxydants classiques l' α -tocophérol **1** et le BHT **2** seuls ou en mélange, afin d'identifier les conditions nécessaires pour observer un phénomène de synergie. Nous avons ensuite abordé d'autres couples α -tocophérol/co-antioxydants phénoliques et avons montré que les énergies de dissociation des liaisons ArO-H et les concentrations relatives entre l'antioxydant primaire et les co-antioxydants sont les paramètres clés gouvernant les synergies. Des mécanismes d'interactions ont été proposés et discutés en fonction de la structure moléculaire des co-antioxydants. Deux familles de diphénols: les *ortho*- et *para*-hydroxyquinones ont montré des propriétés co-antioxydantes bien plus importantes que celles des monophénols et des *mé*ta-di-hydroxybenzènes. Ceci résulte de la faible énergie de liaison de l'hydrogène phénolique du radical semi-quinonique qui transfère probablement très facilement aux radicaux dpph^\bullet ou ROO^\bullet un second H^\bullet pour donner une *ortho*- ou une *para*-benzoquinone. L'influence des principaux paramètres thermodynamiques et cinétiques sur les synergies entre deux antioxydants a été résumée dans la figure 225.

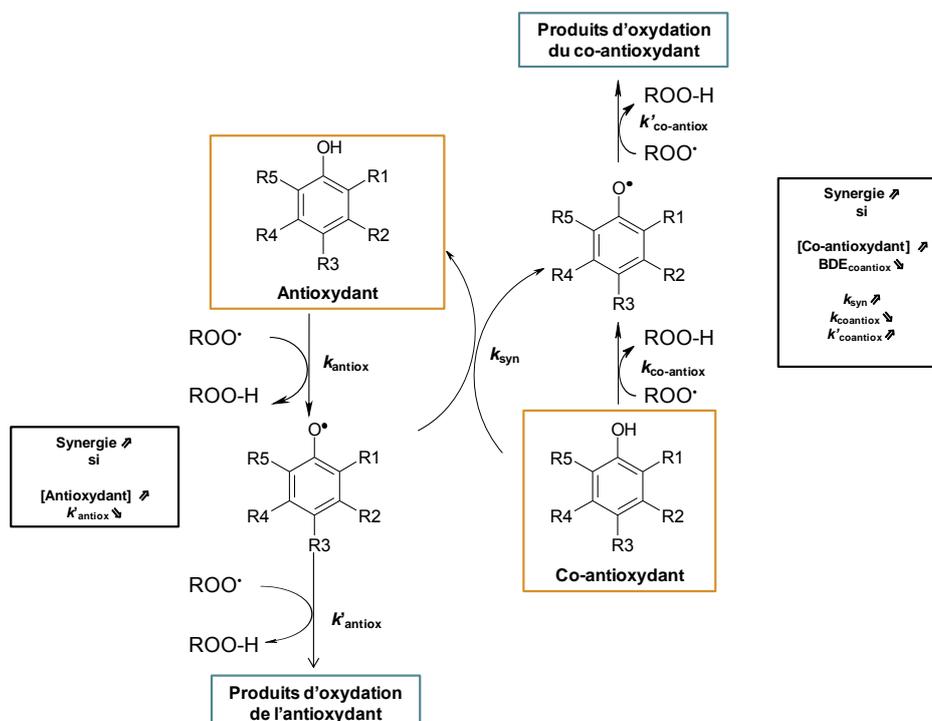


Figure 225: Schéma réactionnel des interactions synergiques antioxydants/co-antioxydants et influence des constantes cinétiques, des concentrations et des valeurs de BDE sur l'ampleur des phénomènes de synergies.

L'étude des mêmes synergies par l'approche globale a permis de repérer des effets antagonistes de certains mélanges d'antioxydants que l'approche cinétique n'avait pas révélé. Le Tableau 62 récapitule ces différentes observations.

Tableau 62: Récapitulatif des effets d'interactions entre antioxydants observés lors de l'oxydation du décanal.

antioxydant coantioxydant	α -tocophérol	BHA	TBHQ	BHT	gallate de propyle
BHA	additif voire antagoniste ^a	-	-	-	-
TBHQ	synergique	synergique	-	-	-
BHT	synergique	additif voire antagoniste ^a	additif voire synergique ^a	-	-
Gallate de propyle	antagoniste	additif	antagoniste	additif	-
Phénols de la parfumerie	synergique	synergique	additif voire synergique ^a	synergique	additif

a : interactions variables selon les concentrations antioxydants et co-antioxydants présents dans le milieu.

Une étude de l'effet de solvant sur les synergies a montré, une nouvelle fois, que les mécanismes d'action des antioxydants sont complexes et qu'ils ne peuvent pas être transposés d'une matrice à une autre. Ainsi, la synergie α -tocophérol/BHT clairement établie dans une matrice apolaire aprotique, disparaît lorsque la polarité du milieu augmente car de nouvelles espèces transitoires entrent en jeu et les mécanismes et cinétiques sont bouleversés. En conséquence, l'exploitation de ces synergies en parfumerie fine doit se faire avec beaucoup de prudence et une compréhension approfondie de la réactivité des phénols dans ces milieux.

Enfin, une étude a été menée sur les synergies entre antioxydants classiques **1, 2, 5 et 48** et acides organiques α -hydroxylés tels que l'acide citrique. Il en ressort que certains additifs améliorent notablement la stabilité des fragrances alors que les propriétés fonctionnelles revendiquées par les fournisseurs ne le mentionnent pas. La poursuite de nos investigations dans la compréhension de cette synergie nous a amenés à aborder les propriétés antioxydantes d'un ingrédient plus original, le **Tinogard Q**, dont le pouvoir antioxydant était inconnu jusqu'à lors. Cet antioxydant s'est révélé très efficace pour la protection des aldéhydes. L'association de certains additifs judicieusement sélectionnés peut donc permettre d'obtenir des fragrances très stables dans le temps.

A l'issue de ces travaux, quelques règles d'utilisation des antioxydants ainsi que des recommandations ont été édictées pour guider le formulateur (Tableau 63).

Tableau 63: Guide d'utilisation des antioxydants et recommandations pour la préservation des phénols de la parfumerie.

Milieu	Matières premières / huiles essentielles peu polaires	Matières premières / huiles essentielles peu polaires mais capables d'établir des interactions hydrogènes	Milieux polaires : parfumerie fine, détergence
Mécanisme de transfert d'hydrogène	HAT $ArO-H + ROO^* \rightarrow ArO^* + ROO-H$	HAT $ArO-H + ROO^* \rightarrow ArO^* + ROO-H$	HAT/SPLET $ArO-H + ROO^* \rightarrow ArO^* + ROO-H$ $ArO^* + ROO^* \rightarrow ArO^* + ROO^*$
Paramètres clés	BDE de l'hydrogène phénolique	<ul style="list-style-type: none"> BDE de l'hydrogène Caractère accepteur d'hydrogène de la matrice 	<ul style="list-style-type: none"> BDE de l'hydrogène phénolique pK_a du phénol Constante diélectrique du milieu
Recommandations quant au choix de l'antioxydant	<ul style="list-style-type: none"> α-tocophérol (0,1 mM) pour les matières très sensibles à l'oxydation comme les aldéhydes BHT (0,3 mM) pour les matières d'oxydabilité intermédiaire (terpènes et autres) 	Selon l'oxydabilité utiliser l'α-tocophérol ou le BHT	Selon l'oxydabilité utiliser l'α-tocophérol ou le BHT
Synergies exploitables	<ul style="list-style-type: none"> Pour les matières très sensibles à l'oxydation (aldéhydes), utiliser le mélange α-tocophérol /TBHQ En présence de phénols possédant des BDE faibles à concentration > 1 mM, les antioxydants classiques sont régénérés Ajouter une faible concentration d'acide citrique (0,05 mM) 	•Mêmes synergies que le cas précédent	<p>L'α-tocophérol est difficilement régénéré par les phénols de la parfumerie</p> <p>Le BHA ou le BHT quant à eux peuvent être régénérés</p> <p>Ajouter une faible concentration d'acide citrique (0,05 mM)</p>
Précautions concernant les phénols utilisés	Les phénols dérivés du catéchol ou du pyrogallol peuvent s'oxyder en présence d'oxygène	<p>Mêmes précautions que le cas précédent</p> <p>Les phénols naturels ou le gallate de propyle sont très sensibles au caractère accepteur d'hydrogène de la matrice</p>	<p>Même précaution que le cas précédent</p> <p>Les phénols acides de la parfumerie (isoeugénol, eugénol, vanilline) deviennent sensibles à la présence de radicaux à pH > 7 et peuvent former des produits colorés</p>
Précautions concernant les mélanges de phénols	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas mélanger de BHA et d'α-tocophérol à forte concentration (> 0,4 mM) Eviter les mélanges avec les mélanges gallate de propyle/ α-tocophérol ou alors ajouter impérativement de l'acide citrique 	Mêmes précautions que le cas précédent	Même précaution que le cas précédent
Remarques	•A concentration élevée, les phénols de la parfumerie tels que le mésoitol, les diméthylphénols peuvent jouer le rôle d'antioxydant et co-antioxydant	Mêmes remarques que le cas précédent	Maitriser le pH de la solution

Ce travail a montré l'extrême complexité des mécanismes d'action des antioxydants seuls ou en association. Dans le temps limité d'une thèse, il ne nous a pas été possible d'élucider complètement les mécanismes d'action des antioxydants phénoliques sur l'oxydation des fragrances aldéhydiques. Il reste donc désormais à vérifier si les phénomènes de synergie démontrés dans des matrices simples fonctionnent encore dans des matrices complexes (émulsions, solutions aqueuses gels). Au-delà des effets de matrices, un autre défi à relever est celui de pouvoir prédire la capacité de stabilisation des parfums dans une émulsion sachant que les matières premières, antioxydants et additifs se répartissent dans les différentes phases. Cette thèse est une contribution à la compréhension des synergies et bien qu'il demeure encore de nombreuses questions ouvertes, elle devrait permettre aux formulateurs de trouver de nouvelles voies de stabilisation de leurs compositions parfumées en tenant compte de l'oxydabilité des molécules et de la polarité et du pH de la matrice.

Références bibliographiques

1. Bodiou, L., *Parfums et odeurs dans l'antiquité*. **2008**: Presses universitaires Rennes.
2. Tyldesley, J., *Les femmes dans l'ancienne égypte*, ed. E.d. Rocher. **1998**, Monaco.
3. Guérer, A.I., *Le parfum: des origines à nos jours*. **2005**: Odile Jacob Français.
4. Al-Hassael, M.M., *Parfums, cosmétiques, Mode et Luxe: de l'antiquité à nos jours*. **2012**: L'Harmattan.
5. Leclercq, Q., *Le secteur de la mode : l'envers du décor*, ed. Publibook. **2012**, Paris.
6. Mazzeo, T.J., *The secret of Chanel N°5: the intimate history of the world's most famous perfume*. **2010**: Harper.
7. Groom, N., *The new perfume Handbook*. **1997**: Chapman and Hall.
8. Barel, A.O., *Handbook of cosmetic science and technology*. **2009**: Informa Healthcare.
9. D.F. Williams, W.H.S., *Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry*. **1996**: Springer.
10. Rowe, D., *Chemistry and Technology of Flavours and Fragrances*. **2006**: wiley-Blackwell.
11. Evgeny T. Denisov, I.B.A.e., *Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology*. **2005**, Boca Raton: Taylor & Francis Group.
12. Angelo, A.J.S., *Lipid Oxidation in Food*. **1992**: American Chemical Society.
13. Dupeux, M., *Science des Matériaux*. **2013**: Dunod.
14. Pöschl, U., et al., *Development and Intercomparison of Condensed Isoprene Oxidation Mechanisms for Global Atmospheric Modeling*. *J. Atm. Chem.*, **2000**. 37(1), 29-52.
15. Xavier, F., M. Florence, and K. Audrey, *Conservateurs pour cosmétiques Généralités et conservateurs antimicrobiens*. *Techniques de l'ingénieur Élaboration des formulations*, **2012**.
16. Valgimigli, L. and D.A. Pratt. *Antioxidants in chemistry and biology*. 2012: John Wiley & Sons Ltd.
17. J. Cillard, P.C., *Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations oléagineux*, *Corps gras, Lipides*, **2006**. 13(1), 24-29.
18. Saito, M., H. Sakagami, and S. Fujisawa, *Cytotoxicity and apoptosis induction by butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT)*. *Anticancer Res.*, **2003**. 23 , 4693-4701.
19. Takahashi, O. and K. Hiraga, *Dose-response study of hemorrhagic death by dietary butylated hydroxytoluene (BHT) in male rats*. *Toxicol. Applied. Pharm.*, **1978**. 43(2), 399-406.

20. Lanigan, R.S. and T.A. Yamarik, *Final report on the safety assessment of BHT*. Int. J. Toxicol., **2002**. 21 , 19-94.
21. Alison K. Bauer, L.D.D.-N., Kathryn Keil, Kelli Koski, Alvin M. Malkinson, *BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (BHT) INDUCTION OF PULMONARY INFLAMMATION: A Role in Tumor Promotion*. Experimental Lung Research, **2001**. 27(3), 197-216.
22. Lucarini, M. and G.F. Peduli. *Overview of antioxidant activity of vitamin E*. **2007**, CABI Publishing.
23. Lhiaubet-Vallet, V., et al., *Filter-filter interactions. Photostabilization, triplet quenching and reactivity with singlet oxygen*. Photochem. Photobiol. Sci., **2010**. 9 , 552-558.
24. L'Oreal, *Produits solaires: de la cosmétique à la santé publique*. **2005**.
25. Aspee, A., C. Aliaga, and J.C. Scaiano, *Transient enol isomers of dibenzoylmethane and avobenzone as efficient hydrogen donors toward a nitroxide pre-fluorescent probe*. Photochem. Photobiol., **2007**. 83 , 481-485.
26. Bicas, J.L., A.P. Dionisio, and G.M. Pastore, *Bio-oxidation of Terpenes: An Approach for the Flavor Industry*. Chem. Rev., **2009**. 109 , 4518-4531.
27. Blumann, A. and O. Zeitschel, *Auto-oxidation of limonene*. Ber. Dtsch. Chem. Ges., **1914**. 47 , 2623-8.
28. Marteau, C., et al., *Oxidative degradation of fragrant aldehydes. Autoxidation by molecular oxygen*. Tetrahedron, **2013**. 69(10), 2268-2275.
29. Dupont, R., *The products of autoxidation of several terpenes*. Ind. Chim. Belge, **1940**. 11 , 3-13.
30. Marine, S.S. and J. Clemons, *Determination of limonene oxidation products using SPME and GC-MS*. J Chromatogr Sci, **2003**. 41, 31-5.
31. Matura, M., et al., *Patch testing with oxidized R-(+)-limonene and its hydroperoxide fraction*. Contact Dermatitis, **2003**. 49 , 15-21.
32. McGraw, G.W., et al., *Thermal Degradation of Terpenes: Camphene, Δ^3 -Carene, Limonene, and α -Terpinene*. Environ. Sci. Technol., **1999**. 33 , 4029-4033.
33. Pisarenko, L.M., et al., *A kinetic model for limonene oxidation*. Russ. Chem. Bull., **2008**. 57 , 83-89.
34. Lucarini, M. and G.F. Pedulli, *Free radical intermediates in the inhibition of the autoxidation reaction*. Chem. Soc. Rev., **2010**. 39(6), 2106-2119.

35. Marteau, C., et al., *Dual role of phenols as fragrances and antioxidants: mechanism, kinetics and drastic solvent effect*. Flavour Fragr. J., **2012**, 28, 30-38.
36. Branen, A., *Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1975**. 52(2), 59-63.
37. Noguchi, N., et al., *2,3-Dihydro-5-hydroxy-2,2-dipentyl-4,6-di-tert-butylbenzofuran: design and evaluation as a novel radical-scavenging antioxidant against lipid peroxidation*. Arch Biochem Biophys, **1997**. 342, 236-43.
38. Takahashi, O. and K. Hiraga, *The relationship between hemorrhage induced by butylated hydroxytoluene and its antioxidant properties or structural characteristics*. Toxicol. and Applied Pharmacol., **1978**. 46(3), 811-814.
39. Takahashi, O., Y. Sakamoto, and K. Hiraga, *Lung hemorrhagic toxicity of butylated hydroxyanisole in the rat*. Toxicology Letters, **1985**. 27(1-3), 15-25.
40. Cancer, I.A.f.R.o., *Evaluation of cancirogenic Risks to Humans*. **1986**, Lyon. p. 123 & 161.
41. Quideau, S., et al., *Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed., **2011**. 50(3), 586-621.
42. Antolovich, M., et al., *Methods for testing antioxidant activity*. Analyst (Cambridge, U. K.), **2002**. 127 , 183-198.
43. McDonald, S., et al., *Phenolic content and antioxidant activity of olive extracts*. Food Chem., **2001**. 73 , 73-84.
44. Bowry, V.W. and R. Stocker, *Tocopherol-mediated peroxidation. The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein*. J. Am. Chem. Soc., **1993**. 115 , 6029-44.
45. Chacon, J.N., et al., *Photo- and thermal-oxidation studies on methyl and phenyl linoleate: anti-oxidant behaviour and rates of reaction*. Chem. Phys. Lipids, **2000**. 107 , 107-120.
46. Dziedzic, S.Z. and B.J.F. Hudson, *Phosphatidylethanolamine as a synergist for primary antioxidants in edible oils*. JAOCS, J. Am. Oil Chem. Soc., **1984**. 61 , 1042-5.
47. Marinova, E.M. and N.W. Yanishlieva, *Antioxidative activity of phenolic acids on triacylglycerols and fatty acid methyl esters from olive oil*. Food Chem., **1996**. 56 , 139-145.
48. Schwarz, K., et al., *Investigation of plant extracts for the protection of processed foods against lipid oxidation. Comparison of antioxidant assays based on radical scavenging, lipid oxidation and analysis of the principal antioxidant compounds*. Eur. Food Res. Technol., **2001**. 212 , 319-328.
49. Huang, D., B. Ou, and R.L. Prior, *The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays*. J. agric. food chem., **2005**. 53(6), 1841-1856.

50. Burton, G.W. and K.U. Ingold, *Autoxidation of biological molecules. I. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro*. J. Am. Chem. Soc., **1981**. 103 , 6472-7.
51. Howard, J.A. and K.U. Ingold, *Inhibited autoxidation of styrene. IV. Solvent effects*. Can. J. Chem., **1964**. 42 , 1044-56.
52. Amorati, R., et al., *Electronic and Hydrogen Bonding Effects on the Chain-Breaking Activity of Sulfur-Containing Phenolic Antioxidants*. J. Org. Chem., **2006**. 71, 6325-6332.
53. Howard, J.A. and K.U. Ingold, *Absolute rate constants for hydrocarbon autoxidation. I. Styrene*. Can. J. Chem., **1965**. 43 , 2729-36.
54. Pryor, W.A., T. Strickland, and D.F. Church, *Comparison of the efficiencies of several natural and synthetic antioxidants in aqueous SDS [sodium dodecyl sulfate] micelle solutions*. J. Am. Chem. Soc., **1988**. 110 , 2224-9.
55. Pryor, W.A., et al., *A rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants*. J. Org. Chem., **1993**. 58 , 3521-32.
56. Kleinveld, H.A., et al., *Improved measurement of low-density-lipoprotein susceptibility to copper-induced oxidation: application of a short procedure for isolating low-density lipoprotein*. Clin Chem, **1992**. 38 , 2066-72.
57. Petersen, D.R. and J.A. Doorn, *Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets*. Free Radical Biol. Med., **2004**. 37 , 937-945.
58. Frankel, E.N. and A.S. Meyer, *The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants*. J. Sci. Food Agric., **2000**. 80 , 1925-1941.
59. Meyer, A.S., et al., *Inhibition of Human Low-Density Lipoprotein Oxidation in Relation to Composition of Phenolic Antioxidants in Grapes (Vitis vinifera)*. J. Agric. Food Chem., **1997**. 45 , 1638-1643.
60. Jessup, W., R.T. Dean, and J.M. Gebicki, [29] *Iodometric determination of hydroperoxides in lipids and proteins*, in *Methods in Enzymology*, P. Lester, Editor. **1994**, Academic Press. p. 289-303.
61. van, d.V.F.R., et al., *The determination of peroxide value by Fourier transform infrared spectroscopy*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1994**. 71 , 921-6.
62. Holley, A.E. and K.H. Cheeseman, *Measuring free radical reactions in vivo*. Br. Med. Bull., **1993**. 49 , 494-505.
63. Milic, B.L., S.M. Djilas, and J.M. Canadanovic-Brunet, *Antioxidative activity of phenolic compounds on the metal-ion breakdown of lipid peroxidation system*. Food Chem., **1998**. 61 , 443-447.

64. Sharma, M.K. and G.R. Buettner, *Interaction of vitamin C and vitamin E during free radical stress in plasma: an ESR study*. Free Radical Biol. Med., **1993**. 14 , 649-53.
65. Coxon, J.M. and E. Patsalides, *Photolysis of di-tert-butyl nitroxide*. Aust. J. Chem., **1982**. 35 , 509-15.
66. Simic, M.G. *Kinetic and mechanistic studies of peroxy, vitamin E and antioxidant free radicals by pulse radiolysis*. **1980**, Plenum.
67. Vicente, M.L., et al., *Use of EPR and ENDOR spectroscopy in conjunction with the spin trapping technique to study the high-temperature oxidative degradation of fatty acid methyl esters*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1998** , 449-454.
68. Rosen, G.M., E.J. Rauckman, and E. Finkelstein. *Spin trapping of radical species involved in the propagation of lipid peroxidation*. **1980**, Plenum.
69. Brigati, G., et al., *Determination of the Substituent Effect on the O-H Bond Dissociation Enthalpies of Phenolic Antioxidants by the EPR Radical Equilibration Technique*. J. Org. Chem., **2002**. 67, 4828-4832.
70. Lucarini, M., et al., *Bond Dissociation Energies of O-H Bonds in Substituted Phenols from Equilibration Studies*. J. Org. Chem., **1996**. 61(26), 9259-9263.
71. Foti, M.C., et al., *Reaction of Phenols with the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Radical. Kinetics and DFT Calculations Applied To Determine ArO-H Bond Dissociation Enthalpies and Reaction Mechanism*. J. Org. Chem., **2008**. 73, 9270-9282.
72. Litwinienko, G. and K.U. Ingold, *Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstractions. I. The Reactions of Phenols with 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (dpph•) in Alcohols*. J. Org. Chem., **2003**. 68(9), 3433-3438.
73. Litwinienko, G. and K.U. Ingold, *Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals*. Acc. Chem. Res., **2007**. 40, 222-230.
74. Gardes-Albert, M., et al., *Reactive oxygen species. How oxygen may become toxic?* Actual. Chim., **2003** , 91-96.
75. Scott, G., *Antioxidants*. Bull. Chem. Soc. Jpn., **1988**. 61, 165-70.
76. Halliwell, B., et al., *The characterization of antioxidants*. Food Chem. Toxicol., **1995**. 33, 601-17.
77. Noguchi, N. and E. Niki, *Phenolic antioxidants: A rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis*. Free Radical Biol. Med., **2000**. 28, 1538-1546.
78. Zhang, H.-Y., Y.-M. Sun, and X.-L. Wang, *Substituent effects on O-H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of catechols: a DFT study and its implications in the rational design of phenolic antioxidants and elucidation of*

- structure - activity relationships for flavonoid antioxidants*. Chem.--Eur. J., **2003**. 9, 502-508.
79. van, A.S.A., L.M. Koymans, and A. Bast, *Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity*. Free Radic Biol Med, **1993**. 15, 311-28.
80. Zhang, H.-Y., *On the O-H bond dissociation enthalpy of catechol*. New J. Chem., **2003**. 27, 453-454.
81. Zhang, H.-Y., *Theoretical methods used in elucidating activity differences of phenolic antioxidants*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1999**. 76, 745-748.
82. Zhang, H.-Y., *Selection of theoretical parameter characterizing scavenging activity of antioxidants on free radicals*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1998**. 75, 1705-1709.
83. Zhang, H.Y., N. Ge, and Z.Y. Zhang, *Theoretical elucidation of activity differences of five phenolic antioxidants*. Zhongguo Yao Li Xue Bao, **1999**. 20, 363-6.
84. Zhang, H.-Y. and D.-Z. Chen, *Theoretical elucidation on activity differences of ten flavonoid antioxidants*. Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Xuebao, **2000**. 32, 317-321.
85. Zhang, H.-Y., N. Ge, and Z.-Y. Zhang, *Theoretical elucidation of activity differences of five phenolic antioxidants*. Zhongguo Yaoli Xuebao, **1999**. 20, 363-366.
86. Wright, J.S., et al., *Theoretical Calculation of Substituent Effects on the O-H Bond Strength of Phenolic Antioxidants Related to Vitamin E*. J. Am. Chem. Soc., **1997**. 119(18), 4245-4252.
87. Wright, J.S., E.R. Johnson, and G.A. DiLabio, *Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants*. J. Am. Chem. Soc., **2001**. 123(6), 1173-1183.
88. Pratt, D.A., et al., *5-Pyrimidinols: Novel Chain-Breaking Antioxidants More Effective than Phenols*. J. Am. Chem. Soc., **2001**. 123, 4625-4626.
89. Bowry, V.W. and K.U. Ingold, *The Unexpected Role of Vitamin E (α -Tocopherol) in the Peroxidation of Human Low-Density Lipoprotein*. Acc. Chem. Res., **1999**. 32, 27-34.
90. Watanabe, A., et al., *Stability and reactivity of aryloxy radicals derived from a novel antioxidant BO-653 and related compounds. Effects of substituent and side chain in solution and membranes*. J. Am. Chem. Soc., **2000**. 122, 5438-5442.
91. Gotoh, N., et al., *Inhibition of oxidation of low density lipoprotein by vitamin E and related compounds*. Free Radical Res., **1996**. 24, 123-134.
92. Noguchi, N., et al., *Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein by a novel antioxidant, BO-653, prepared by theoretical design*. Arch. Biochem. Biophys., **1997**. 347, 141-147.

93. Anouar, E., et al., *New aspects of the antioxidant properties of phenolic acids: a combined theoretical and experimental approach*. Phys. Chem. Chem. Phys., **2009**. 11, 7659-7668.
94. Bakalbassis, E.G., A.T. Lithoxidou, and A.P. Vafiadis, *Theoretical Calculation of Accurate Absolute and Relative Gas- and Liquid-Phase O-H Bond Dissociation Enthalpies of 2-Mono- and 2,6-Disubstituted Phenols, Using DFT/B3LYP*. J. Phys. Chem. A, **2003**. 107, 8594-8606.
95. Bosque, R. and J. Sales, *A QSPR Study of O-H Bond Dissociation Energy in Phenols*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., **2003**. 43, 637-642.
96. Brinck, T., M. Haeberlein, and M. Jonsson, *A Computational Analysis of Substituent Effects on the O-H Bond Dissociation Energy in Phenols: Polar Versus Radical Effects*. J. Am. Chem. Soc., **1997**. 119, 4239-4244.
97. DiLabio, G.A., D.A. Pratt, and J.S. Wright, *Theoretical calculation of gas-phase ionization potentials for mono- and polysubstituted benzenes*. Chem. Phys. Lett., **1999**. 311, 215-220.
98. Klein, E. and V. Lukes, *Study of gas-phase O-H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of substituted phenols - Applicability of ab initio and DFT/B3LYP methods*. Chem. Phys., **2006**. 330, 515-525.
99. Klein, E., V. Lukes, and M. Ilcin, *DFT/B3LYP study of tocopherols and chromans antioxidant action energetics*. Chem. Phys., **2007**. 336, 51-57.
100. Korth, H.-G., H.M.I. de, and P. Mulder, *A DFT Study on Intramolecular Hydrogen Bonding in 2-Substituted Phenols: Conformations, Enthalpies, and Correlation with Solute Parameters*. J. Phys. Chem. A, **2002**. 106, 8779-8789.
101. Leopoldini, M., et al., *Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism*. J. Phys. Chem. A, **2004**. 108, 4916-4922.
102. Sun, Y.-M., et al., *Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study*. Org. Lett., **2002**. 4, 2909-2911.
103. Wright, J.S., et al., *Theoretical Calculation of Substituent Effects on the O-H Bond Strength of Phenolic Antioxidants Related to Vitamin E*. J. Am. Chem. Soc., **1997**. 119, 4245-4252.
104. Zhang, H.-Y., Y.-M. Sun, and D.-Z. Chen, *O-H bond dissociation energies of phenolic compounds are determined by field/inductive effect or resonance effect? A DFT study and its implication*. Quant. Struct.-Act. Relat., **2001**. 20, 148-152.
105. White, I.R., C.R. Lovell, and E. Cronin, *Antioxidants in cosmetics*. Contact Dermatitis, **1984**. 11(5), 265-267.

106. Amorati, R., et al., *A Quantitative Approach to the Recycling of α -Tocopherol by Coantioxidants*. *J. Org. Chem.*, **2002**. 67, 9295-9303.
107. Lucarini, M., et al., *Hydrogen-Bonding Effects on the Properties of Phenoxyl Radicals. An EPR, Kinetic, and Computational Study*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**. 125(27), 8318-8329.
108. Lucarini, M., et al., *Bond Dissociation Energies of O-H Bonds in Substituted Phenols from Equilibration Studies*. *J. Org. Chem.*, **1996**. 61, 9259-9263.
109. Amorati, R., et al., *Hydrogen-Atom Transfer Reactions from ortho-Alkoxy-Substituted Phenols: An Experimental Approach*. *Chem.--Eur. J.*, **2009**. 15, 4402-4410
110. Guerra, M., R. Amorati, and G.F. Pedulli, *Water Effect on the O-H Dissociation Enthalpy of Para-Substituted Phenols: a DFT Study*. *J. Org. Chem.*, **2004**. 69, 5460-5467.
111. Nazarpour, E., M. Zahedi, and E. Klein, *Density Functional Theory (B3LYP) Study of Substituent Effects on O-H Bond Dissociation Enthalpies of trans-Resveratrol Derivatives and the Role of Intramolecular Hydrogen Bonds*. *J. Org. Chem.*, **2012**. 77(22), 10093-10104.
112. Leopoldini, M., et al., *Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism*. *J. Phys. Chem. A*, **2004**. 108(22), 4916-4922.
113. Mohajeri, A. and S.S. Asemi, *Theoretical investigation on antioxidant activity of vitamins and phenolic acids for designing a novel antioxidant*. *J. Mol. Struct.*, **2009**. 930(1-3), 15-20.
114. Litwinienko, G. and K.U. Ingold, *Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstraction. 3. Novel Kinetics in Sequential Proton Loss Electron Transfer Chemistry*. *J. Org. Chem.*, **2005**. 70(22), 8982-8990.
115. Litwinienko, G. and K.U. Ingold, *Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstraction. 2. Resolution of the Curcumin Antioxidant Controversy. The Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer*. *J. Org. Chem.*, **2004**. 69(18), 5888-5896.
116. Gross, K.C. and P.G. Seybold, *Substituent effects on the physical properties and pKa of phenol*. *Int. J. Quantum Chem.*, **2001**. 85, 569-579.
117. Svobodová Vařeková, R., et al., *Predicting pKa Values of Substituted Phenols from Atomic Charges: Comparison of Different Quantum Mechanical Methods and Charge Distribution Schemes*. *J. Chem. Inf. Mod.*, **2011**. 51(8), 1795-1806.
118. Mulder, P., et al., *Critical Re-evaluation of the O-H Bond Dissociation Enthalpy in Phenol*. *J. Phys. Chem. A*, **2005**. 109, 2647-2655.
119. Lucarini, M., G.F. Pedulli, and M. Guerra, *A critical evaluation of the factors determining the effect of intramolecular hydrogen bonding on the O-H bond dissociation enthalpy of catechol and of flavonoid antioxidants*. *Chem.--Eur. J.*, **2004**. 10, 933-939.

120. de Heer, M.I., et al., *Hydrogen Atom Abstraction Kinetics from Intramolecularly Hydrogen Bonded Ubiquinol-0 and Other (Poly)methoxy Phenols*. J Am. Chem. Soc., **2000**. 122(10), 2355-2360.
121. de, H.M.I., H.-G. Korth, and P. Mulder, *Poly Methoxy Phenols in Solution: O-H Bond Dissociation Enthalpies, Structures, and Hydrogen Bonding*. J. Org. Chem., **1999**. 64, 6969-6975.
122. Wijtmans, M., et al., *6-Amino-3-Pyridinols: Towards Diffusion-Controlled Chain-Breaking Antioxidants*. Angew. Chem., **2003**. 115(36), 4506-4509.
123. Mukhopadhyay, A.K., ed. *Antioxidants-Natural and synthetic*. **2011**, Amani International Publishers.
124. Brand-Williams, W., M.E. Cuvelier, and C. Berset, *Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity*. LWT - Food Science and Technology, **1995**. 28(1), 25-30.
125. Mishra, K., H. Ojha, and N.K. Chaudhury, *Estimation of antiradical properties of antioxidants using DPPH[rad] assay: A critical review and results*. Food Chem., **2012**. 130, 1036-1043.
126. Foti, M. and G. Ruberto, *Kinetic solvent effects on phenolic antioxidants determined by spectrophotometric measurements*. J. agric. food chem., **2001**. 49(1), 342-348.
127. Foti, M.C., C. Daquino, and C. Geraci, *Electron-Transfer Reaction of Cinnamic Acids and Their Methyl Esters with the DPPH• Radical in Alcoholic Solutions*. J. Org. Chem., **2004**. 69(7), 2309-2314.
128. Foti, M.C., et al., *Naphthalene Diols: A New Class of Antioxidants Intramolecular Hydrogen Bonding in Catechols, Naphthalene Diols, and Their Aryloxyl Radicals*. J. Org. Chem., **2002**. 67(15), 5190-5196.
129. Valgimigli, L., K.U. Ingold, and J. Luszyk, *Antioxidant Activities of Vitamin E Analogues in Water and a Kamlet-Taft β -Value for Water*. J. Am. Chem. Soc., **1996**. 118(15), 3545-3549.
130. Bondet, V., W. Brand-Williams, and C. Berset, *Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH• free radical method*. Food Sci. Technol. (London), **1997**. 30, 609-615.
131. Goupy, P., et al., *Quantitative kinetic analysis of hydrogen transfer reactions from dietary polyphenols to the DPPH radical*. J. agric. food chem., **2003**. 51(3), 615-622.
132. Lucarini, M., G.F. Pedulli, and M. Cipollone, *Bond Dissociation Enthalpy of α -Tocopherol and Other Phenolic Antioxidants*. J. Org. Chem., **1994**. 59, 5063-70.
133. Hussain, H.H., et al., *Development of Novel Antioxidants: Design, Synthesis, and Reactivity*. J. Org. Chem., **2003**. 68(18), 7023-7032.

134. Cheng, L.-X., et al., *Antioxidant activity of [small alpha]-pyridoin and its derivatives: possible mechanism*. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**. 8(5), 1058-1063.
135. Abraham, M.H., et al., *Hydrogen bonding. Part 7. A scale of solute hydrogen-bond acidity based on log K values for complexation in tetrachloromethane*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 699-711.
136. Abraham, M.H., et al., *Hydrogen bonding. Part 10. A scale of solute hydrogen-bond basicity using log K values for complexation in tetrachloromethane*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 521-9.
137. Musialik, M. and G. Litwinienko, *Scavenging of dpph• Radicals by Vitamin E Is Accelerated by Its Partial Ionization: the Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer*. *Org. Lett.*, **2005**. 7(22), 4951-4954.
138. Snelgrove, D.W., et al., *Kinetic Solvent Effects on Hydrogen-Atom Abstractions: Reliable, Quantitative Predictions via a Single Empirical Equation for*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**. 123, 469-477.
139. Steenken, S. and P. Neta, *One-electron redox potentials of phenols. Hydroxy- and aminophenols and related compounds of biological interest*. *J. Phys. Chem.*, **1982**. 86, 3661-7.
140. ACD/Labs), C.u.A.C.D.A.L.S.V.-.
141. Friaa, O. and D. Brault, *Kinetics of the reaction between the antioxidant Trolox and the free radical DPPH in semi-aqueous solution*. *Org Biomol Chem*, **2006**. 4(12), 2417-2423.
142. Rived, F., M. Rosés, and E. Bosch, *Dissociation constants of neutral and charged acids in methyl alcohol. The acid strength resolution*. *Analytica Chimica Acta*, **1998**. 374(2-3), 309-324.
143. Herman, S.J., *Applications II: Fragrance*, in *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*. **2009**, Blackwell Publishing Ltd. p. 305-329.
144. Hamama, A.A. and W.W. Nawar, *Thermal decomposition of some phenolic antioxidants*. *J. agric. food chem.*, **1991**. 39(6), 1063-1069.
145. Stebbins, R. and F. Sicilio, *Kinetics of disproportionation of the 2,6-di-tert-butyl-4-methyl phenoxy radical*. *Tetrahedron*, **1970**. 26, 291-7.
146. Omura, K., *Electron Transfer between Protonated and Unprotonated Phenoxy Radicals*. *J. Org. Chem.*, **2008**. 73, 858-867.
147. Kadoma, Y., et al., *Comparative study of the alkyl and peroxy radical-scavenging activity of 2-t-Butyl-4-methoxyphenol (BHA) and its dimer, and their theoretical parameters*. *In Vivo*, **2008**. 22, 289-296.
148. Omura, K., *Antioxidant synergism between butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene*. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1995**. 72, 1565-70.

149. Bondet, V., W. Brand-Williams, and C. Berset, *Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH-Free Radical Method*. LWT - Food Sci. Technol., **1997**. 30(6), 609-615.
150. Chen, W.-L., et al., *Reactivity of dpph• in the oxidation of catechol and catechin*. Int. J. Chem. Kin., **2011**. 43(3), 147-153.
151. Fujisawa, S., et al., *Kinetic radical scavenging activity and cytotoxicity of 2-methoxy- and 2-t-butyl-substituted phenols and their dimers*. Anticancer Res., **2004**. 24 , 3019-3026.
152. Fujisawa, S., et al., *Predicting the biological activities of 2-methoxyphenol antioxidants: effects of dimers*. In Vivo, **2007**. 21 , 181-188.
153. Bortolomeazzi, R., et al., *Formation of dehydrodiisoeugenol and dehydrodieugenol from the reaction of isoeugenol and eugenol with DPPH radical and their role in the radical scavenging activity*. Food Chem., **2010**. 118(2), 256-265.
154. Armstrong, D.R., et al., *Oxidative coupling of phenols. Part 9. The role of steric effects in the oxidation of methyl-substituted phenols*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1983**, 581-5.
155. Amorati, R. and L. Valgimigli, *Modulation of the antioxidant activity of phenols by non-covalent interactions*. Org. Biomol. Chem., **2012**. 10(21), 4147-4158.
156. Sajus, L. and d.R.I. Seree. *The liquid phase oxidation of aldehydes*. **1980**: Elsevier.
157. McNesby, J.R. and C.A. Heller, Jr., *Oxidation of liquid aldehydes by molecular oxygen*. Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.), **1954**. 54, 325-46.
158. Lehtinen, C., V. Nevalainen, and G. Brunow, *Experimental and Computational Studies on Substituent Effects in Reactions of Peracid-Aldehyde Adducts*. Tetrahedron, **2000**. 56(47), 9375-9382.
159. Barclay, L.R.C., C.E. Edwards, and M.R. Vinqvist, *Media Effects on Antioxidant Activities of Phenols and Catechols*. J. Am. Chem. Soc., **1999**. 121(26), 6226-6231.
160. Mahadevan, V., *Reactions of fatty aldehydes with fatty alcohols: Formation of acetals, hemiacetals and alk-1-enyl alkyl ethers*. Lipids, **1970**. 5(6), 563-565.
161. Yadav, G.D. and A.A. Pujari, *Kinetics of acetalization of perfumery aldehydes with alkanols over solid acid catalysts*. Can. J. Chem. Eng., **1999**. 77(3), 489-496.
162. Bergh, M., et al., *Contact allergens from surfactants. Atmospheric oxidation of polyoxyethylene alcohols, formation of ethoxylated aldehydes, and their allergenic activity*. J. Pharm. Sci., **1998**. 87(3), 276-282.
163. Salamone, M., I. Giammarioli, and M. Bietti, *Kinetic Solvent Effects on Hydrogen Abstraction Reactions from Carbon by the Cumyloxyl Radical. The Importance of Solvent Hydrogen-Bond Interactions with the Substrate and the Abstracting Radical*. J. Org. Chem., **2011**. 76, 4645-4651.

164. Molerio, J. and R. Ramos, *Cooxidation of cyclohexene with long-chain aldehydes*. Rev. Cienc. Quim., **1982**. 13, 195-201.
165. Maslov, S.A., J.R. Monnier, and G.W. Keulks, *Kinetics and mechanism of the cooxidation of olefins and aldehydes in liquid and gas phase*. Oxid. Commun., **1983**. 3, 61-9.
166. Burton, G.W. and K.U. Ingold, *Vitamin E: application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function*. Acc. Chem. Res., **1986**. 19, 194-201.
167. Heinonen, O.P., et al., *Prostate Cancer and Supplementation With α -Tocopherol and β -Carotene: Incidence and Mortality in a Controlled Trial*. J. Nat. Cancer Inst., **1998**. 90(6), 440-446.
168. Rösen, P., X. Du, and D. Tschöpe, *Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: Prevention by α -tocopherol?* Mol Cell Biochem, **1998**. 188(1-2), 103-111.
169. Tucker, J.M. and D.M. Townsend, *Alpha-tocopherol: roles in prevention and therapy of human disease*. Biomed. Pharm., **2005**. 59(7), 380-387.
170. Burton, G.W., et al., *Autoxidation of biological molecules. 4. Maximizing the antioxidant activity of phenols*. J. Am. Chem. Soc., **1985**. 107, 7053-65.
171. Valgimigli, L., et al., *Does β -Carotene Really Protect Vitamin E from Oxidation?* J. Am. Chem. Soc., **1997**. 119, 8095-8096.
172. McPhail, D.B., et al., *Kinetic and Stoichiometric Assessment of the Antioxidant Activity of Flavonoids by Electron Spin Resonance Spectroscopy*. J. agric. food chem., **2003**. 51(6), 1684-1690.
173. Torres de Pinedo, A., P. Peñalver, and J.C. Morales, *Synthesis and evaluation of new phenolic-based antioxidants: Structure–activity relationship*. Food Chem., **2007**. 103(1), 55-61.
174. Wu, W.-M., et al., *Free radical scavenging and antioxidative activities of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and its related compounds in solution and membranes: A structure–activity insight*. Food Chem., **2007**. 105(1), 107-115.
175. Arteaga, J.F., et al., *Comparison of the simple cyclic voltammetry (CV) and DPPH assays for the determination of antioxidant capacity of active principles*. Molecules, **2012**. 17, 5126-5138.
176. Hotta, H., et al., *Higher radical scavenging activities of polyphenolic antioxidants can be ascribed to chemical reactions following their oxidation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, **2002**. 1572(1), 123-132.
177. Sanchez-Moreno, C., J.A. Larrauri, and F. Saura-Calixto, *A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols*. J. Sci. Food Agric., **1998**. 76 , 270-276.

178. Son, S. and B.A. Lewis, *Free Radical Scavenging and Antioxidative Activity of Caffeic Acid Amide and Ester Analogues: Structure–Activity Relationship*. J. agric. food chem., **2001**. 50(3), 468-472.
179. Suja, K.P., A. Jayalekshmy, and C. Arumugan, *Free Radical Scavenging Behavior of Antioxidant Compounds of Sesame (*Sesamum indicum* L.) in DPPH• System*. J. agric. food chem., **2004**. 52(4), 912-915.
180. Villaño, D., et al., *Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical*. Talanta, **2007**. 71(1), 230-235.
181. Zhu, N., et al., *Identification of reaction products of (-)-epigallocatechin, (-)-epigallocatechin gallate and pyrogallol with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical*. Food Chem., **2001**. 73(3), 345-349.
182. Nenadis, N., et al., *Estimation of Scavenging Activity of Phenolic Compounds Using the ABTS•+ Assay*. J agric. food chem., **2004**. 52(15), 4669-4674.
183. Musialik, M., et al., *Acidity of Hydroxyl Groups: An Overlooked Influence on Antiradical Properties of Flavonoids*. J. Org. Chem., **2009**. 74, 2699-2709.
184. Justino, G. and A. Vieira, *Antioxidant mechanisms of Quercetin and Myricetin in the gas phase and in solution – a comparison and validation of semi-empirical methods*. J. Mol. Mod., **2010**. 16(5), 863-876.
185. Foti, M.C., et al., *Kinetics of the Oxidation of Quercetin by 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (dpph•)*. Org. Lett., **2011**. 13 , 4826-4829.
186. Jover, J., R. Bosque, and J. Sales, *Neural Network Based QSPR Study for Predicting pKa of Phenols in Different Solvents*. QSAR & Combinatorial Science, **2007**. 26(3), 385-397.
187. Beltrán, J.L., et al., *Spectrophotometric, potentiometric and chromatographic pKa values of polyphenolic acids in water and acetonitrile–water media*. Anal. Chim. Acta, **2003**. 484(2), 253-264.
188. Galano, A., J.R. Alvarez-Idaboy, and M. Francisco-Márquez, *Physicochemical Insights on the Free Radical Scavenging Activity of Sesamol: Importance of the Acid/Base Equilibrium*. J. Phys. Chem. B, **2011**. 115(44), 13101-13109.
189. Zhu, X.-Q., C.-H. Wang, and H. Liang, *Scales of Oxidation Potentials, pKa, and BDE of Various Hydroquinones and Catechols in DMSO*. J. Org. Chem., **2010**. 75(21), 7240-7257.
190. Herrero-Martínez, J.M., et al., *Determination of dissociation constants of flavonoids by capillary electrophoresis*. ELECTROPHORESIS, **2005**. 26(10), 1886-1895.

191. Demianová, Z., et al., *Nonaqueous capillary electrophoretic separation of polyphenolic compounds in wine using coated capillaries at high pH in methanol*. ELECTROPHORESIS, **2003**. 24(24), 4264-4271.
192. Denisova, T. and E. Denisov, *Dissociation energies of O-H bonds in natural antioxidants*. Russ. Chem. Bull., **2008**. 57(9), 1858-1866.
193. Ramesova, S., et al., *On the stability of the bioactive flavonoids quercetin and luteolin under oxygen-free conditions*. Anal. Bioanal. Chem., **2012**. 402 , 975-982.
194. Tungjai, M., et al., *Spectrophotometric characterization of behavior and the predominant species of flavonoids in physiological buffer: determination of solubility, lipophilicity and anticancer efficacy*. Open Drug Delivery J., **2008**. 2 , 10-19.
195. Kim, H.s., T.D. Chung, and H. Kim, *Voltammetric determination of the pKa of various acids in polar aprotic solvents using 1,4-benzoquinone*. J. Electroanal. Chem., **2001**. 498(1-2), 209-215.
196. Ji, H.-F. and H.-Y. Zhang, *A CCSD estimation of the O-H bond dissociation enthalpies of pyrogallol*. New J. Chem., **2005**. 29, 535-537.
197. Perron, N.R. and J.L. Brumaghim, *A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding*. Cell biochem. biophys., **2009**. 53(2), 75-100.
198. Lucarini, M., V. Mugnaini, and G.F. Pedulli, *Bond dissociation enthalpies of polyphenols: the importance of cooperative effects*. J. Org. Chem., **2002**. 67(3), 928-931.
199. Cai, R., S. Arntfield, and J. Charlton, *Structural changes of sinapic acid during alkali-induced air oxidation and the development of colored substances*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1999**. 76(6), 757-764.
200. Tikhonov, I., V. Roginsky, and E. Pliss, *The chain-breaking antioxidant activity of phenolic compounds with different numbers of O-H groups as determined during the oxidation of styrene*. Int. J. Chem. Kin., **2009**. 41(2), 92-100.
201. Nenadis, N. and M. Tsimidou, *Observations on the estimation of scavenging activity of phenolic compounds using rapid 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) tests*. J. Am. Oil Chem. Soc., **2002**. 79(12), 1191-1195.
202. Amorati, R., et al., *Solvent and pH Effects on the Antioxidant Activity of Caffeic and Other Phenolic Acids*. J. Agric. Food Chem., **2006**. 54, 2932-2937.
203. Valgimigli, L., et al., *The Unusual Reaction of Semiquinone Radicals with Molecular Oxygen*. J. Org. Chem., **2008**. 73(5), 1830-1841.
204. Srikrishna, A. and G. Satyanarayana, *Total synthesis of (±)-herbertenediol*. Tetrahedron, **2006**. 62(12), 2892-2900.

205. Nguyen Van, T., S. Debenedetti, and N. De Kimpe, *Synthesis of coumarins by ring-closing metathesis using Grubbs' catalyst*. Tetrahedron Lett., **2003**. 44(22), 4199-4201.
206. Fletcher, J.H. and D.S. Tarbell, *Some Derivatives of Creosol*. J. Am. Chem. Soc., **1943**. 65(7), 1431-1432.
207. Lindoy, L.F., G.V. Meehan, and N. Svenstrup, *Mono- and Diformylation of 4-Substituted Phenols: A New Application of the Duff Reaction*. Synthesis, **1998**. 1998(07), 1029-1032.
208. Rosenwald, R.H., Chenicek, J.A., J. Am. Oil Chem. Soc., **1951**. 28.
209. Balts, J., Volbert, F., Fette, Seifen, Anstrichmittel, **1950**. 57, 660.
210. *Food antioxidants: technological, toxicological and health perspectives*, ed. D.L. Madhavi. **1996**.
211. Masuda, T., et al., *Identification of Cytotoxic Dimers in Oxidation Product from Sesamol, a Potent Antioxidant of Sesame Oil*. J. Agric. Food Chem., **2010**. 58 , 10880-10885.
212. Sarkanen, K.V. and A.F.A. Wallis, *Oxidative dimerizations of (E)- and (Z)-isoeugenol (2-methoxy-4-propenylphenol) and (E)- and (Z)-2,6-dimethoxy-4-propenylphenol*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1973** , 1869-78.
213. Shevchenko, S.M., et al., *Stereoselective oxidative combination of alkenylphenols*. Khim. Drev., **1990** , 112-14.
214. Johansson, H., et al., *Long-Lasting Antioxidant Protection: A Regenerable BHA Analogue*. J. Org. Chem., **2010**. 75 , 7535-7541.
215. lundberg, W.O., ed. *autoxidations and antioxidants*. **1961**, John Wiley & sons: new york. 113-169.
216. Dai, F., W.-F. Chen, and B. Zhou, *Antioxidant synergism of green tea polyphenols with α -tocopherol and l-ascorbic acid in SDS micelles*. Biochimie, **2008**. 90(10), 1499-1505.
217. Roberts, W.G. and M.H. Gordon, *Determination of the Total Antioxidant Activity of Fruits and Vegetables by a Liposome Assay*. J. Agric. Food Chem., **2003**. 51, 1486-1493.
218. Laranjinha, J., et al., *Two related phenolic antioxidants with opposite effects on vitamin E content in low density lipoproteins oxidized by ferrylmyoglobin: consumption vs regeneration*. Arch. Biochem. Biophys., **1995**. 323, 373-81.
219. Liao, K.-l. and M.-c. Yin, *Individual and Combined Antioxidant Effects of Seven Phenolic Agents in Human Erythrocyte Membrane Ghosts and Phosphatidylcholine Liposome Systems: Importance of the Partition Coefficient*. J. Agric. Food Chem., **2000**. 48, 2266-2270.

220. Niki, E., et al., *Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C*. J. Biol. Chem., **1984**. 259, 4177-82.
221. Amorati, R., et al., *Modeling the Co-Antioxidant Behavior of Monofunctional Phenols. Applications to Some Relevant Compounds*. J. Org. Chem., **2003**. 68(25), 9654-9658.
222. Becker, E.M., G. Ntouma, and L.H. Skibsted, *Synergism and antagonism between quercetin and other chain-breaking antioxidants in lipid systems of increasing structural organisation*. Food Chem., **2007**. 103(4), 1288-1296.
223. Zhou, B., et al., *Evidence for α -tocopherol regeneration reaction of green tea polyphenols in SDS micelles*. Free Radical Biol. Med., **2005**. 38, 78-84.
224. Kurechi, T., K. Kikugawa, and T. Kato, *Studies on the antioxidants. XIII. Hydrogen donating capability of antioxidants to 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*. Chem. Pharm. Bull., **1980**. 28, 2089-93.
225. Pedrielli, P. and L.H. Skibsted, *Antioxidant Synergy and Regeneration Effect of Quercetin, (-)-Epicatechin, and (+)-Catechin on α -Tocopherol in Homogeneous Solutions of Peroxidating Methyl Linoleate*. J. agric. food chem., **2002**. 50(24), 7138-7144.
226. Iglesias, J., et al., *Caffeic Acid as Antioxidant in Fish Muscle: Mechanism of Synergism with Endogenous Ascorbic Acid and α -Tocopherol*. J. agric. food chem., **2008**. 57(2), 675-681.
227. Marinova, E., A. Toneva, and N. Yanishlieva, *Synergistic antioxidant effect of α -tocopherol and myricetin on the autoxidation of triacylglycerols of sunflower oil*. Food Chem., **2008**. 106(2), 628-633.
228. Peyrat-Maillard, M.N., M.E. Cuvelier, and C. Berset, *Antioxidant activity of phenolic compounds in 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH)-induced oxidation: Synergistic and antagonistic effects*. J. Am. Oil Chem. Soc., **2003**. 80, 1007-1012.
229. Fang, J.-G., et al., *Antioxidant Effects of Resveratrol and its Analogues against the Free-Radical-Induced Peroxidation of Linoleic Acid in Micelles*. Chem. – A Eur. J., **2002**. 8(18), 4191-4198.
230. Ju, J., et al., *Inhibition of carcinogenesis by tea constituents*. Semin. Cancer Biol., **2007**. 17, 395-402.
231. Kamal-Eldin, A. and L.-Å. Appelqvist, *The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols*. Lipids, **1996**. 31(7), 671-701.
232. Atoui, A.K., et al., *Tea and herbal infusions: Their antioxidant activity and phenolic profile*. Food Chem., **2005**. 89(1), 27-36.

233. Litwinienko, G. and K.U. Ingold, *Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals*. *Acc. Chem. Res.*, **2007**. 40(3), 222-230.
234. Linder, M., ed. *Nutritional biochemistry and metabolism - With clinical applications*. ed. E.S.P. Co. 1985: New York. 94-99; 356-360
235. Kamal-Eldin, A. and L.-A. Appelqvist, *The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols*. *Lipids*, **1996**. 31, 671-701.
236. Foti, M.C. and C. Daquino, *Kinetic and thermodynamic parameters for the equilibrium reactions of phenols with the dpph[radical dot] radical*. *Chem. Comm.*, **2006**. 0(30), 3252-3254.
237. Bowry, V.W. and K.U. Ingold, *Extraordinary Kinetic Behavior of the α -Tocopheroxyl (Vitamin E) Radical*. *J. Org. Chem.*, **1995**. 60 , 5456-67.
238. Parnell, R.D. and K.E. Russell, *An electron spin resonance study of the second-order decay of 4-alkyl-2,6-di-*t*-butylphenoxy radicals in solution*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**. 0(2), 161-164.
239. Weiner, S.A. and L.R. Mahoney, *Mechanistic study of the termination reactions of 2,4,6-trialkylphenoxy radicals carboxylic acids*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**. 94(14), 5029-5033.
240. Schultz, B.E., et al., *Rapid Photochemical Generation of Ubiquinol through a Radical Pathway: An Avenue for Probing Submillisecond Enzyme Kinetics*. *J. Org. Chem.*, **2000**. 65(10), 3244-3247.
241. Rosenau, T., et al., *Vitamin E Chemistry. Studies into Initial Oxidation Intermediates of α -Tocopherol: Disproving the Involvement of 5a-C-Centered "Chromanol Methide" Radicals*. *J. Org. Chem.*, **2007**. 72 , 3268-3281.
242. Bakır, T., et al., *Antioxidant and prooxidant effects of α -tocopherol in a linoleic acid-copper(II)-ascorbate system*. *Eur. J. Lipids Sci. Tech.*, **2013**. 115(3), 372-376.
243. Azzi, A. and A. Stocker, *Vitamin E: non-antioxidant roles*. *Progr. lipids res.*, **2000**. 39(3), 231-255.
244. Rietjens, I.M.C.M., et al., *The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids*. *Environ. Toxicol. Pharm.*, **2002**. 11(3-4), 321-333.
245. Campbell, T.W. and G.M. Coppinger, *The Reaction of *t*-Butyl Hydroperoxide with Some Phenols*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**. 74(6), 1469-1471.
246. Horswill, E.C., J.A. Howard, and K.U. Ingold, *The oxidation of phenols. III. The stoichiometries for the oxidation of some substituted phenols with peroxy radicals*. *Can. J. Chem.*, **1966**. 44 , 985-91.

247. Thomas, S.R., J. Neužil, and R. Stocker, *Cosupplementation With Coenzyme Q Prevents the Prooxidant Effect of α -Tocopherol and Increases the Resistance of LDL to Transition Metal-Dependent Oxidation Initiation*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **1996**. 16(5), 687-696.
248. Ohkatsu, Y. and F. Suzuki, *Synergism between phenolic antioxidants in autoxidation*. *J. Jpn. Pet. Inst.*, **2011**. 54, 22-29.
249. Guillet, J.E. and J.C. Gilmer, *Decomposition of lauroyl, decanoyl, and octanoyl peroxides in solution*. *Can. J. Chem.*, **1969**. 47(23), 4405-4411.
250. Brandrup, J.I., E.H.; Grulke, E.A., ed. *polymer Handbook*. ed. J. Wiley. 1999: new York.
251. Wang, S., et al., *Synergistic, Additive, and Antagonistic Effects of Food Mixtures on Total Antioxidant Capacities*. *J. agric. food chem.*, **2011**. 59(3), 960-968.
252. Minisci, F., et al., *Mechanisms of the Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones, Catalysed under Mild Conditions by Persistent and Non-Persistent Nitroxyl Radicals and Transition Metal Salts – Polar, Enthalpic, and Captodative Effects*. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**. 2004(1), 109-119.
253. Amorati, R., et al., *TEMPO reacts with oxygen-centered radicals under acidic conditions*. *Chem. Comm.*, **2010**. 46(28), 5139-5141.
254. Minisci, F., et al., *Transition metal salts catalysis in the aerobic oxidation of organic compounds: Thermochemical and kinetic aspects and new synthetic developments in the presence of N-hydroxy-derivative catalysts*. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2003**. 204–205(0), 63-90.
255. Nakachi, K., et al., *Influence of Drinking Green Tea on Breast Cancer Malignancy among Japanese Patients*. *Cancer Sci.*, **1998**. 89(3), 254-261.
256. Jia, Z.-S., et al., *Antioxidant synergism of tea polyphenols and α -tocopherol against free radical induced peroxidation of linoleic acid in solution*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 911-915.
257. Laranjinha, J. and E. Cadenas, *Redox cycles of caffeic acid, α -tocopherol, and ascorbate: implications for protection of low-density lipoproteins against oxidation*. *IUBMB Life*, **1999**. 48, 57-65.
258. Terao, J., M. Piskula, and Q. Yao, *Protective effect of epicatechin, epicatechin gallate, and quercetin on lipid peroxidation in phospholipid bilayers*. *Arch Biochem Biophys*, **1994**. 308, 278-84.
259. Jørgensen, L.V., et al., *Regeneration of phenolic antioxidants from phenoxyl radicals: An ESR and electrochemical study of antioxidant hierarchy*. *Free Rad. Res.*, **1999**. 30(3), 207-220.

260. Gregor, W., et al., *Antioxidant Properties of Natural and Synthetic Chromanol Derivatives: Study by Fast Kinetics and Electron Spin Resonance Spectroscopy*. J. Org. Chem., **2005**. 70 , 3472-3483.
261. Suarna, C., M. Baca, and P.T. Southwell-Keely, *Oxidation of the α -tocopherol model compound 2,2,5,7,8-pentamethyl-6-chromanol in the presence of alcohols*. Lipids, **1992**. 27, 447-53.
262. Peng, H.M. and R.D. Webster, *Investigation into Phenoxonium Cations Produced during the Electrochemical Oxidation of Chroman-6-ol and Dihydrobenzofuran-5-ol Substituted Compounds*. J. Org. Chem., **2008**. 73 , 2169-2175.
263. Lee, S.B., et al., *Transformation of α -Tocopherol (Vitamin E) and Related Chromanol Model Compounds into Their Phenoxonium Ions by Chemical Oxidation with the Nitrosonium Cation*. J. Org. Chem., **2005**. 70(25), 10466-10473.
264. Williams, L.L. and R.D. Webster, *Electrochemically Controlled Chemically Reversible Transformation of α -Tocopherol (Vitamin E) into Its Phenoxonium Cation*. J. Am. Chem. Soc., **2004**. 126 , 12441-12450.
265. Katritzky, A.R. and R.J.K. Taylor, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Volumes 1 - 7*, Elsevier.
266. Sheppard, C.S. and V.R. Kamath, *The selection and use of free radical initiators*. Pol. Eng. Sci., **1979**. 19(9), 597-606.
267. Hammond, G.S. and U.S. Nandi, *Benzoyl Peroxide as an Initiator for Hydrocarbon Oxidation*. J. Am. Chem. Soc., **1961**. 83(5), 1213-1217.
268. Zhang, N., et al., *New oxidation pathway of 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene: An ionspray tandem mass spectrometric and gas chromatographic/mass spectrometric study*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1997**. 74(7), 781-786.
269. Benjamin, B.M., et al., *Some unusual oxidation products of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol*. J. Org. Chem., **1978**. 43(15), 2986-2991.
270. Shimizu, M., et al., *The oxidation of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol using hydrogen peroxide-heteropolyacid system*. Bull. Chem. Soc. Jpn., **1990**. 63, 1835-7.
271. Cook, C.D., N.G. Nash, and H.R. Flanagan, *Oxidation of Hindered Phenols. III. The Rearrangement of the 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenoxy Radical*. J. Am. Chem. Soc., **1955**. 77(7), 1783-1785.
272. Denisov, E.T., *Handbook of Free Radical Initiators*. **2003**: John Wiley & Sons. 902 pp.
273. Suarna, C. and P.T. Southwell-Keely, *Effect of alcohols on the oxidation of the vitamin E model compound, 2,2,5,7,8-pentamethyl-6-chromanol*. Lipids, **1989**. 24, 56-60.

274. Lui, R. and A.L. Cooksy, *Computational Study of Aqueous Reactions in Tocopherol Regeneration*. J. Chem. Theo. Comp., **2006**. 2(5), 1395-1402.
275. Privett, O.S. and F.W. Quackenbush, *The relation of synergist to antioxidant in fats*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1954**. 31 , 321-3.
276. Loury, M., C. Bloch, and R. Francois, *Use of tocopherol as an antioxidant in fats*. Rev. Fr. Corps Gras, **1966**. 13 , 747-54.
277. Issidorides, A., *The antioxygenic synergism of various acids with α -tocopherol*. J. Am. Chem. Soc., **1951**. 73 , 5146-8.
278. Eckey, E.W., *Stabilizing fatty materials such as edible cottonseed oil (salad oil)*. 1935, Procter & Gamble Co. .
279. Golumbic, C., *Antioxygenic action of phosphoric acid in association with tocopherols and hydroquinones*. Oil Soap (Chicago), **1942**. 19 , 181-2.
280. Calkins, V.P., *The mechanism of the anti-oxygenic synergism of quinones and quinols with phosphoric acid and other acids in fat systems*. J Am Chem Soc, **1947**. 69 , 384-8.
281. Bailey, A.E. and R.O. Feuge, *Notes on the stabilization of oxidized fats by steam deodorization with phosphoric acid or commercial lecithin*. Oil Soap (Chicago), **1944**. 21 , 286-8.
282. Baniyas, C., V. Oreopoulou, and C.D. Thomopoulos, *The effect of primary antioxidants and synergists on the activity of plant extracts in lard*. J Am Oil Chem Soc, **1992**. 69(6), 520-524.
283. Olcott, H.S. and H.A. Mattill, *Antioxidants and the autoxidation of fats. VII. Preliminary classification of inhibitors*. J. Am. Chem. Soc., **1936**. 58 , 2204-8.
284. Hue, N.V., G.R. Craddock, and F. Adams, *Effect of organic acids on aluminum toxicity in subsoils*. Soil Sci. Soc. Am. J., **1986**. 50 , 28-34.
285. Furia, T.E. and Editor, *Handbook of Food Additives. 2nd ed.* **1973**: Chem. Rubber Co. 998 pp.
286. Lee, H.-B., *Synergistic effect of citric acid on antioxidant property of BHT (butylated hydroxytoluene)*. Hanguk Yongyang Hakhoe Chi, **1975**. 8 , 95-100.
287. Cowan, J.C., P.M. Cooney, and C.D. Evans, *Citric acid: Inactivating agent for metals or acidic synergist in edible fats?* J. Am. Oil Chem. Soc., **1962**. 39 , 6-9.
288. Hras, A.R., et al., *Comparison of antioxidative and synergistic effects of rosemary extract with α -tocopherol, ascorbyl palmitate and citric acid in sunflower oil*. Food Chem., **2000**. 71 , 229-233.

289. Jaswir, I., M.Y.B. Che, and D.D. Kitts, *Synergistic effects of rosemary, sage, and citric acid on fatty acid retention of palm olein during deep-fat frying*. J. Am. Oil Chem. Soc., **2000**. 77 , 527-533.
290. Yanishlieva, N. and A. Popov, *Stability to oxidation and stabilization of lard*. Rev. Fr. Corps Gras, **1974**. 21 , 553-7.
291. Engelmann, M.D., et al., *Variability of the Fenton reaction characteristics of the EDTA, DTPA, and citrate complexes of iron*. BioMetals, **2003**. 16 , 519-527.
292. Mahoney, J.R., Jr. and E. Graf, *Role of alpha-tocopherol, ascorbic acid, citric acid and EDTA as oxidants in model systems*. J. Food Sci., **1986**. 51 , 1293-6.
293. Roedig-Penman, A. and M.H. Gordon, *Antioxidant properties of myricetin and quercetin in oil and emulsions*. J. Am. Oil Chem. Soc., **1998**. 75 , 169-180.
294. Shahidi, F., et al., *Effect of sequestering agents on lipid oxidation in cooked meats*. Food Chem., **1986**. 21 , 145-52.
295. Aruoma, O.I., et al., *Evaluation of the antioxidant and prooxidant actions of gallic acid and its derivatives*. J. agric. food chem., **1993**. 41(11), 1880-1885.
296. Dangles, O., C. Dufour, and G. Fargeix, *Inhibition of lipid peroxidation by quercetin and quercetin derivatives: antioxidant and prooxidant effects*. Perkin 2, **2000** , 1215-1222.
297. Kessler, M., G. Ubeaud, and L. Jung, *Anti- and pro-oxidant activity of rutin and quercetin derivatives*. J. Pharm. Pharmacol., **2002**. 55 , 131-142.
298. Leopoldini, M., et al., *Iron Chelation by the Powerful Antioxidant Flavonoid Quercetin*. J. Agric. Food Chem., **2006**. 54 , 6343-6351.
299. Pekal, A., M. Biesaga, and K. Pyrzynska, *Interaction of quercetin with copper ions: complexation, oxidation and reactivity towards radicals*. BioMetals, **2011**. 24 , 41-49.
300. Billone, P.S., et al., *Accurate O-H Bond Dissociation Energy Differences of Hydroxylamines Determined by EPR Spectroscopy: Computational Insight into Stereoelectronic Effects on BDEs and EPR Spectral Parameters*. J. Org. Chem., **2011**. 76 , 631-636.
301. Zhang, H.-Y. and L.-F. Wang, *Theoretical elucidation on structure-Antioxidant activity relationships for indolinonic hydroxylamines*. Bioorg. Med. Chem. Lett., **2002**. 12, 225-227.
302. Brownlie, I.T. and K.U. Ingold, *Inhibition autoxidation of styrene. VII. Inhibition by nitroxides and hydroxylamines*. Can. J. Chem., **1967**. 45 , 2427-32.
303. Van, d.V.J., et al., *Aliphatic hydroxylamines as lipid antioxidants*. Lipids, **1970**. 5 , 509-12.

304. Malatesta, V. and K.U. Ingold, *Protonated nitroxide radicals*. J. Amer. Chem. Soc., **1973**. 95 , 6404-7.
305. Bailey, W.F., J.M. Bobbitt, and K.B. Wiberg, *Mechanism of the Oxidation of Alcohols by Oxoammonium Cations*. J. Org. Chem., **2007**. 72 , 4504-4509.
306. Minisci, F., et al., *Mechanisms of the aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones, catalysed under mild conditions by persistent and non-persistent nitroxyl radicals and transition metal salts - polar, enthalpic, and captodative effects*. Eur. J. Org. Chem., **2004** , 109-119.
307. Amorati, R., et al., *Hydroxylamines as Oxidation Catalysts: Thermochemical and Kinetic Studies*. J. Org. Chem., **2003**. 68, 1747-1754.
308. Schoening, K.-U., et al., *Synthetic Studies on N-Alkoxyamines: A Mild and Broadly Applicable Route Starting from Nitroxide Radicals and Aldehydes*. J. Org. Chem., **2009**. 74 , 1567-1573.
309. Beckwith, A.L.J., V.W. Bowry, and K.U. Ingold, *Kinetics of nitroxide radical trapping. I. Solvent effects*. J. Am. Chem. Soc., **1992**. 114 , 4983-92.
310. Gryn'ova, G., K.U. Ingold, and M.L. Coote, *New Insights into the Mechanism of Amine/Nitroxide Cycling during the Hindered Amine Light Stabilizer Inhibited Oxidative Degradation of Polymers*. J. Am. Chem. Soc., **2012**. 134 , 12979-12988.
311. Gensler, R., et al., *Thermo-oxidative degradation of isotactic polypropylene at high temperatures: phenolic antioxidants versus HAS*. Polym. Degrad. Stab., **2000**. 67 , 195-208.
312. Soule, B.P., et al., *The chemistry and biology of nitroxide compounds*. Free Radical Biol. Med., **2007**. 42 , 1632-1650.
313. F. Ruyffelaere, C.M., V. Nardello-Rataj, D. Favier, H. Vezin, J-M. Aubry, *Matrix effect on the degradation of fragrant aldehydes : oxidation versus chlorination in an antiperspirant formulation*. Flavour and Fragrance Journal, **2013**. nd(nd).