



Année Universitaire : 2014-2015

**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**ETUDE *IN SILICO* DE LA TOXICITE D'UNE SERIE
DE MOLECULES DERIVEES DES ANILIDES**

Présenté par :

EL HAMDAOUY Rachid

Encadré par:

Pr. Hamid TOUFIK

Pr. Elhadi LAMCHARFI

Co-encadré par :

Pr. Fatima LAMCHOURI

Soutenu Le 26 juin 2015 devant le jury composé de :

Pr. Amal HAOUDI : Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Pr. Elhadi LAMCHARFI : Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Pr. Fatima LAMCHOURI : Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Taza

Pr. Khalid SKALLI : Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Pr. Hamid TOUFIK : Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Taza

**Stage effectué au : Laboratoire "Matériaux, Substances Naturelles, Environnement &
Modélisation" (LMSNEM) de la Faculté Polydisciplinaire de Taza**



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom: El HAMDAOUY Rachid

Année Universitaire : 2014/2015

Titre : Etude *in silico* de la toxicité d'une série de molécules dérivées des anilides

Résumé

L'objectif du présent travail est l'étude computationnelle d'une série de molécules dérivées des anilides en utilisant la modélisation moléculaire par la Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT).

Dans la première partie, consacrée à une revue bibliographique, nous avons présenté un aperçu général sur les amides et dérivées et les méthodes de modélisation moléculaire de façon général et plus particulièrement la Théorie de la Fonctionnelle de la densité.

La deuxième partie, traite l'étude expérimentale de toxicité menée par une équipe Roumaine (S. A. Chicu et ses collaborateurs) [1] et les résultats théoriques calculés par la DFT.

Cette étude nous a permis de déterminer les propriétés géométriques, structurales, optiques et électroniques des vingt trois molécules étudiées. Les résultats trouvés nous ont permis de cerner les facteurs (descripteurs) qui ont une grande influence sur la toxicité.

Les paramètres qui expliquent les valeurs de toxicité élevée sont : l'effet des groupements électro-attracteurs par effet mésomère en position méta du groupe phényle, l'effet stérique, l'effet des groupements électro-donneurs simultanément dans les deux positions ortho et para du groupe phényle et l'énergie d'ionisation.

Mots clés : Toxicité, Modélisation, DFT, Anilides et dérivées, Colorants, Environnement, Descripteurs, Corrélation.

Avant-propos

Le présent travail a été réalisé au Laboratoire Matériaux, Substances Naturelles, Environnement & Modélisation (LMSNEM) de la Faculté Polydisciplinaire de TAZA, sous la direction du **Professeur Hamid TOUFIK**, Equipe de Recherche « Molécules, Matériaux, Modélisation & Interfaces » et Co-direction du **Professeur Fatima LAMCHOURI**, Equipe de Recherche « Substances Naturelles & Environnement » et sous la direction du **Professeur Elhadi LAMCHARFI** de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, dans le cadre du Master « **Chimie des Molécules Bio Actives** » du **Professeur Fouad OUAZZANI** de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m’ avoir donné la force et la patience pour réaliser ce travail.

J’ exprime ma profonde gratitude et remerciements aux professeurs **Hamid TOUFIK** Chef du Département Biologie-Chimie-Géologie (BCG) de la Faculté Polydisciplinaire de TAZA et Responsable de l’ Equipe de Recherche « Molécules, Matériaux, Modélisation & Interfaces », **Elhadi LAMCHARFI** de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès et **Fatima LAMCHOURI**, Directrice du Laboratoire Matériaux, Substances Naturelles, Environnement & Modélisation (LMSNEM), et Responsable de la Filière Sciences de la Vie de la Faculté Polydisciplinaire de TAZA, pour leur direction et encadrement et pour leur générosité, leur gentillesse, leurs encouragements et leur soutien.

Je remercie également les professeurs **Khalid SKALLI** et **Amal HAOUDI**, pour la solide formation qu’ ils m’ ont donné dans le cadre du Master « Chimie des Molécules Bio actives », pour leur gentillesse et leurs encouragements et pour avoir accepté d’ être membres de jury de soutenance de ce mémoire.

Un grand merci au Professeur **Fouad OUZZANI**, Responsable du Master **Chimie des Molécules Bio Actives** à la Faculté des sciences et Techniques Fès, pour sa gentillesse, sa patience et ses encouragements.

Je remercie également tous les enseignants du Master Chimie des Molécules Bio Actives.

Mes vifs remerciements sont aussi adressés à mes parents, ma femme, mes frères et mes amis, qui m’ ont soutenu le long de la réalisation de ce travail.

Liste des figures

Figure 1 : Liaisons hydrogènes intermoléculaires formées.....	4
Figure 2 : Réaction de synthèse de l'amide.....	5
Figure 3 : Acide 2-hydroxy-3-naphtoique.....	5
Figure 4 : Liaisons hydrogènes des amides et les molécules d'eau.....	6
Figure 5 : Formes limites d'un amide.....	7
Figure 6 : Mécanisme expliquant le caractère non basique des amides.....	7
Figure 7 : Caractères basique et acide des amides dans des conditions chimiques extrêmes.....	8
Figure 8 : Comparaison entre les réactions d'hydrolyse d'un ester et d'un amide.....	9
Figure 9 : Groupements attracteurs par effet mésomère facilitant l'hydrolyse de l'amide.....	9
Figure 10 : Comparaison entre la vitesse de l'hydrolyse des anilides encombrées et moins encombrées.....	10
Figure 11 : Liaison hydrogène formée avec l'amide et l'iminol.....	11
Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées.....	29
Figure 13 : Spectres UV-Visible de quelques molécules étudiées.....	37
Figure 14 : Schéma de conjugaison complète.....	40
Figure 15 : Schéma montrant la non participation de NO ₂ à la conjugaison.....	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quelques dérivés des anilines.....	5
Tableau 2 : Toxicité d'une série de molécules dérivées des amides.....	21
Tableau 3 : Paramètres électroniques des molécules étudiées.....	35
Tableau 4 : Valeurs des maximums d'absorption λ_{\max} (nm), forces d'oscillation (f) et énergies d'excitation E (eV) des molécules étudiées.....	36
Tableau 5 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge de l'azote CN.....	39
Tableau 6 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge de l'azote CN.....	40
Tableau 7 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la force d'oscillateur f	41
Tableau 8 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction des valeurs des longueurs d'ondes des maximums d'absorption λ_{\max}	42
Tableau 9 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de l'énergie d'ionisation I	43
Tableau 10 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge d'oxygène CO.....	44

Tableau 3 : Paramètres électroniques des molécules étudiées

M	E _{tot} (ev)	~ (Debye)	E _{HOMO} (ev)	E _{LUMO} (ev)	I (ev)	E _{gap} (ev)	A (ev)	PCE (ev)	γ (ev)	Ŝ (ev)	N (ev)	t (ev)	CN	CO
1	-25565,747	4,299	-5,622	-1,747	5,622	3,875	1,747	-3,685	3,875	1,752	3,746	3,685	-0,747	-0,571
2	-25565,674	5,050	-5,437	-1,552	5,437	3,885	1,552	-3,494	3,885	1,571	3,932	3,494	-0,752	-0,583
3	-93390,977	5,278	-5,739	-1,908	5,739	3,830	1,908	-3,824	3,830	1,908	3,630	3,824	-0,741	-0,567
4	-24494,120	3,664	-5,626	-1,742	5,626	3,885	1,742	-3,684	3,885	1,747	3,742	3,684	-0,740	-0,572
5	-32597,527	5,978	-5,768	-1,947	5,768	3,821	1,947	-3,857	3,821	1,947	3,601	3,857	-0,744	-0,565
6	-28557,576	5,273	-5,780	-2,038	5,780	3,742	2,038	-3,909	3,742	2,042	3,588	3,909	-0,742	-0,564
7	-28991,014	6,581	-5,930	-2,538	5,930	3,392	2,538	-4,234	3,392	2,643	3,439	4,234	-0,746	-0,561
8	-29658,889	6,174	-5,482	-1,609	5,482	3,873	1,609	-3,546	3,873	1,623	3,886	3,546	-0,575	-0,575
9	-27606,958	4,115	-5,628	-1,818	5,628	3,810	1,818	-3,723	3,810	1,819	3,741	3,723	-0,744	-0,569
10	-28990,936	7,917	-5,846	-2,453	5,846	3,394	2,453	-4,150	3,394	2,537	3,522	4,150	-0,748	-0,561
11	-33779,750	5,231	-5,424	-1,617	5,424	3,807	1,617	-3,521	3,807	1,628	3,945	3,521	-0,763	-0,583
12	-24494,629	4,190	-5,634	-1,757	5,634	3,877	1,757	-3,695	3,877	1,761	3,735	3,695	-0,748	-0,57
13	28676,768	4,363	-5,193	-2,106	5,193	3,087	2,106	-3,650	3,087	2,157	4,175	3,650	-0,746	-0,566
14	-42165,304	8,238	-5,544	-1,665	5,544	3,879	1,665	-3,604	3,879	1,675	3,825	3,604	-0,756	-0,579
15	-35932,602	5,402	-5,743	-1,912	5,743	3,831	1,912	-3,828	3,831	1,912	3,626	3,828	-0,740	-0,567
16	-24495,372	4,232	-5,528	-1,476	5,528	4,052	1,476	-3,502	4,052	1,513	3,841	3,502	-0,523	-0,556
17	-23426,098	3,901	-5,645	-1,770	5,645	3,874	1,770	-3,707	3,874	1,774	3,724	3,707	-0,738	-0,571
18	-26542,471	3,221	-5,584	-1,680	5,584	3,905	1,680	-3,632	3,905	1,689	3,784	3,632	-0,577	-0,577
19	-24496,019	4,041	-5,615	-1,729	5,615	3,886	1,729	-3,672	3,886	1,735	3,754	3,672	-0,738	-0,573
20	-27607,056	3,818	-5,654	-1,814	5,654	3,840	1,814	-3,734	3,840	1,816	3,714	3,734	-0,742	-0,571
21	-37002,508	4,497	-5,736	-1,895	5,736	3,841	1,895	-3,815	3,841	1,895	3,633	3,815	-0,751	-0,569
22	-39513,201	5,035	-5,622	-1,407	5,622	4,215	1,407	-3,514	4,215	1,465	3,747	3,514	-0,822	-0,585
23	-22270,276	3,830	-5,737	-2,008	5,737	3,728	2,008	-3,872	3,728	2,011	3,632	3,872	-0,719	-0,47

SOMMAIRE

Liste des figures.....	iii
Liste des tableaux.....	iv
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : MOLECULES DERIVEES DES ANILIDES	
I. Introduction.....	4
II. Généralités.....	4
II. 1. Amides et dérivés	4
II .1.1. Synthèse des amides.....	5
II.1 .2. Solubilité des amides.....	6
II.1.3. Réactivité des amides.....	7
II.1.4. Acidité et basicité des amides.....	7
II.1.5. Caractère nucléophile et électrophile des amides.....	8
II.1.6. Hydrolyse des amides.....	8
II.1.7. Adsorption du rayonnement visible par les amides.....	10
III. Utilisation et Impacts des amides et dérivés.....	10
III.1. Utilisation des amides et dérivés.....	10
III.2. Affinité des amides pour la cellulose.....	11
III.3. Toxicité des amides et dérivés.....	11
III.4. Impacts des amides sur l'Homme et l'environnement.....	12
IV. Evaluation du risque : méthode basée sur des tests biologiques.....	12
CHAPITRE II : MODELISATION MOLECULAIRE	
I. Introduction.....	14
II. Rappels théoriques.....	14
II.1. Equation de Schrödinger.....	14
II.2. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	15
II.3. Méthodes quantiques.....	15
II.3.1. Méthodes <i>ab-initio</i>.....	15
II.3.2. Méthodes semi-empiriques.....	16
II.3.3. La théorie de la Fonctionnelle de Densité DFT (Density Functional Theory).....	16

II.3.3.1. Les principales méthodes de la DFT.....	18
II.3.3.2. Bases de gaussian 98.....	19
III. Conclusion.....	19

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Matériel et Méthodes.....	21
I.1. Données expérimentales.....	21
I.2. Propriétés électroniques et géométriques des molécules étudiées.....	25
I.2.1. Energie des orbitales moléculaires (E_{HOMO} , E_{LUMO}).....	25
I.2.2. Energie gap : E_{gap}	25
I.2.3. Le potentiel d'ionisation I	25
I.2.4. L'affinité électronique A	25
I.2.5. Le potentiel chimique électronique PCE.....	26
I.2.6. La dureté η	26
I.2.7. L'électronégativité χ	26
I.2.8. La mollesse σ	26
I.2.9. L'indice de l'électrophilie globale ω	27
I.2.10. L'indice de nucléophilie globale N	27
I.3. Propriétés optiques.....	27
I.3.1. La force d'oscillateur f	27
I.3.2. la longueur d'onde du maximum d'absorption λ_{max}	28
I.3.3. L'énergie d'excitation E_a	28
II. Résultats et discussions.....	28
II.1 Géométrie et structures optimisées des molécules étudiées.....	28
II.2 Propriétés électroniques des molécules étudiées.....	34
II.3 Propriétés optiques des molécules étudiées.....	36
II. 4 Corrélation entre les résultats théoriques et expérimentaux.....	39
II.4.1 Effet des substituants en position méta du phényle.....	39
II.4.2 Effet des substituants attracteurs par effet mésomère +M en position méta et para.....	40
II.4.3 Effet de l'encombrement stérique.....	41
II.4.4 Effet du substituant oxy- méthyle en positions ortho et méta et en ortho et para.....	42
II.4.5 Effet de l'énergie d'ionisation I	43

II.4.6 Effet de la charge de l'oxygène CO.....	44
III. Conclusion.....	44
CONCLUSION GENERALE.....	45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	46

INTRODUCTION GENERALE

La modélisation moléculaire a connu ces dernières décennies un essor très important dans de nombreux domaines d'applications à savoir celui de la matière condensée, de l'industrie pharmaceutique et de la biologie. Il s'agit de l'ensemble de techniques permettant d'étudier et de traiter des problématiques scientifiques sur un ordinateur avant d'aller dans la salle de manipulations pour monter des expériences [2].

A chaque problème rencontré correspond une ou plusieurs techniques de modélisation bien appropriées. Les techniques les plus connues sont fondées soit sur la mécanique statistique (les méthodes de simulations classiques), soit sur la mécanique quantique (les méthodes de modélisations quantiques), soit sur une combinaison des deux (les méthodes hybrides).

La concordance entre les résultats de simulations et de l'expérience nous facilite la compréhension des phénomènes aux échelles microscopique et macroscopique.

A l'aide de l'approche des méthodes de modélisations quantiques, nous avons étudié vingt trois molécules dérivées des anilides afin de déterminer leurs propriétés géométriques, électroniques et optiques et ce dans le but de déterminer les descripteurs qui influencent la toxicité de ces molécules et de rechercher une corrélation avec les résultats expérimentaux de l'équipe de Sergiu Adrian Chicu et ses collaborateurs [1].

Le présent travail est composé de deux parties :

- **La première partie**, qui est consacrée à une synthèse bibliographique, est composée de deux chapitres : Le premier porte sur l'étude bibliographique de molécules dérivées des anilides et le dans le second sont décrits les formalismes de la méthodologie théorique choisie, à savoir la modélisation moléculaire par La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).

- **La seconde partie**, est consacrée à la présentation de l'étude expérimentale réalisée par l'équipe de Roumaine Sergiu Adrian Chicu et ses collaborateurs [1] et l'étude théorique que nous avons menée.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives sur les travaux à venir.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : MOLECULES DERIVEES DES ANILIDES

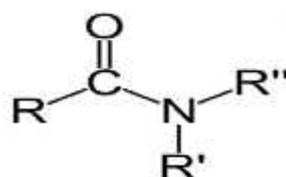
I. Introduction

L'amide est un groupe fonctionnel important présent dans un certain nombre de molécules constituant des médicaments (anesthésiques locaux, lanti-arythmiques, anti-vertigineux, etc.). Il est également le fragment de liaison clé dans les protéines et les peptides de produits médicamenteux [3, 4].

II. Généralités

II.1. Les amides et dérivés

Les amides ont une structure générale sous la forme :



On distingue trois types d'amides :

- Amides primaires : $\text{R}' = \text{H}$ et $\text{R}'' = \text{H}$
- Amides secondaires : $\text{R}' = \text{H}$ et $\text{R}'' \neq \text{H}$
- Amides tertiaires : $\text{R}' \neq \text{H}$ et $\text{R}'' \neq \text{H}$

Les amides primaires et secondaires, ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des amides tertiaires, parce que dans les deux premiers types d'amides, il y a présence de liaisons hydrogène intermoléculaires (Figure 1) [5].

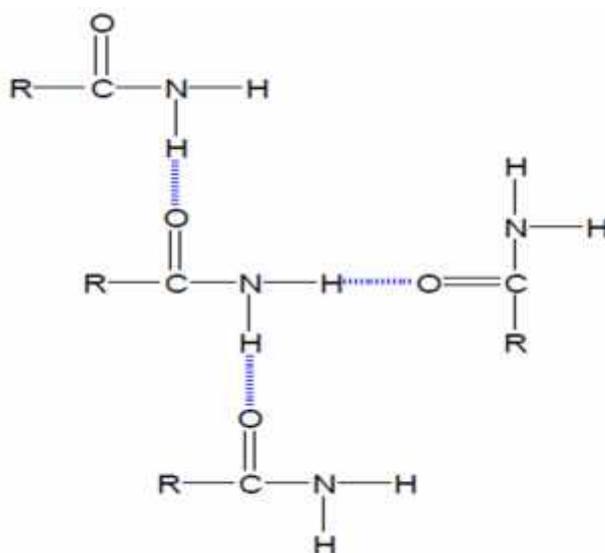


Figure 1 : Liaisons hydrogènes intermoléculaires formées

II.1.1. Synthèse des amides

Plusieurs protocoles ont été mis au point pour la préparation des amides ; la plupart de ces procédés correspondent à une réaction entre une amine et un composé carbonyle activé (exemple le chlorure d'acide) et sont similaires à la méthode utilisée pour préparer des esters (Figure 2) [4] :

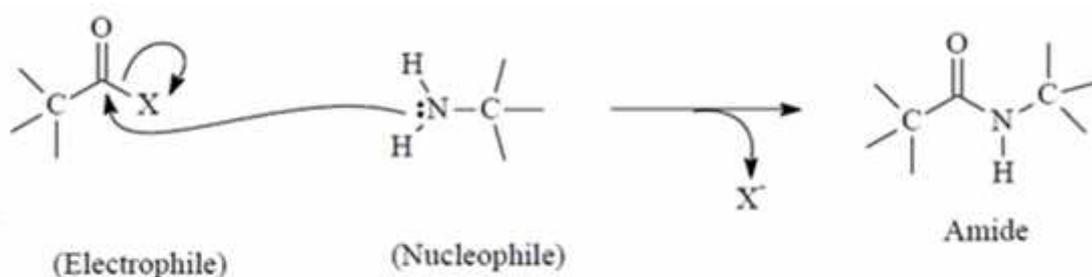


Figure 2 : Réaction de synthèse de l'amide

Les dérivés des anilides naphтол- AS, sont synthétisés suite à la réaction de couplage qui se produit entre les dérivés d'aniline (tableau 1) et l'acide 2-hydroxy-3-naphtoïque (Figure 3) [14].

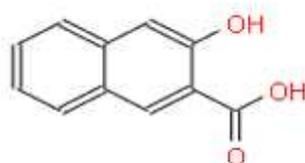
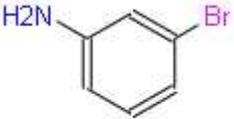
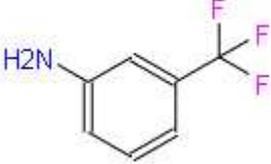
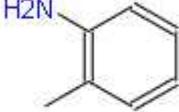
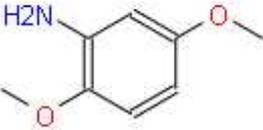


Figure 3 : Acide 2-hydroxy-3-naphtoïque

Tableau 1 : Quelques dérivés des anilines

Nom	Formule
3-chloro - aniline	

3- bromo-aniline	
3-triflorométhyl - aniline	
2-méthyl- aniline	
2,5 di(oxy- méthyl) - aniline	

II.1.2 Solubilité des amides

Les amides sont généralement considérés comme des composés avec une faible solubilité dans l'eau ; ils sont beaucoup moins solubles dans l'eau que les acides et les alcools en raison de leur caractère non-ionique, ces composés peuvent donner et accepter à la fois des liaisons hydrogènes (Figure 4) [4].

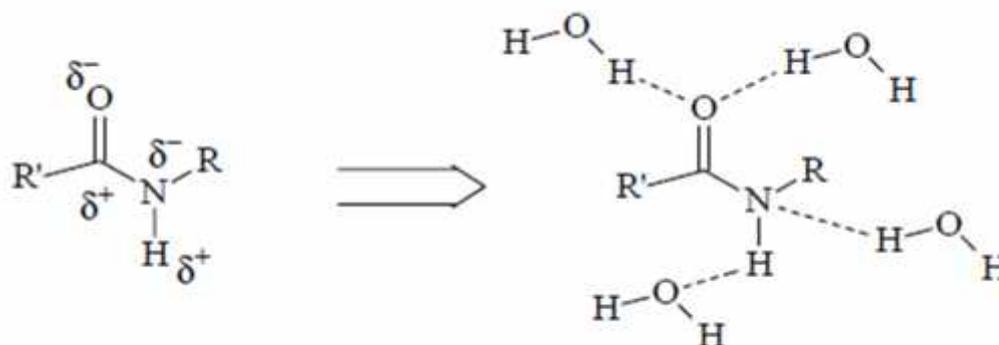


Figure 4 : Liaisons hydrogènes des amides et les molécules d'eau

II.1. 3. Réactivité des amides

Les amides sont caractérisés par un système conjugué, dans lequel le doublet libre de l'atome d'azote est délocalisé dans le carbonyle adjacent (Figure 5) ($C = O$) [4].

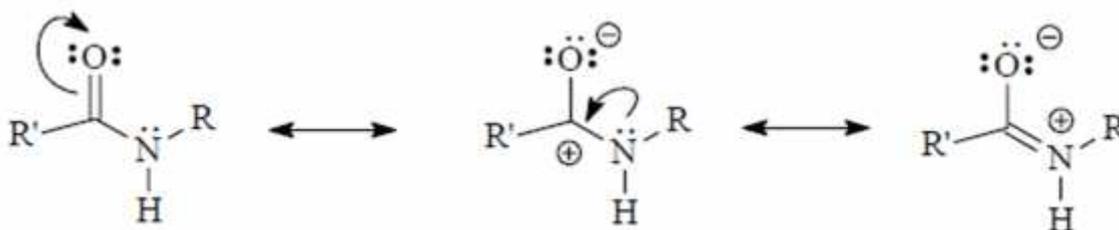


Figure 5 : Formes limites d'un amide

Le retrait d'électrons créé par ce système conjugué limite la capacité des atomes d'azote à se coordonner avec des électrophiles. Cette délocalisation réduit également la nature électrophile du groupe carbonyle présent dans les amides par rapport aux autres groupes carbonyles existant dans des composés tels que les aldéhydes et les cétones.

En raison de ces effets électroniques, les amides ont des profils de réactivité qui diffèrent de manière significative par rapport aux amines.

II.1.4. Acidité et basicité des amides

Les amides sont considérés comme "non basiques" et "non acides" dans des conditions physiologiques. La réduction de la basicité observée des amides par rapport aux amines est due à la délocalisation du doublet libre de l'azote vers le carbonyle d'amide par l'effet de résonance [4].

Ainsi, les doublets libres d'amides ne sont pas aussi facilement partagés avec un proton que le doublet libre d'une amine et donc les amides ne sont pas considérés comme basiques (figure 6) :

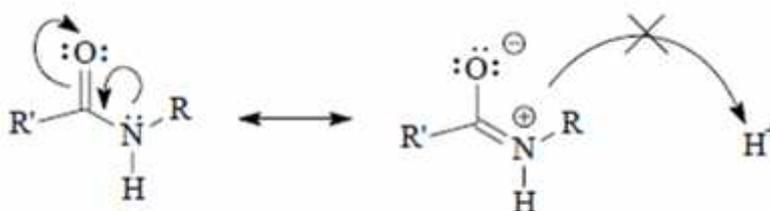


Figure 6 : Mécanisme expliquant le caractère non basique des amides

Bien que les amides soient considérés comme étant non acide et non basique dans des conditions physiologiques, ce groupe fonctionnel peut réagir comme une base ou comme un acide dans des conditions chimiques plus extrêmes. Par exemple, en présence d'un acide très fort, les amides peuvent être protonés et en présence d'une base très forte, un atome d'hydrogène d'amide peut être enlevé (figure 7) [4].

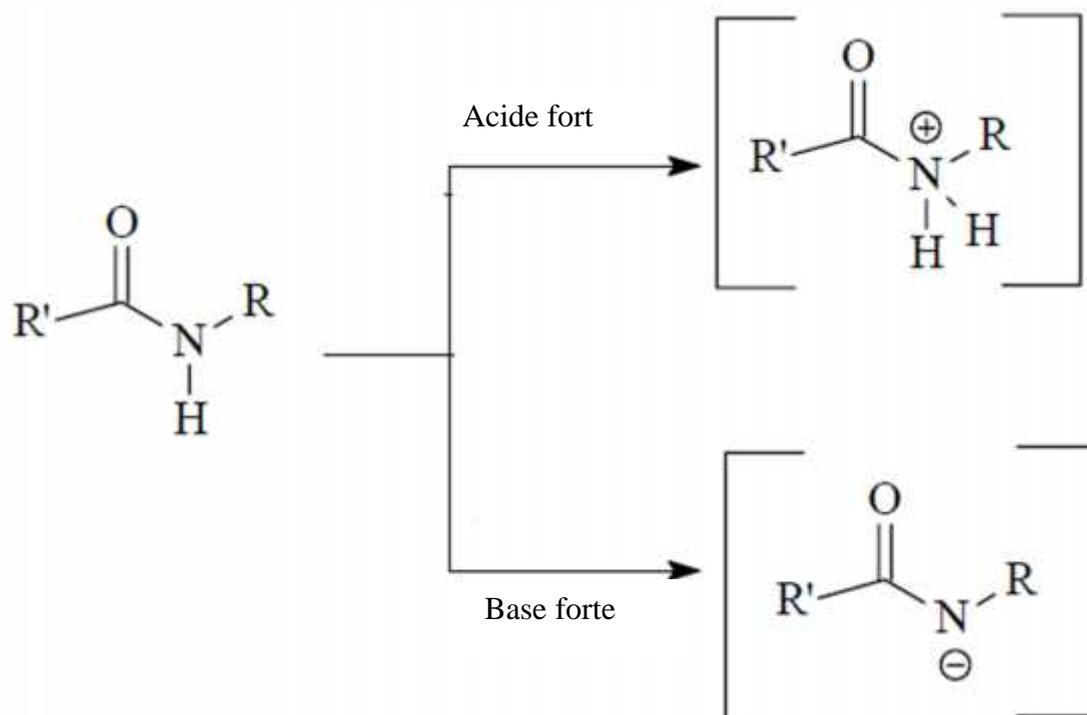


Figure 7 : Caractères basique et acide des amides dans des conditions chimiques extrêmes

II.1.5. Caractère nucléophile et électrophile des amides

En raison de la délocalisation, de résonance, des doublets libres dans ces composés, les amides sont beaucoup moins nucléophiles que les amines, et généralement moins électrophiles que les esters. Le faible caractère nucléophile des amides par rapport aux amines est le résultat de la non disponibilité du doublet libre d'azote [4].

II.1.6. Hydrolyse des amides.

Les amides subissent une hydrolyse à un rythme plus lent que les esters, prenons l'exemple général ci-dessous :

L'hydrolyse de l'ester, lorsqu'il est placé dans un solvant alcoolique aqueux en présence d'une base, peut se faire en quelques heures ; dans les mêmes conditions de réaction, elle peut prendre des jours (ou plus) pour un amide structurellement similaire (Figure 8) [4].

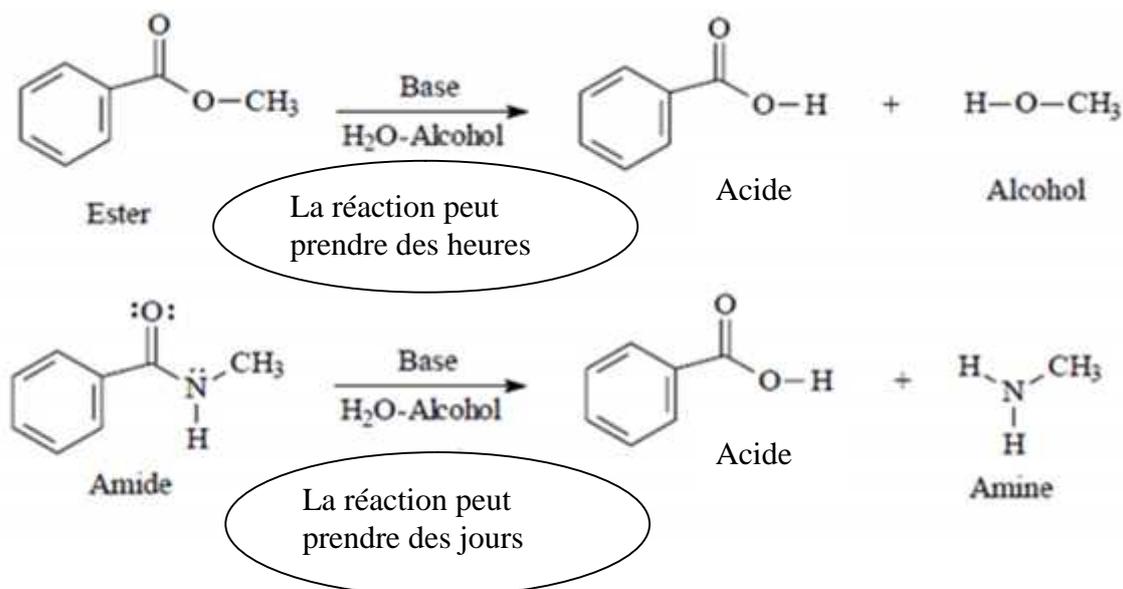


Figure 8 : Comparaison entre les réactions d'hydrolyse d'un ester et d'un amide

Les vitesses des réactions de l'hydrolyse des amides sont influencées par des facteurs stériques et électroniques. Par exemple, les amides dans lesquels l'atome d'azote est lié à un groupe attracteur d'électrons (ou induction par résonance) subissent une hydrolyse plus facilement que ceux qui n'ont pas cette propriété.

Dans le cas de l'anilide, l'atome d'azote est lié à un noyau aromatique qui peut attirer la densité électronique d'électrons à partir de cet atome, ce qui affaiblit la liaison amide CN.

En conséquence, l'anilide est hydrolysée plus rapidement que l'amide d'alkyle (Figure 9) [4].

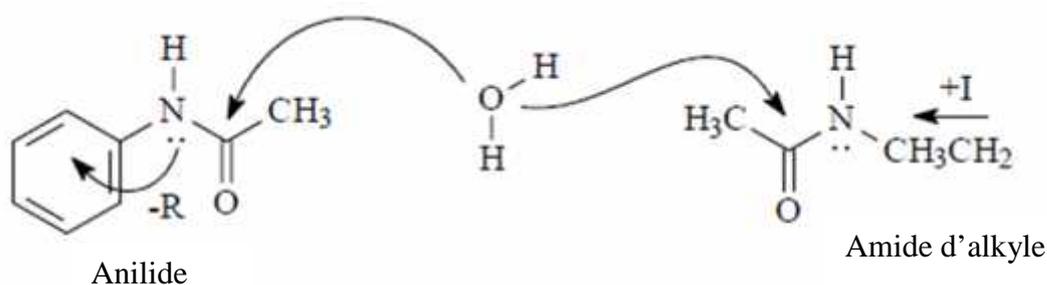


Figure 9 : Groupements attracteurs par effet mésomère facilitant l'hydrolyse de l'amide

En outre, les amides à encombrement stérique peuvent être hydrolysés plus lentement que les amides non encombrés en raison de l'accès limité pour les nucléophiles (Figure 10) [4].

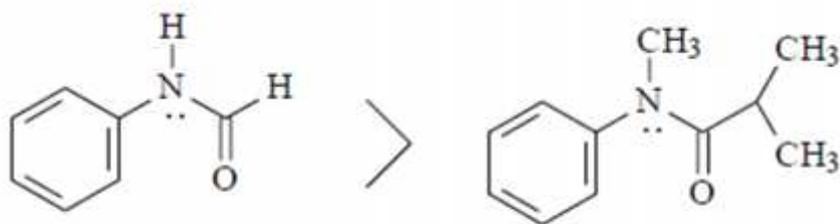


Figure 10 : Comparaison entre la vitesse de l'hydrolyse des anilides encombrées et moins encombrées

II.1.7. Adsorption du rayonnement visible par les amides et dérivés

L'action d'un rayonnement sur une molécule organique se traduit par l'absorption d'une partie de l'énergie E qui correspond à la transition d'un électron vers un niveau énergétique supérieur : par exemple, le passage d'un électron d'une orbitale liante vers une orbitale π^* antiliante [6].

Les dérivés des amides absorbent les ondes électromagnétiques dans le visible, leurs longueurs d'onde d'absorption varient en fonction de l'étendu du système conjugué de la molécule et le nombre de groupements chromophores et auxochromes. Ainsi une molécule colorée peut schématiquement se présenter comme comportant :

- Un groupement attracteur (- M) : chromophore ;
- Un système aromatique : noyau benzénique ;
- Un groupement donneur (+ M) : auxochrome.

III. Utilisation et Impacts des amides et dérivés

III.1. Utilisation des amides et dérivés

Les amides et dérivés sont largement utilisés comme colorants dans l'industrie textile, ils sont utilisés sur les fibres cellulosiques (particulièrement le coton), mais ils peuvent aussi s'appliquer sur la viscose, l'acétate de cellulose, le lin et parfois le polyester. De même ils peuvent être utilisés dans de nombreux autres domaines, comme la médecine, l'industrie pharmaceutique, cosmétique et alimentaire [7].

III.2. Affinité des amides pour la cellulose

L'affinité des amides pour la cellulose varie largement, en fonction de leur structure [7]. La présence de groupements aromatiques dans la structure des amides, conduit à une plus grande affinité pour les fibres cellulosiques [8, 9].

L'affinité de dérivés des anilides naphtol-AS pour la cellulose est due à la présence des groupements amide [10], ces derniers sont impliqués dans une tautomérie amido-iminol (Figure 11) [11], leur comportement spécifique est probablement déterminé par cet équilibre tautomérique [9].



Figure 11 : Liaison hydrogène formée avec l'amide et l'iminol.

III.3. Toxicité des amides et dérivés

Dans un sens large, la toxicité est l'aptitude d'une substance à causer des dommages à un organisme vivant [12].

La toxicité des dérivés des amides varie en fonction de plusieurs facteurs : l'acidité, la basicité, le caractère cationique et anionique, la position des substituants, la liaison hydrogène intramoléculaire, le niveau de lipophile /hydrophile et la vitesse de réduction qui est influencée par les substituants attracteurs d'électrons [13].

Les colorants acides ne sont pas toxiques, par contre les colorants basiques ont une toxicité aquatique élevée [14].

III.4. Impacts des amides sur l'Homme et l'environnement

Les colorants synthétiques représentent une classe importante de composés organiques toxiques qui sont rejetés dans l'environnement en raison du développement rapide des industries textiles. Ces polluants industriels sont des contaminants fréquents dans les eaux usées et sont considérés comme l'une des principales sources de pollution.

L'augmentation du nombre de cancers de la vessie observés chez des ouvriers de l'industrie textile, est liée à leur exposition prolongée à certains colorants [15].

L'hydrolyse des amides et en particulier pour les dérivés des anilides, par voie enzymatique chez les être vivants conduit respectivement aux acides carboxyliques et aux amines aromatiques, ces derniers ont des effets pathologiques divers et leurs propriétés toxicologiques varient en fonction de ses substituants, mais certaines effets sont communs à tous les amines aromatiques, entre autres :

- Le cancer des voies urinaires, en particulier de la vessie ;
- Le risque d'intoxication aiguë, notamment la méthémoglobinémie, qui peut produire des effets nocifs sur les globules rouges ;
- La sensibilisation, surtout de la peau, mais parfois aussi des voies respiratoires.

IV. Evaluation du risque : méthode basée sur des tests biologiques

Le danger de la substance peut être caractérisé en calculant deux types de valeurs seuils pour les effets toxiques. En comparant statistiquement les effets observés dans les différentes concentrations testées par rapport aux témoins, nous pouvons déterminer une concentration en produit qui n'a pas d'effet significatif chez les organismes exposés. Par ailleurs, il est possible de modéliser la relation concentration-réponse afin de calculer des concentrations en toxique provoquant x% d'effet sur les organismes exposés [8].

Par exemple, la MRC_{50} (concentration réduisant la métamorphose) correspond à la concentration qui provoque 50% de mortalité chez les individus exposés.

CHAPITRE II : MODELISATION MOLECULAIRE

I. Introduction

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique permettent de réaliser des expériences dites *in silico* dans lesquelles, il est alors possible de déterminer les paramètres géométriques des molécules avec une très grande précision, ainsi que de calculer leurs énergies relatives. Les méthodes de chimie quantique permettent également de calculer diverses propriétés électroniques et optiques des molécules, permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou au moins la rationalisation de leur réactivité.

II. Rappels théoriques

II.1. Equation de Schrödinger

En chimie quantique, un système moléculaire est décrit par la fonction d'onde totale (\mathbf{R}, \mathbf{r}) donnée par l'équation de Schrödinger stationnaire :

$$H(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E(\mathbf{R}, \mathbf{r})$$

Où \mathbf{R} et \mathbf{r} représentent respectivement l'ensemble des coordonnées des noyaux et des électrons, E est l'énergie totale du système et H l'hamiltonien total non-relativiste indépendant du temps du système.

$$H(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = T_N(\mathbf{R}) + T_e(\mathbf{r}) + V_{NN}(\mathbf{R}) + V_{Ne}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) + V_{ee}(\mathbf{r})$$

$$T_N(\mathbf{R}) = - \sum_k \frac{1}{2M_k} \nabla_k^2 \quad \text{Energie cinétique des noyaux}$$

$$T_e(\mathbf{r}) = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \text{Energie cinétique des électrons}$$

$$V_{NN}(\mathbf{R}) = \sum_k \sum_{l>k} \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad \text{Potentiel d'interaction noyau-noyau}$$

$$V_{Ne}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = - \sum_i \sum_k \frac{Z_k}{d_{ik}} \quad \text{Potentiel d'interaction noyau-électron}$$

$$V_{ee}(\mathbf{r}) = \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$$

Potentiel d'interaction électron-électron

La fonction d'onde totale $\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r})$ contient toute l'information que l'on peut obtenir sur le système moléculaire correspondant [16], mais la résolution analytique de l'équation de Schrödinger qui lui est donnée est impossible pour la grande majorité des systèmes moléculaires. Il faut donc recourir à des approximations afin de s'approcher de la solution exacte de cette équation [17].

II.2. L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer s'appuie sur l'importante différence de masse entre l'électron et le noyau ($M_n = 1800m_e$), Cette observation implique que les noyaux sont caractérisés par des mouvements beaucoup plus lents que les déplacements concernant les électrons du système.

Dans cette approximation, la résolution de l'équation de Schrödinger revient à calculer les énergies électroniques pour des positions nucléaires fixées : les noyaux sont «privés de leur statut dynamique» et sont réduits à une charge positive qui est devenue «externe» au nuage électronique. Le problème a été simplifié parce que les seules particules à considérer sont désormais les électrons chargés négativement et se déplaçant dans le potentiel externe des noyaux [18].

II.3. Méthodes quantiques

II.3.1. Méthodes ab-initio

Les méthodes ab-initio et semi-empiriques ne diffèrent que par les modalités du calcul qui conduit à la résolution des équations Hartree - Fock.

Dans les premières, toutes les intégrales et tous les électrons sont pris en compte. Les orbitales de Slater, difficiles à calculer, sont remplacées par des "contractions" de gaussiennes, sommes de fonctions mathématiques dont les propriétés facilitent le calcul. Mais il faut surtout retenir que la taille des fichiers sur disque et le temps de calcul augmentent approximativement comme n^4 , où n est le nombre de fonctions de base utilisées. En revanche,

la qualité des résultats croît beaucoup moins vite et tend vers une certaine limite, compte tenu de l'approximation orbitale [20].

II.3.2. Méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes semi-empiriques, les électrons internes ne sont pas pris en compte dans les calculs, les intégrales de recouvrement et un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées, les différentes méthodes se distinguant par l'étendue des simplifications, de plus, certains éléments de la matrice de Fock ne sont pas calculés, mais déterminés empiriquement ou ajustés sur d'autres valeurs expérimentales. Enfin, le temps de calcul et la place nécessaire sur le disque augmentent approximativement comme n^2 , où n est le nombre d'orbitales de valence.

Dans la pratique, le choix de la méthode est donc dicté par la taille de la molécule, les informations voulues (charges, géométries optimisées, potentiels d'ionisation, chemins de réaction, etc.), la précision souhaitée pour ces grandeurs et la durée du calcul [19].

II.3.3. La théorie de la Fonctionnelle de Densité DFT (*Density Functional Theory*)

Les premières bases de la DFT ont été données en 1964 par Hohenberg et Kohn, qui ont démontré la possibilité de calculer les propriétés d'un système à l'aide de la densité électronique. Ensuite, Kohn et Sham ont rendu possible l'application de la DFT en chimie quantique, qui utilise un jeu d'équations comparables à celles de Hartree-Fock, et surtout introduit les fonctionnelles d'échange-corrélation modélisant la corrélation électronique [17].

– Premier théorème de Hohenberg et Kohn

l'énergie totale du système à l'état fondamental est également une fonctionnelle unique universelle de la densité électronique, soit : $E = F[\rho(r)]$

- Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :

Pour un potentiel V_{ext} et un nombre d'électrons M donnés, l'énergie totale du système atteint sa valeur minimale lorsque la densité correspond à la densité exacte de l'état fondamental [17] :

$$\left. \frac{\delta E[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} \right|_{\rho_0(\vec{r})} = 0$$

Selon les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn, la résolution de l'équation de Schrödinger consiste à rechercher la minimisation de $E[\rho(\vec{r})] : \frac{\delta E}{\delta \rho(\vec{r})} = 0$ en appliquant la contrainte

de conservation du nombre total de particules : $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = M$

– Les équations de Kohn-Sham

Dans le formalisme de Kohn-Sham, le potentiel effectif formulé en tant que fonctionnelle de la densité électronique s'écrit [18] :

$$V_{\text{eff}}(\vec{r}) = V_{\text{eff}}[\rho(\vec{r})] = V_{\text{ext}}(\vec{r}) + \frac{\delta E_H[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} = V_{\text{ext}}(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc}(\vec{r}) \quad (1)$$

où $V_{xc}(\vec{r})$ est le potentiel d'échange-corrélation, dérivée fonctionnelle de

$$\rho(\vec{r}) : V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})},$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^M |\varphi_i(\vec{r})|^2$$

Au sein du modèle de particules de type fermions non interactives, la densité électronique peut être décrite comme une somme de densités mono-particules.

L'approche de Kohn-Sham réduit ainsi le problème «à plusieurs électrons» en des équations mono-électroniques [17, 18].

L'équation de Schrödinger à résoudre dans le cadre de cette approche de Kohn-Sham est ainsi de la forme :

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2_{\vec{r}_i} + V_{\text{eff}}(\vec{r}) \right] |\varphi_i(\vec{r})\rangle = \varepsilon_i |\varphi_i(\vec{r})\rangle \quad (2)$$

Les équations (1 - 2) correspondent aux équations de Kohn-Sham. Elles doivent être résolues de façon auto-cohérente, c'est à dire en débutant à partir d'une certaine densité initiale, un potentiel $V_{eff}(\vec{r})$ est obtenu pour lequel l'équation (2) est résolue et une nouvelle densité électronique est alors déterminée. A partir de cette nouvelle densité, un nouveau potentiel effectif «amélioré» peut être calculé. Ce processus est répété de façon auto-cohérente jusqu'à ce que la convergence soit atteinte, en d'autres termes jusqu'à ce que la nouvelle densité électronique soit égale ou très proche de la précédente (correspondant au critère de convergence fixé).

II.3.3.1 Les principales méthodes de la DFT

Il existe de nombreuses approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans Gaussian par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième celle de la corrélation.

- Méthodes basées sur l'approximation de la densité locale (LDA), et l'approximation de la densité de spin locale (LSD).

Dans l'approximation LDA, la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) dv$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom LSD (Local Spin Density) ; la fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités α et β sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD}[\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{XC}(\rho_{\alpha}(\vec{r}), \rho_{\beta}(\vec{r})) dv$$

Les mots clés correspondant dans Gaussian est SVWN (échange : Slater, corrélation : Vosko, Wilk, Nusair) et SVWN5 ; ces méthodes fournissent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométries, fréquences), mais conduisent à de très mauvaises données énergétiques [20].

- Méthodes basées sur les approximations du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides.

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSD, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange corrélation dépendants, non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$\text{La partie d'échange est } E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dv$$

de : Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang(PW) avec les variantes 86 et 91 ; les mots clés correspondants dans Gaussian sont : BLYP, BPW86, BPW91 [20].

La méthode HF traite correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides basées sur une combinaison empirique de ces énergies avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de «B3LYP », par ce qu'elle est très efficace pour un grand nombre de molécules organiques et inorganiques [20].

II.3.3.2. Bases de gaussian 98

La plupart des méthodes nécessitent qu'un ensemble de base doit être spécifié. Les exceptions sont constituées pour quelques méthodes pour lesquelles l'ensemble des bases est défini comme une partie intégrante de la méthode [21].

Un principal avantage de l'utilisation d'une méthode mixte consiste en la diminution de la dépendance à la base. Cette propriété est respectée dans la méthode DFT, qui est peu sensible à la base utilisée. Ainsi, il est possible d'obtenir des résultats, avec la même précision, avec les bases 6-31G (d) et 4-31G [21].

III. Conclusion

Les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, offrent le meilleur compromis entre exactitude et temps de calcul. Le principal objectif étant d'obtenir des grandeurs géométriques, électroniques et optiques les plus exactes possibles des 23 molécules dérivées des anilides étudiés. Nous avons systématiquement choisi la fonctionnelle B3LYP dont la qualité est justifiée par sa fréquente utilisation dans la littérature en général et par notre équipe de recherche en particulier [22, 23].

PARTIE EXPERIMENTALE

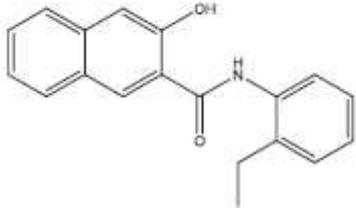
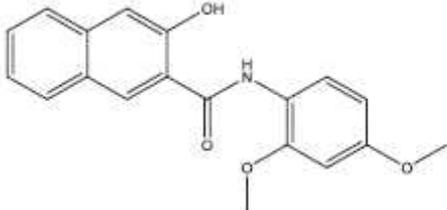
I. Matériel et Méthodes

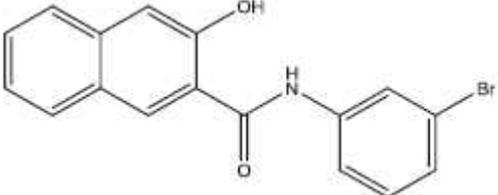
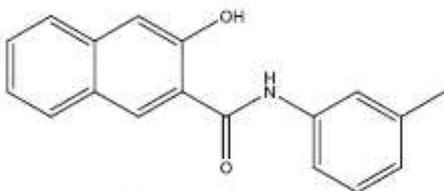
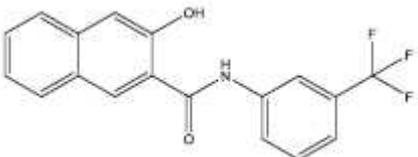
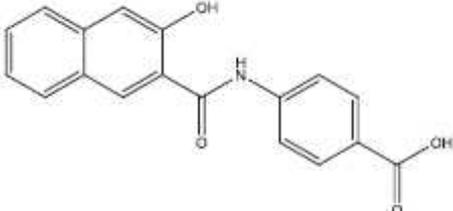
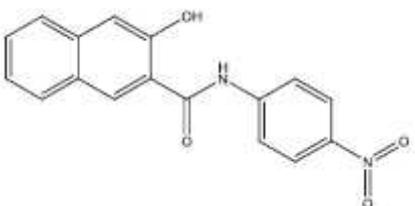
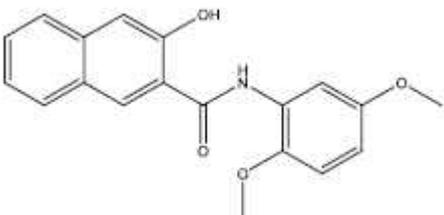
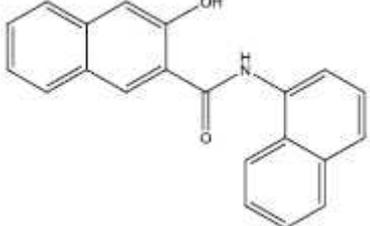
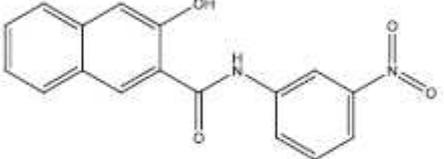
I.1. Données expérimentales

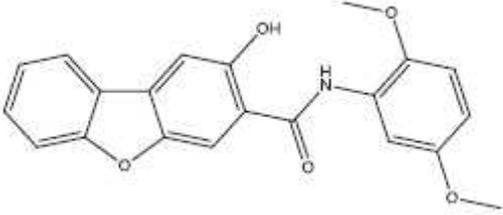
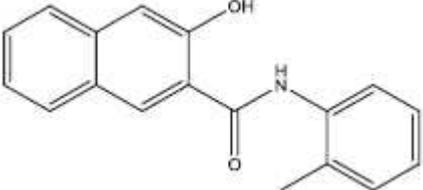
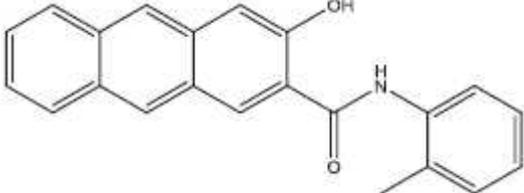
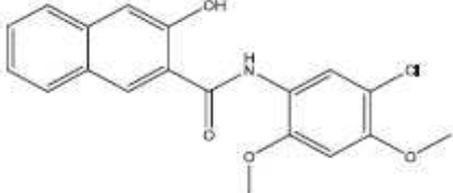
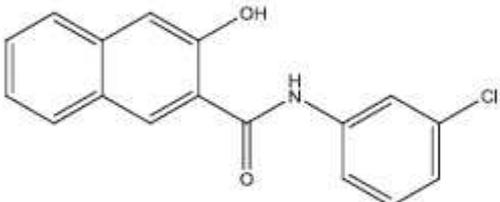
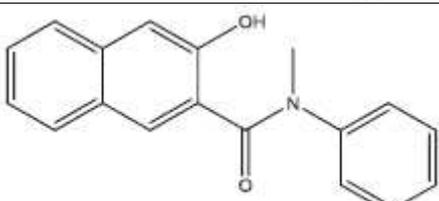
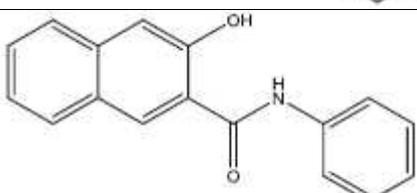
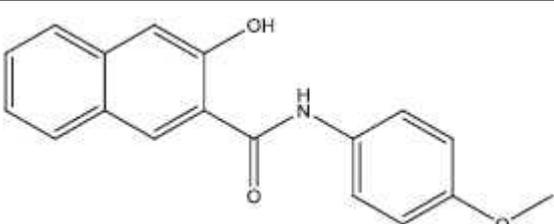
La toxicité de 23 molécules dérivées des anilides, sujet de notre étude, a été déterminée par une équipe Roumaine Sergiu Adrian Chicu et ses collaborateurs [1], en utilisant des méthodes basées sur les tests biologiques. Ces molécules, ont été synthétisées à l'Institut de chimie de Timisoara de l'Académie Roumaine. Elles ont été utilisées seules ou sous forme de solutions de concentrations connues dans le méthanol ou l'eau de mer.

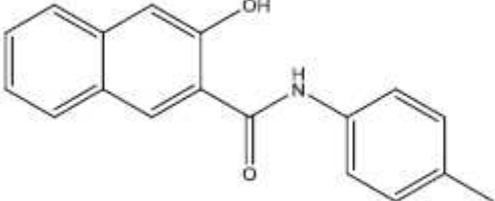
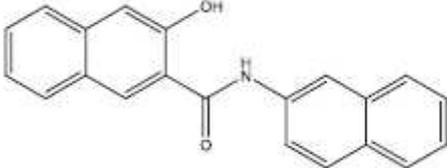
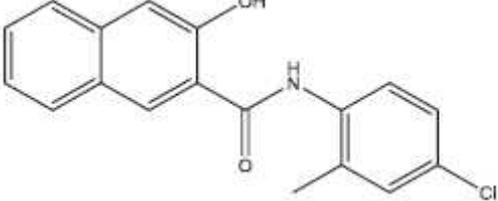
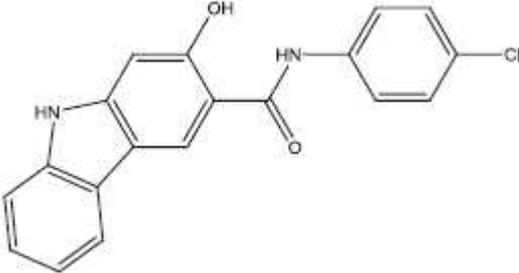
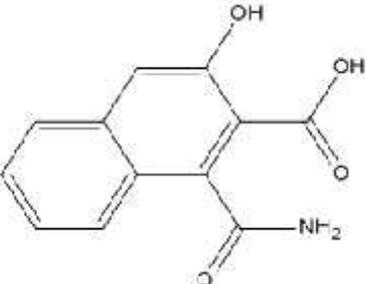
Les conditions et méthodes du test sont identiques à celles décrites dans des travaux antérieurs (Chicu et ses collaborateurs) [24]. Les larves de *H. echinata* ont été exposées pendant 3 h à l'eau de mer contenant du CsCl et l'une des molécules d'essai. Le pourcentage d'animaux qui ont subi la métamorphose est déterminé le jour suivant. La concentration des molécules d'essai (exprimée en M), varie de façon à déterminer la concentration à laquelle la fréquence de l'induction est réduite de 50% par rapport à un contrôle. Cette concentration est appelée MRC50 (concentration réduisant la métamorphose) et elle est exprimée comme la valeur inverse de son logarithme ($\log 1 / \text{MRC50}$) (tableau 2). La précision expérimentale ($\log 1 / \text{MRC50}$) des données a été vérifiée par le calcul des écarts-types, qui ont été déterminés par le programme Microsoft Office Excel 2003.

Tableau 2 : Toxicité d'une série de molécules dérivées des amides

Molécule	Formule de la molécule	Toxicité : $\log (1 / \text{MRC50})$
1		5,44
2		5,47

3		3,65
4		4,29
5		3,85
6		3,28
7		3,85
8		3,42
9		5,94
10		5,33

11		3,49
12		5,70
13		3,52
14		5,32
15		3,38
16		3,88
17		3,35
18		3,35

19		3,64
20		4,81
21		3,47
22		7,05
23		3,29

A partir de l'interprétation des résultats expérimentaux Chicu et ses collaborateurs ont montré que la toxicité des molécules dérivées des anilides est influencée par la position des substituants dans le groupe phényle. Ainsi, les molécules substituées en position 3 (par exemple dans les molécules 15, 3, 5, 4, sauf la molécule 10) et en position 4 (par exemple dans les molécules 19, 7, 18, 6), ont des toxicités plus faibles. Par contre les molécules substituées en position 2 (par exemple dans les molécules 12 et 1), ou en position 2 et 4 (dans les molécules 2 et 14, à l'exception des molécules 21 et 8), ont des valeurs de toxicités élevées. Les composés 9 et 20, qui ont le groupe naphthyle (volumineux) au lieu du phényle, peuvent se comporter comme ceux ayant des substituants respectivement en positions 2 et simultanément 2 et 4.

I.2. Propriétés électroniques et géométriques des molécules étudiées

I.2.1. Energie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO)

- E_{HOMO} : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, se réfère à l'aptitude électro-donneur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons [25, 26].
- E_{LUMO} : est l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée, se réfère à l'aptitude électro-accepteur de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons [25, 26].

I.2.2. Energie gap : E_{gap}

Dans le cas des molécules organiques conjuguées, les niveaux HOMO et LUMO se rapprochent, entre ces deux bandes se trouve un interval d'énergie dans lequel un porteur de charge ne peut pas se retrouver, il s'agit d'une bande interdite. L'interval d'énergie entre les deux bandes est appelé gap. Plus l'énergie E_{gap} d'une molécule est plus faible plus la conductivité est importante [27]. L'énergie E_{gap} est calculée par la formule suivante [28] :

$$E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

I.2.3. Le potentiel d'ionisation I

Le potentiel d'ionisation ou l'énergie d'ionisation d'un atome ou d'une molécule est l'énergie qu'il faut fournir à un atome neutre pour arracher un électron et former un ion positif, il est calculé par la formule [25, 26] :

$$I = - E_{\text{HOMO}}$$

C'est une grandeur qui est toujours positive, ce qui signifie qu'il faut fournir de l'énergie à un atome pour lui arracher un électron.

I.2.4. L'affinité électronique

L'affinité électronique se réfère à l'aptitude d'un atome neutre ou molécule à capter un électron supplémentaire, elle est calculée par la formule [25, 26, 29] :

$$A = - E_{LUMO}$$

I.2.5. Le potentiel chimique électronique PCE

Le potentiel chimique sert à déterminer le sens du transfert d'électrons lors d'une condensation entre deux molécules, en effet : soient deux molécules A et B, si le potentiel chimique de la molécule A est supérieur à celui de la molécule B, alors ceci implique que le transfert d'électrons aura lieu de la molécule A vers la molécule B et vis versa ; il est calculé par la formule [29 - 32]:

$$PCE = (E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2$$

I.2.6. La dureté χ

La dureté donne une idée sur la durée relative d'une molécule à conserver les électrons dans son environnement, en effet : soient deux molécules A et B, si la dureté de la molécule A est inférieure à celle de la molécule B, alors ceci signifie que la molécule A conserve peu les électrons dans son environnement par rapport à la molécule B, elle est calculée par la formule [29 - 32] :

$$\chi = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

I.2.7. L'électronégativité χ

L'électronégativité est la mesure de la tendance qu'a un élément à attirer les électrons lorsqu'il fait des liaisons avec un autre élément, elle est calculée par la formule [25, 26] :

$$\chi = (I+A)/2.$$

Avec :

I : potentiel d'ionisation de la molécule et A : affinité électronique de la molécule

I.2.8. La mollesse χ

La mollesse est la facilité avec laquelle la molécule cationique A^+ peut recevoir des électrons, ou anionique A^- pour perdre des électrons ; elle calculée par la formule [25,26] :

$$\dagger = 1/y$$

Avec y : la dureté

I.2.9. L'indice de l'électrophilie globale \check{S}

L'indice de l'électrophilie globale d'une molécule est le nombre d'électrons qu'il peut acquérir par un électrophile, s'elle est immergé dans un nuage d'électrons libres. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces.

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge, l'indice d'électrophilie globale est calculé en utilisant la formule [29 - 32] :

$$\check{S} = -^2/2y$$

Avec μ : Le potentiel chimique électronique

et η : La dureté

I.2.10. L'indice de nucléophilie globale N

Le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à son aptitude à négliger sa densité électronique [30].

Aux valeurs élevées de nucléophilie correspondent des valeurs faibles de potentiel d'ionisation et inversement. Domingo et al ont calculé cet indice en utilisant les énergies HOMO obtenues par la méthode de Kohn – Sham, comme suit [29-32] :

$$N = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$$

TCE : Tétra-cyanoéthylène

II.3. Propriétés optiques

I.3.1. La force d'oscillateur f :

Soit E le champ électrique généré par la lumière. En l'absence de lumière, l'électron se trouve à une distance moyenne r du centre de gravité électrique de la molécule.

Quand on applique le champ \mathbf{E} , une force eE va déplacer l'électron de \mathbf{r} . La nouvelle distribution électronique est associée à un moment dipolaire induit appelé dipôle de transition :

$$\boldsymbol{\mu} = -e \mathbf{r}$$

La force d'oscillateur f est définie par la formule suivante [33] :

$$f = \frac{4\pi\nu m}{3\hbar e^2} |\mu|^2$$

Avec :

μ : Moment dipolaire induit ou dipôle de transition

ν est la fréquence de résonance

m : La masse de l'électron

$\hbar = h/2\pi$; avec h : Constante de Planck

e : La charge élémentaire

I.3.2. la longueur d'onde du maximum d'absorption } λ_{\max} :

C'est la longueur qui correspond au maximum d'absorption des radiations. La longueur d'onde du maximum d'absorption des molécules organiques varie en fonction de la longueur de la chaîne de conjugaison de la molécule [34].

I.3.3. L'énergie d'excitation E :

C'est l'énergie nécessaire pour faire passer un électron d'un niveau d'énergie stable à un niveau élevé, cette énergie qui est inversement proportionnelle à la longueur d'onde du maximum d'absorption λ_{\max} , est calculée en utilisant la formule [33] :

$$E = h c / \lambda_{\max}$$

Où h : la constante de Planck et c : la célérité de lumière

λ_{\max} : La longueur d'onde du maximum d'absorption

II. Résultats et discussions

II.1. Géométrie et structures optimisées des molécules étudiées

A partir des structures optimisées, nous pouvons déterminer tous les paramètres relatifs à la géométrie des molécules, à savoir : les distances interatomiques, les angles, les angles dièdre, les angles de torsion, etc.

Dans le présent travail, les géométries des structures optimisées (Figure 12) ont été obtenues en utilisant la fonctionnelle corrigée du gradient de Becke, Lee, Yang et Parr (B3LYP) [35] d'échange et de corrélation avec la base 6-31G(d) [36].



Molécule 1



Molécule 2

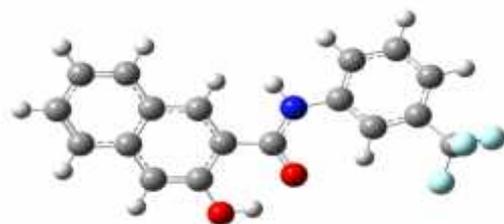


Molécule 3

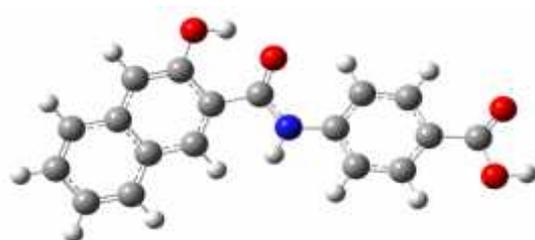


Molécule 4

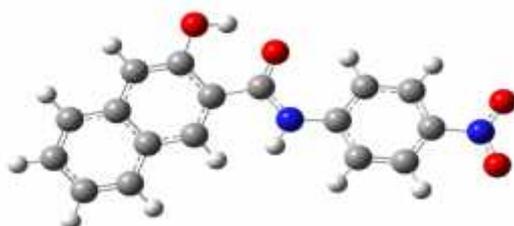
Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées



Molécule 5



Molécule 6



Molécule 7

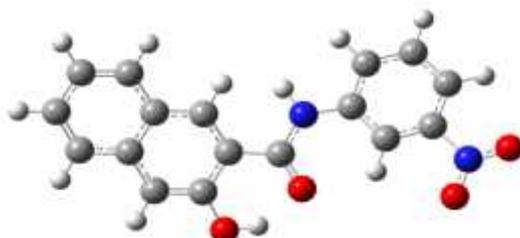


Molécule 8



Molécule 9

Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées (suite)



Molécule 10



Molécule 11



Molécule 12



Molécule 13

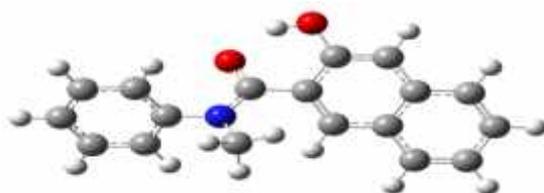


Molécule 14

Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées (suite)



Molécule 15



Molécule 16



Molécule 17

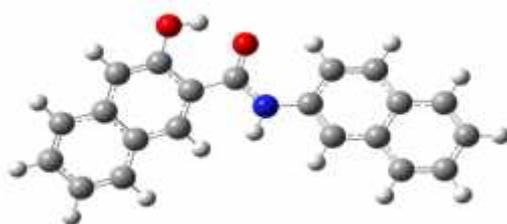


Molécule 18



Molécule 19

Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées (suite)



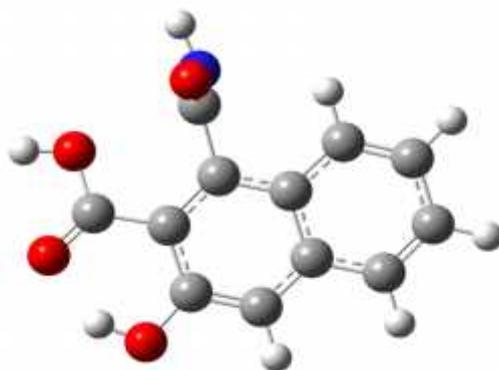
Molécule 20



Molécule 21



Molécule 22



Molécule 23

Figure 12 : Structures optimisées des molécules étudiées (suite)

II.2 Propriétés électroniques des molécules étudiées

Les structures de tous les composés étudiés sont optimisées avec la méthode DFT [37] en utilisant le logiciel Gaussian 09 [38], la fonctionnelle B3LYP [35] et la base 6-31G (d) [36], les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 3 :

A partir des structures optimisées de chaque molécule, nous avons déterminé directement l'énergie totale E_{tot} , le moment dipolaire μ , l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus élevée occupée E_{HOMO} , l'énergie de l'orbitale moléculaire vacante la plus basse E_{LUMO} , la charge de l'atome d'azote q_{N} et la charge de l'atome d'oxygène q_{O} .

En plus de ces descripteurs, nous avons calculer aussi : L'énergie E_{gap} , l'énergie d'ionisation I , l'affinité électronique A , le potentiel chimique électronique μ , la dureté chimique χ , l'indice d'électrophilie globale S , l'indice de nucléophilie globale N et l'électronégativité t .

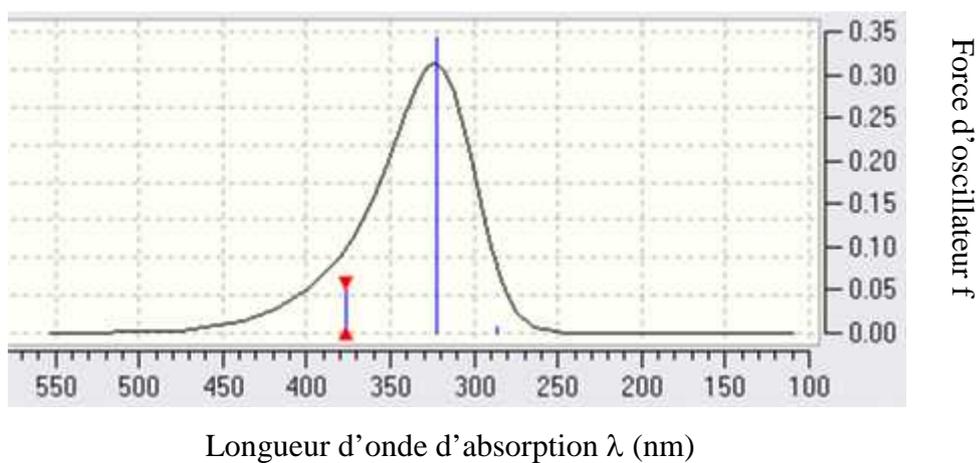
II.3 Propriétés optiques des molécules étudiées

Les valeurs des propriétés optiques ont été déterminées par la méthode TD-DFT [39] à partir des structures stables obtenues après optimisation par la méthode B3LYP/6-31G(d) [35, 36]. Dans le tableau 4, nous avons présenté les valeurs des longueurs d'onde des maximums d'absorption (λ_{max}), les forces d'oscillation (f) et les énergies d'excitation correspondantes à chaque transition. Les spectres UV – Visible obtenus pour quelques molécules étudiées sont présentés dans la figure 13.

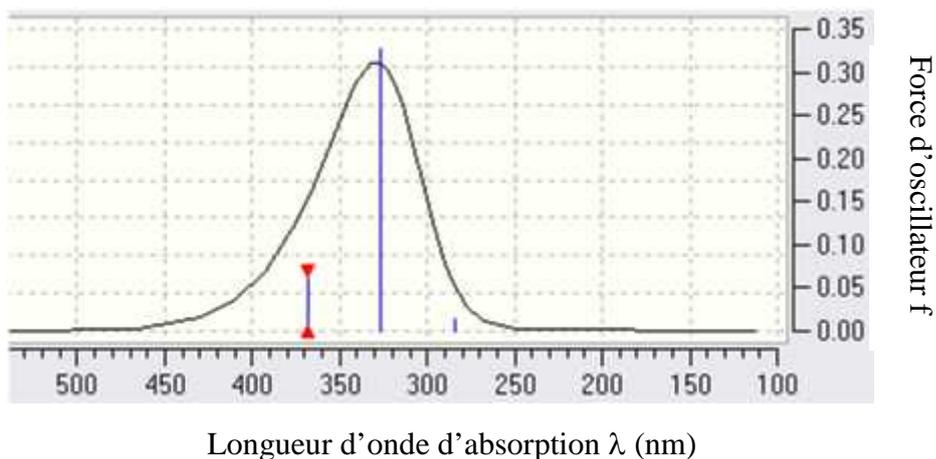
Tableau 4 : Valeurs des longueurs d'onde des maximums d'absorption λ_{max} (nm), forces d'oscillation (f) et énergies d'excitation E (eV) des molécules étudiées.

Molécule	E (ev)	λ_{max} (nm)	f
1	3,9249	315,89	0,2653
2	3,3752	367,34	0,1903
3	3,9661	312,61	0,3563
4	3,8738	320,06	0,3157
5	4,0156	308,76	0,3799
6	3,9221	316,12	0,5728
7	3,7827	327,76	0,6294
8	4,0718	304,5	0,2266
9	3,4949	354,76	0,2405
10	3,2913	376,71	0,0475
11	3,7102	334,17	0,2656
12	3,8338	323,39	0,2961
13	3,4618	358,15	0,2072
14	3,4726	357,04	0,1713
15	3,9773	311,73	0,3638
16	4,3186	287,09	0,065

17	3,846	322,37	0,3423
18	3,5467	349,58	0,2352
19	3,7944	326,76	0,3268
20	3,5656	347,73	0,2161
21	3,7902	327,12	0,3566
22	3,8766	319,83	0,2865
23	4,2289	293,19	0,0689

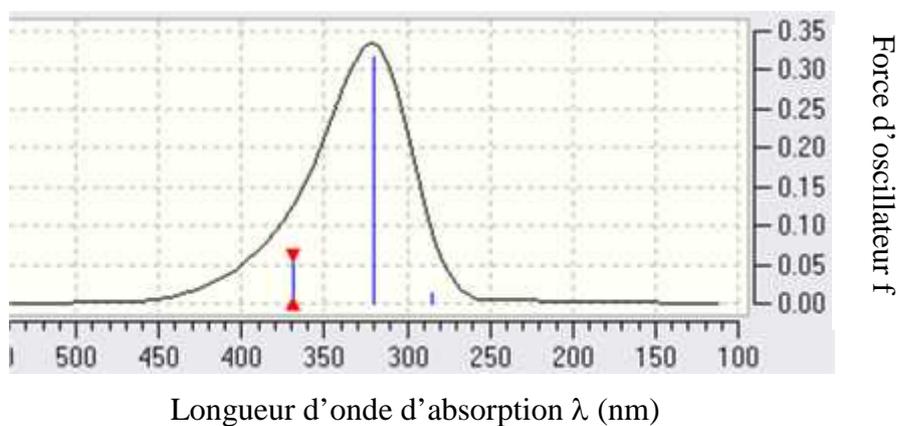


Molécule 17



Longueur d'onde d'absorption λ (nm)

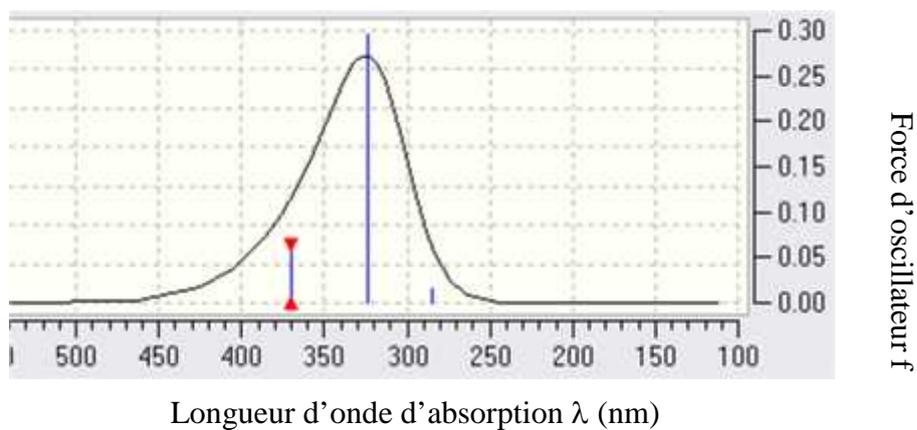
Molécule 19



Longueur d'onde d'absorption λ (nm)

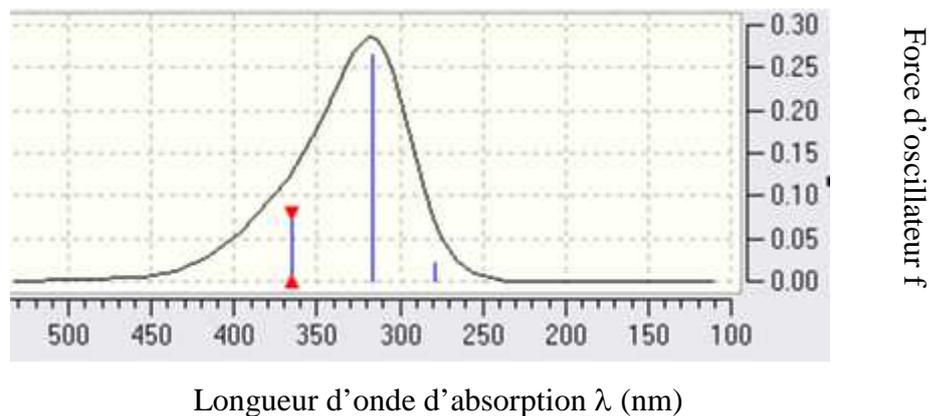
Molécule 4

Figure 13 : Spectres UV-Visible de quelques molécules étudiées.



Longueur d'onde d'absorption λ (nm)

Molécule 12



Molécule 1

Figure 13 : Spectres UV-Visible de quelques molécules étudiées (suite)

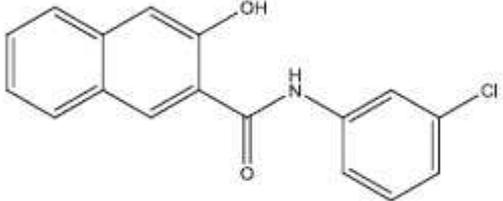
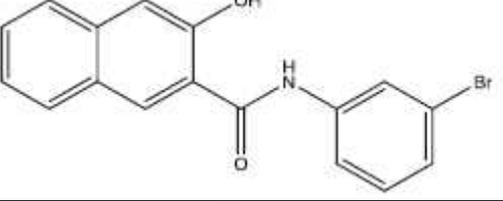
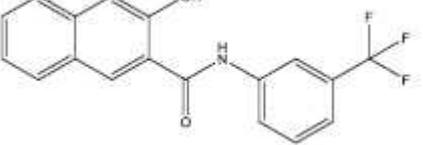
II. 4 Corrélation entre les résultats théoriques et expérimentaux

II.4.1 Effet des substituants en position méta du phényle :

Les groupements électro-attracteurs par effet inductif, ont une influence significative sur la toxicité de la molécule, le tableau 5 montre que plus l'effet attracteur est plus important plus la charge de l'atome d'azote augmente et par conséquent la toxicité diminue (résultats valables pour les trois molécules).

Tableau 5 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge de l'azote CN

Molécule	Structure chimique des molécules	Charge de l'azote : CN	Toxicité

15		-0,740	3,38
3		-0,741	3,65
5		-0,744	3,85

II.4.2 Effet des substituants attracteurs par effet mésomère +M en position méta et para :

L'effet mésomère +M n'affecte pas le groupement NO₂ en position méta (Figure 15), par contre il affecte les groupements NO₂ et COOH en position para (Figure 14), ce qui entraîne une diminution de la densité électronique de l'atome d'azote pour ces deux derniers, par rapport au premier cas comme le montre le tableau 6, par conséquent la toxicité des groupements NO₂ et COOH en position para est très faible par rapport au groupement NO₂ en position méta.

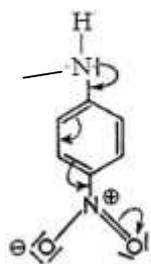


Figure 14 : Schéma de conjugaison complète

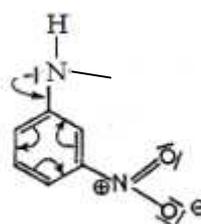
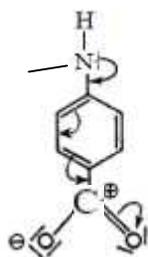


Figure 15 : Schéma montrant la non participation de NO₂ à la conjugaison

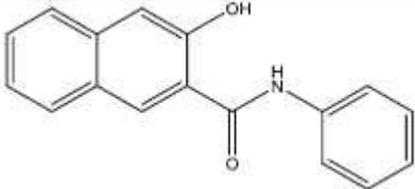
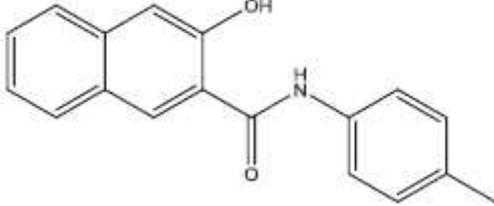
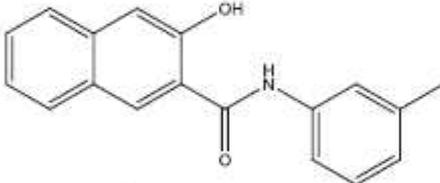
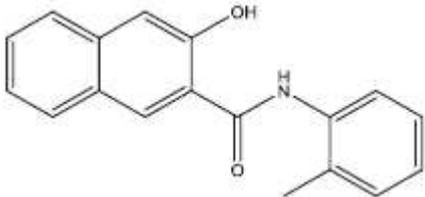
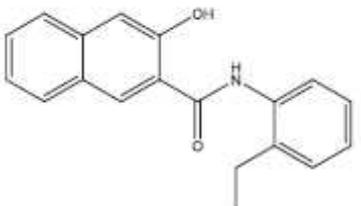
Tableau 6 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge de l'azote CN

Molécule	Structure chimique des molécules	Charge de l'azote N	Toxicité
6		-0,742	3,23
7		-0,746	3,85
10		-0,748	5,33

II.4.3 Effet de l'encombrement stérique :

L'encombrement stérique a aussi une influence significative sur la toxicité des molécules, le tableau 7 montre que plus l'encombrement stérique est plus important plus la force de l'oscillateur diminue et par conséquent la toxicité augmente pour les cinq molécules.

Tableau 7 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la force d'oscillateur f

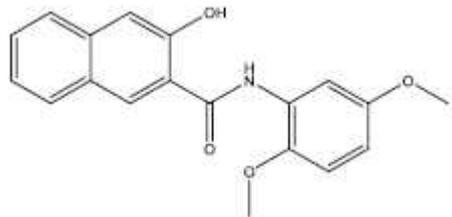
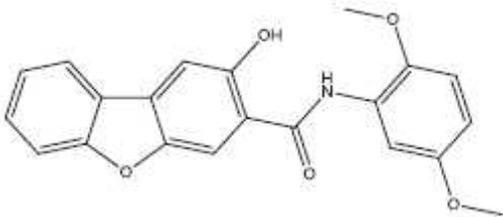
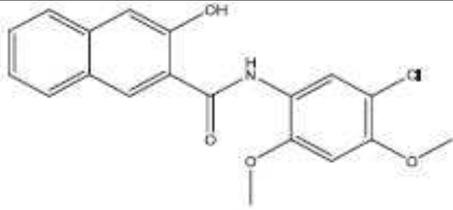
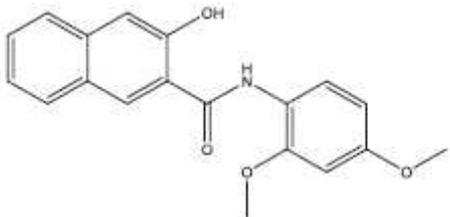
Molécule	Structure chimique des molécules	f	Toxicité
17		0,342	3,35
19		0,327	3,64
4		0,316	4,29
12		0,296	5,39
1		0,265	5,44

II.4.4 Effet du substituant oxy- méthyle en positions ortho et méta et en ortho et para :

La position du substituant oxy-méthyle a une influence significative sur la toxicité des molécules, le tableau 8 montre que les molécules substituées en positions ortho et méta, ont des valeurs des longueurs d'onde des maximums d'absorptions λ_{\max} inférieures à

celles substituées en positions ortho et para, par conséquent leurs toxicités sont plus élevées par rapport à celles des premières molécules.

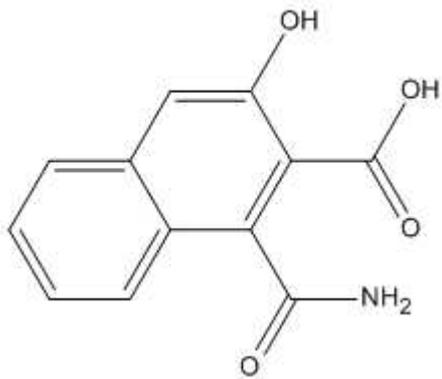
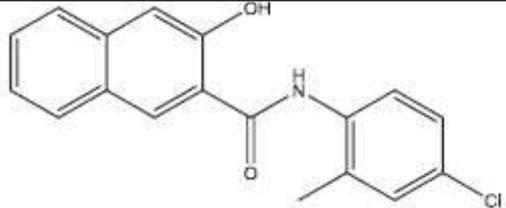
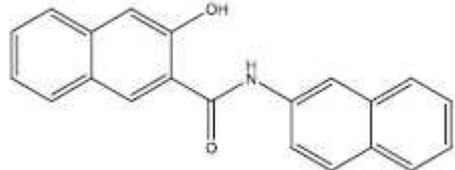
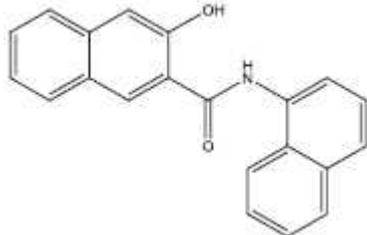
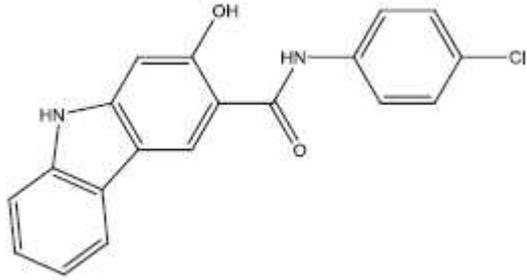
Tableau 8 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction des valeurs des longueurs d'ondes des maximums d'absorption λ_{\max}

Molécule	Structure chimique de la molécule	λ_{\max}	Toxicité
8		304,5	3,42
11		307,5	3,49
14		357,04	5,32
2		367,34	5,47

II.4.5 Effet de l'énergie d'ionisation I :

L'énergie d'ionisation a une influence significative sur la toxicité des molécules, le tableau 9 montre que plus l'énergie d'ionisation des cinq molécules diminue plus la toxicité augmente.

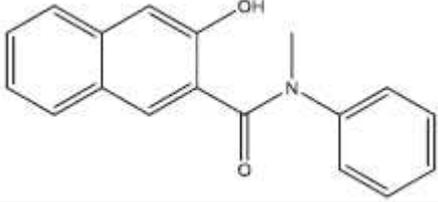
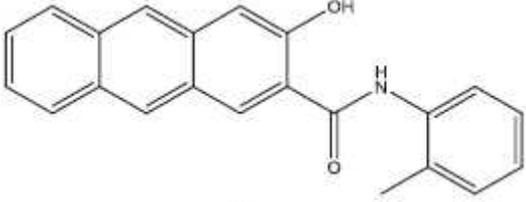
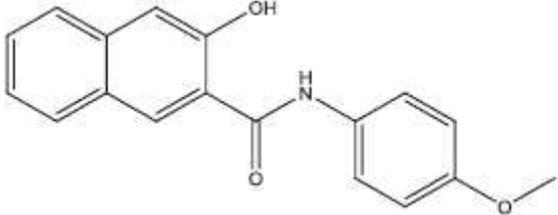
Tableau 9 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de l'énergie d'ionisation I

Molécule	Structure chimique des molécules	I (ev)	Toxicité
23		5,737	3,29
21		5,736	3,47
20		5,654	4,81
9		5,628	5,72
22		5,622	7,05

II.4.6 Effet de la charge de l'oxygène CO :

La charge de l'oxygène a une influence significative sur la toxicité des molécules, le tableau 10 montre que plus la charge de l'oxygène des trois molécules est importante plus la toxicité diminue.

Tableau 10 : Evolution de la toxicité des molécules en fonction de la charge d'oxygène CO

Molécule	Structure chimique des molécules	Charge de l'oxygène CO	Toxicité
16		-0,556	3,88
13		-0,566	3,52
18		-0,677	3,35

VI. Conclusion

L'analyse des résultats obtenus par modélisation moléculaire des propriétés géométriques, électroniques et optiques, de vingt trois molécules dérivées des anilides, montre qu'avec un seul descripteur, il est difficile d'expliquer la différence et la variation de toxicité de toutes les molécules, par contre en divisant les molécules en série, nous pouvons expliquer l'évolution et la différence entre la toxicité des molécules et trouver une corrélation entre un seul descripteur et la toxicité des molécules.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de notre travail a porté sur l'étude *in silico* de vingt trois molécules dérivées des anilides, qui nous a permis d'une part, de déterminer leurs propriétés géométriques, structurales, électroniques et optiques et d'autres part, d'expliquer, en utilisant

des paramètres calculés (descripteurs), la variation des toxicités calculées expérimentalement par Sergiu Adrian Chicu et ses collaborateurs [1] pour les différentes molécules. Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que la toxicité des ces molécules est influencée avec des degrés différents par plusieurs descripteurs.

Les paramètres responsables de l'augmentation de la toxicité, en regroupant les molécules en séries, et en choisissant un seul descripteur sont : l'effet des groupements électro-attracteurs par effet mésomère en position méta, l'effet stérique, l'effet des groupements électro-donneurs simultanément dans les deux positions ortho et para et l'énergie d'ionisation.

Pour trouver une corrélation générale, nous comptons faire appel dans les travaux à venir à l'étude QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), qui permettrait de mettre en place une relation mathématique (Modèle) reliant de manière quantitative plusieurs descripteurs avec la toxicité, à l'aide des méthodes statistiques et d'analyses de données ; ce modèle sera par la suite utilisé pour prévoir la toxicité d'autres molécules appartenant à la même série et ce dans l'objectif de prédire leurs toxicités sans faire des essais d'études de toxicité *in vitro* et *in vivo*, processus long et coûteux, et éviter ainsi de travailler sur des animaux. Les essais expérimentaux ne seront alors utilisés qu'en cas de nécessité absolue et seront réservés à des cas particuliers.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[1]. Chicu. S. A. et al. Hydractinia echinata test system. II. SAR toxicity study of some anilide derivatives of Naphthol-AS type, Chemosphere, 82, 1578-1582 (2011).

[2]. BOUNEHAS. R. Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1,2,3-TRIAZINE, mémoire de master, Université Med Khider Biskra, Algérie (2014)

[3]. Pierrick. H. **Amide – Définition, Santé-Medecine (2014)**

<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/21528-amide-definition#q=amide&cur=1&url=%2F>

[4]. Jack. D. Amides and related functional groups, Principles of Drug Action 1, Spring (2005).

[5]. Kevin. A. organic and Biochemistry for Today (4th ed.) Spencer L. Seager / Michael R. Slabaugh chapitre 6 : Amines and Amides. University San Angelo, Texas, CHEM 2353 Fundamentals of Organic

<https://www.angelo.edu/faculty/kboudrea/#CHEM2353>

[6]. Miocque. M. Combet Farnoux C. Moskowitz H. Abrege Chimie Organique tome 2

[7]. Schaeffer. A. Melliand Textilberichte, 41, (1960)

[8]. Virginie. D. Perspective pour l'évaluation des effets des substances chimiques(2005)

[9]. Peters. R. H. Summer H. H, J. Soc. Dyes. Colour. 71, (1955)

[10]. Lincke. G. Melliand Textilberichte, 51, 12, (1970)

[11]. Nenitescu. C. D. "Chimie Organica", Vol. 1, Ed. Didactica si Pedagogica, Bucuresti, (1974)

[12]. Alpha. O. D. contribution à la caractérisation des profils dangers physico-chimiques des liquides ioniques

[13]. Chicu. S. A et al. The *Hydractinia echinata* Test-System. III: Structure-Toxicity Relationship Study of Some Azo, Azo-Anilide, and Diazonium Salt Derivatives

[14]. ANNEXE II : Colorants et pigments

[file:///C:/DOCUME~1/pc/LOCALS~1/Temp/Rar\\$EX23.204/Bibliographie/9%20%20ANNE%20II%20%20COLORANTS%20ET%20PIGMENTS.htm](file:///C:/DOCUME~1/pc/LOCALS~1/Temp/Rar$EX23.204/Bibliographie/9%20%20ANNE%20II%20%20COLORANTS%20ET%20PIGMENTS.htm)

[15]. Bendahma. Y. H. Etude de la diffusion des molécules de bas poids moléculaire dans des réseaux de polymères acryliques

[16]. Bouzakraoui. S. Etude théorique et expérimentale des polymères, oligomères et nanostructures -conjugués comportant des enchaînements phénylènes pour des applications en optoélectronique (2008)

[17]. Kévin. M. *Étude théorique de l'interaction Molécule – Substrat*

[18]. Christine. F. Application de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité à la modélisation de la diffusion de l'ion oxygène dans des électrolytes solides modèles et des conducteurs mixtes

[19]. Hervé. M. Reconnaissance de formes moléculaires dans les relations structure – activité

[20]. Chaquin. P. (LCT-UPMC) *Pratique de la Chimie Théorique*

[21]. Sylvain. C. formalisme et implémentation des gradients analytiques pour les méthodes mixtes sr-DFT/Ir-WFT et leurs applications à quelques cas critiques de la DFT

[22]. Becke. A. D. J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648 ; P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, J. Phys. Chem. 98 (1994) 11623.

[23]. Bouzakraoui. S. S. M. Bouzzine, M. Bouachrine, M. Hamidi, phys. Chem. New, 19 (2004) 104 ; S. M. Bouzzine, S. Bouzakraoui, M. Bouachrine, M. Hamidi, phys. Chem. New, 19 (2004) 110 ; M. Bouachrine, O. Benaqqa, H. Toufik, M. Hamidi, J.-P. Lère-Porte, F. Serein-Spirau and A. Amine, Analele Universit tii din Bucuresti 19 N° 1 (2010) 35

[24]. Chicu. S. A. Herrmann, K.; Berking, S. (2000). An approach to calculate the toxicity of simple organic molecules on the basis of QSAR analysis in *Hydractinia echinata* (Hydrozoa,

Cnidaria). QSAR 19, 227-236.

[25]. Taoufik. A. *Etude expérimentale et computationnelle de quatre alcaloïdes de type -carboline (2014)*

[26]. Lamchouri. F. et al. Quantitative structure–activity relationship of antitumor and neurotoxic -carboline alkaloids: nine harmine derivatives, *Res Chem Intermed DOI 10.1007/s11164-012-0752-1(2012)*

[27]. Gilles. H. COURS 5 : Propriétés optiques des semi-conducteurs organiques, Université Paris Diderot(2014)

[28]. Lamchouri. F. et al. Experimental and computational study of biological activities of alkaloids, isolated from Peganum harmala seeds, *J. Mater. Environ. Sci.* 1 (S1) (2010) 343-352

[29]. Abdellah. Z. Étude théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la condensation du -himachalène avec le dichlorocarbène par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

[30]. Redouan. H. Étude théorique de la chimio-, régio- et stéréosélectivité de l'interaction entre l' -trans-himachalène et le dichlorocarbène par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) B3LYP/6-311G (d, p)

[31]. Lakbaibi. Z. Etude theorique par la methode quantique DFT B3LYP/6-311G (d, p) de la reaction de formation des esters glycidiques -chlores en serie aliphatique

[32]. Lidija. K. New1(3Nitrophenyl)5,6dihydro4H[1,2,4]triazolo[4,3a][1,5] benzodiazepines: Synthesis and Computational Study

[33]. Nicolas. L. Laboratoire d'Ingénierie des Polymères pour les Hautes Technologies, Propriétés électroniques des polymères en couches minces (2010)

[34]. Bouzzine. M. etude physico-chimique par méthodes computationnelles des propriétés structurales et optoélectroniques des polymères, oligomères et nano-système p-conjugués à la base de thiophène, thèse Soutenue à l'Université Moulay Ismail Faculté des sciences et Techniques Errachidia (2008)

[35]. Becke. A. D. "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories," *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, pp. 1372-1377, 1993.

[36]. Castro. E. V. R, and F. E. Jorge, "Accurate universal Gaussian basis set for all atoms of the periodic table," *Journal of Chemical Physics*, vol. 108, pp. 5225-5229, 1998.

[37]. Parr. R. G. and W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989.

[38]. Gaussian 09. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[39]. Mosley. D. H. Fripiat J. G., Champagne, B. A. J. M, *Int.J Quantum Chem. Quantum Chem. Symp*, 28 (1994) 451.