



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ « Abbés LAGHROUR » DE KHENCHELA



FACULTÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département Sciences de la matière

N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Spécialité: Chimie.

Option : chimie du solide

**Synthèse, caractérisation, structure électronique et
interaction avec ADN de l'acide anthranilique**

*Réalisé par : Hemmam Souhila
: Sari Ikram*

*Dirigé par :
Dr. Benyza Nabil*

Membres de jury :

Dr. Allouche Fatima

Présidents

Dr. Benyza Nabil

Rapporteur

Dr. Aichi Mohamed

Examineur

Présenté le : 2019/2020

Remerciement

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu le tout Puissant de nous avoir donné la force et le courage afin de mener bien ce modeste travail.

Nous exprimons également notre gratitude au Dr Benyza Nabil en tant que direction de mémoire pour ses orientations, et ses conseils précieux qui nous ont vraiment donné la puissance et La force afin d'accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier Dr Allouche Fatima pour son soutien et son encouragement tout au long de la Réalisation de ce mémoire

Nos remerciements vont également à tous les membres de jury qui ont accepté de juger notre travail de recherche.

Enfin, nous tenons à remercier chaleureusement nos familles de leurs appuis et leurs patiences.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

A la mémoire de mon très cher père qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études, qui est ma première source de joie et de bonheur, ainsi que d'inspiration que dieu lui garde dans son vaste paradis

A ma mère qui m'a entourée d'amour, d'affection et qui fait tout pour ma réussite que dieu la garde

À mon fiancé qui n'toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A mes frères: Rabia; Lotfi; Saeid; Nounou.

A mes sœurs: Sonia; Nassima; Malika; Linda.

A mes amies: Bona, Samo, Zinoba, Dalal, Jiji, Nawal

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce Projet soit possible, je vous dis merci

Souhaila.

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

*A Ma très chère mère Djamila ; et à mon très cher père
Tayeb qui ont sacrifiés pour moi, pour tout leur soutien qu'ils m'ont
toujours*

*Témoigné et leur dévouement pour que je réussis dans mes études
Et ma vie.*

*A Mes frères. Et Mes belles sœurs,
À mon fiancé qui n'toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études*

*À toute ma famille
À toute mes collègues*

*À Tous mes chers amis qui n'oublieront pas et ne sera pas
Oublier tous mes souvenirs avec eux
À tous les étudiants de science de la matière.*

Ikram



Résumé

RESUME DE LA THESE

ملخص الأطروحة

Table de matière

Résumé :

Ce mémoire présente , l'étude d' interaction de l'acide anthranilique $C_6H_4(NH_2) (CO_2H)$ avec l'ADN, après la synthèse et l'étude structurale du composé " Acide Anthranilique, et étude in vitro et in silico de l'interaction de l'acide ortho anthranilique avec l'ADN, à partir des calculs la constante de liaison , l'énergie libre , taille du site de liaison , coefficient de diffusion et étude d'amarrage moléculaire, les résultats indiquent que le ligand OAA interagit avec l'ADN par les deux hydrogène de l'atome d'azote via une liaison hydrogène avec les atomes d'oxygène de DG10 et par les atomes d'oxygène via une liaison hydrogène avec les atomes d'hydrogène de DG10..

ملخص الأطروحة

ملخص:

يتناول هذا العمل المقدم في هذه المذكرة ,دراسة تفاعل حمض الانترانيليك مع الحمض النووي وذلك من خلال الدراسة الهيكلية والكميائية الكهربائية لتفاعل الحمض الاميني $C_6H_4(NH_2) (CO_2H)$ مع الحمض النووي من خلال حساب ثابت الربط والطاقة الحرة , وحجم وموقع الارتباط .وكذا معامل الانتشار والالتحام الجزيئي .حيث تم التوصل الى وجود ارتباط للحمض النووي مع الحمض الاميني $C_6H_4(NH_2) (CO_2H)$ حيث ترتبط ذرتي الهيدروجين الخاصة بذرة الازوت مع ذرة الاكسجين ل **DG10** عن طريق رابطة هيدروجينية .ام الارتباط الثاني فيتم برتباط ذرة الاكسجين مع ذرة الهيدروجين ل **DG10** عن طريق تشكيل رابطة هيدروجينية .

Table de matière



Table de matière

Table de matière

Table de Matière

+ Remerciements

+ Dédicaces

+ Résumé

+ Sommaire

+ Abréviations

+ Liste des figures

+ Liste des tableaux

Introduction Générale

Index des références bibliographiques

Chapitre I : Généralités sur les méthodes des calculs quantique

I. Les méthodes des calculs quantique.....	4
I.1.Introduction	4
I.2.Principe et approximation des méthodes calculs quantiques.....	5
I.2.1.Approximation de Born –Oppenheimer	5
I.2.2.Approximation orbitélaire.....	6
I.2.3. Approximation relativité.....	7
I.3.La théorie de la fonctionnelle de la densité	7
I.4.La théorie de Hartree-Fock (HF) et les méthodes post-HF.....	8
I.5. Méthodes semi empiriques.....	10
I.6.Bases des fonctions atomiques utilisé	11
I.6.1.Les fonctions de Slater.....	11
I.6.2.Les fonctions gaussiennes	11
I.6.3.Les fonctions diffuses	12
I.6.4.La méthode post Hartree Fock.....	13

Table de matière

I.7.Succés et limite de la DFT.....	15
I.8. Logiciels utilisés.....	15
I.8.1 Gaussien.....	15
Conclusion.....	15
Index des références bibliographiques.....	16
Chapitre II : Généralité sur les acides aminés.	
II. les acides aminés	18
II.1Introduction	18
II.2. Définition et structure	18
II.3. Classification des acides aminés	19
II.3.1.Polaires chargés.....	19
II.3.2.Polaires non chargés.....	20
II.3.4.Les acides aminés aux propriétés particulières.....	20
II.4.Rôles des acides aminés dans la chimie et en sciences de la vie.....	
II.4.1. Acides aminés en chimie.....	22
II.4.2.Acides aminés en sciences de la vie	22
II.4.3.Importance biologique.....	22
II.4.3.1.Structural.....	22
II.4.3.2.Energétique.....	22
II.4.3.3.Métabolique.....	22
II.4.3.4.Fonctionnel.....	23
II.5.Les acides aminés non naturels.....	23
II.5.1. Les acides aminés aliphatiques non naturels	23
II.5.1.1.Acides aliphatique acyclique.....	24
II.5.1.2. Acides aliphatiques cycliques.....	24
II.5.2.Les acides aminés aromatiques non naturels	24
II.6.L'importance des acides aminés non naturels.....	25
II.7.Acide Anthranilique.....	25
II.7.1.Identification.....	25

Table de matière

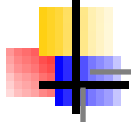
<i>II.7.2.</i> principaux synonymes.....	26
<i>II.7.3.</i> Structure.....	26
<i>II.7.4.</i> Biosynthèse.....	27
<i>II.7.5.</i> Les propriétés d'Anthranilique.....	27
<i>II.7.5.1.</i> propriétés toxicologiques.....	27
<i>II.7.5.2.</i> Propriétés chimiques et physiques.....	28
<i>II.8.</i> Utilisations.....	28
<i>II.9.</i> Techniques et moyens d'extinction.....	29
<i>II.9.1.</i> Moyens d'extinction.....	29
<i>II.9.2.</i> Techniques spéciales.....	29
<i>II.9.3.</i> Inflammabilité et explosibilité.....	29
<i>II.9.4.</i> Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT).....	29
<i>II.10.</i> Premiers secours.....	29
Index des références bibliographiques.....	30

Chapitre III :

III.1. Introduction	33
III.2. Matériels et logiciels utilisés	34
III.2.1.1 Diffraction des rayons X.	34
III.2.1.1. Principe de la diffraction des RX	34
III.2.2 Le logiciel WINGX.....	35
III.2.3. Le logiciel SHELLX	35
III.3. partie I : synthèse et étude structurale du composé " Acide Anthranilique ".....	36
III.3.1 .Synthèse.....	36
III.3.2 .Etude cristallographique	36
III.3.2.1. Enregistrement des intensités	36
III.3.2.2. résolution et affinement de la structure.....	36
III.3.2.3 .Description de la structure.....	37
III.3.2.4. Description de l'unité asymétrique.....	39

Table de matière

III.4.partie II : Etude en silico et en vitro de l'interaction de l'acide ortho anthranilique avec l'ADN.....	44
III.4.1. Étude en vitro.....	44
III.4.1.1. Étude d'interconnexion d'ADN électrochimique.....	44
III 4.1.1.1.constants de liaison.....	45
III.4.1.1.2. Énergie libre de liaison.....	48
III.4.1.1.3. Taille du site de liaison.....	48
III.4.1.1.4. Coefficients de diffusion.....	50
III.4.1.2. Étude de l'interaction ADN par spectroscopie électronique.....	51
III.4.1.2.1. Constantes de liaison.....	52
III.4.1.2.2. Énergie libre de liaison.....	53
III.4.2.Etude en silico.....	54
III.4.2.1.Études d'amarrage moléculaire.....	54
Conclusion.....	57
Index des références bibliographiques.....	59
Conclusion générale	63



Abréviations

ABREVIATIONS

- DFT** Théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais Density Functional Theory).
- HF** Hartree-Fock.
- B3LYP** Trois Paramètres Hybrides de Becke (de l'anglais Becke's Three Parameter Hybrid).
- HOMO** Orbitale la plus Haute Occupée (en anglais the Highest Occupied Molecular Orbital).
- LUMO** Orbitale la plus Basse Vacante (en anglais the Lowest Unoccupied Molecular Orbital).
- LCAO** linear combinations of atomic orbital
- ADN** Acide Deoxyribo Nucléic
- OAA** Ortho anthranilique acide.
- OM** Orbitale Moléculaire.
- OA** Orbitale Atomique.
- CCD** Charge-coupled Device, ou en français «dispositif à transfert de charges»



Liste des tableaux
Et des figures

Liste des tableaux

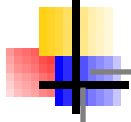
N°	Titre	Page
III.1	Données cristallographiques et conditions d'enregistrement	37
III.2	Longueurs des liaisons (Å) de l'acide 2-AB.	40
III.3	Longueurs des angles (°) de l'acide 2-AB.	41
4	Longueurs de la torsion de l'acide 2-AB	43
5	présente les valeurs de $\log 1/[DNA]$ et $\log i_p/i_{p0} - i_p$ utilisée pour Tracer $\log 1/[DNA]$ par rapport à $\log i_p/i_{p0} - i_p$	45
6	Présente les valeurs de $\log 1/[DNA]$ et $\log i_p/i_{p0} - i_p$ $\log 1/[DNA]$ utilisée pour Tracer $\log i_p/i_{p0} - i_p$	47
7	Valeurs des constantes de liaison pour l'interaction de P1 et P2 avec l'ADN à partir des données CV de la figure III.8	48
8	Valeurs énergétiques libres de liaison à T = 298K	48
9	Valeurs de la taille du site de liaison obtenues en utilisant le tracé de varier	49
10	valeurs de la racine des taux de balayage et des densités de courant de crête anodiques utilisées pour tracer la courbe de la figure III.11	50
11	Tracés de varier utilisés pour calculer la diffusion des coefficients de l'AAA libre et de l'ADN lié.	51
12	Valeurs et absorbance A de l'OAA	52
13	valeur constante de liaison pour l'interaction de l'OAA avec l'ADN à partir des données UV de la figure III.13.	53
14	.Valeurs énergétiques libres de liaison à T = 298K	54
15	valeur constante de liaison pour l'interaction de l'OAA avec l'ADN à partir des données UV de la figure III.13.	54
16	Valeur d'énergie de liaison obtenue pour l'adduit OAA-ADN par approche d'amarrage moléculaire.	55

17	Longueur et énergie des liaisons hydrogène formées entre le ligand OAA et le nucléotide d'ADN.	56
----	--	----

Liste des figures

<i>N°</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
II.	Amino-2-acide benzoïque.	18
II.1	Structure commune à tous les acides α -aminés. [2]	19
II.2	Les structures chimiques des acides aminés.	21
3	type des acides aminés	23
4	α -méthylène acide glutamique [8]	24
5	α -acide Amin adipique. [9]	24
6	Azetidine-2-acide carboxylique [10]	24
7	2-Amino-1cyclooctane acide carboxylique [11]	24
8	Acides aminés aromatique non naturelles.	24
9	complexation des alcalin eux-terreux avec l'acide quinaldinique	25
10	Amino-2-acide benzoïque.	25
11	Biosynthèse de l'acide anthranilique à partir de l'acide chorismique.	27
III.1	Diffraction des rayons X par une structure cristalline. [3]	35
2	ORTEP-3 (Farrugia 1997). L'unité asymétrique du 2-aminobenzoïque	38
3	L'empilement cristallin de couche suivant l'axe a	38
4	L'empilement cristallin de couche suivant l'axe b.	38
5	L'empilement cristallin de couche suivant l'axe c.	39
6	Voltammogrammes cycliques d'une solution d'OAA (10 mg) dans 12 ml de solution tampon phosphate 0,1 M (KH ₂ PO ₄ / K ₂ HPO ₄ , pH = 7,2	44
7	Voltammogrammes cycliques d'une solution d'OAA (10 mg) dans 12 ml de solution de phosphate tampon 0,1 M (KH ₂ PO ₄ / K ₂ HPO ₄ , pH = 7,2	45
8	Tracés de varier utilisés pour calculer la constante de liaison du composé OAA étudié avec l'ADN.	47
9	Graphique de varier utilisé pour le calcul de la taille du site de liaison de l'ADN OAA on.	49

10	Comportement volt ampérométrique cyclique de l'électrode à disque de platine OAA on en l'absence (A) et en présence de 8,46 μ M (B) d'ADN dans une solution tampon de phosphate 0,1 M (KH_2PO_4 / K_2HPO_4 , pH = 7,2)	50
11	Tracés de varier utilisés pour calculer la diffusion des coefficients de l'AAA libre et de l'ADN lié.	51
12	Spectres d'absorption UV-visible de 1 mg d'OAA en présence de concentrations croissantes d'ADN dans une solution de phosphate tampon 0,1 M (KH_2PO_4 / K_2HPO_4) à pH = 7,2 et 298 K	52
13	Tracés de varier utilisés pour calculer la constante de liaison du composé OAA avec l'ADN	53
14	Pose d'amarrage d'OAA avec de l'ADN (PDB ID: 1BNK) illustrant les interactions entre l'ADN et le ligand examiné	56
15	Vue en surface de l'OAA ancré avec de l'ADN	56
16	Liaison hydrogène entre le ligand OAA et le nucléotide d'ADN, les petites lignes vertes montrent l'interaction de la liaison H)	57



Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La cristallographie est la science qui se consacre à l'étude de la matière condensée à l'échelle atomique. Une large partie de cette matière existe sous forme cristalline: minéraux et Minerais, métaux et alliages, céramiques et ciment, dents, os et pratiquement tous les produits Chimiques inorganiques et organiques, vitamines, protéines, virus.....etc.

Le présent mémoire comprend trois chapitres, généralités sur les différentes méthodes théoriques, généralités sur les acide aminées et l'acide anthranilique (acide non naturel), le dernier chapitre sur l'interaction de l'acide ortho anthranilique avec l'ADN, enfin une conclusion générale et une annexe.

Le premier chapitre concerne des généralités sur les différentes méthodes de calculs théoriques, commençant par la méthode Hartree-Foc et la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui est actuellement le choix naturel pour les calculs de la structure électronique de nombreux systèmes chimique. [01,02]

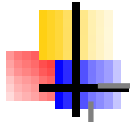
Le deuxième chapitre, généralités sur les acide aminées : définition fondamentales et classifications des acides aminés et Rôles des acides aminées dans la chimie et en science de la vie , Notre travail il va se basé sur l'amino-2-acide benzoïque (acide anthranilique) comme ce type d'acide non naturel : d'étude sur les propriétés chimiques , physiques ,toxicologiques et leur structure et Biosynthèse ,enfin l'utilisation de l'acide anthranilique.

Le troisième chapitre , comprendra donc deux parties qui concerneront successivement, synthèse et étude structurale du composé " Acide Anthranilique ": Etude cristallographique ,Description de la structure et de l'unité asymétrique ,et d'autre partie : Etude en vitro et en silico de l'interaction de l'acide ortho anthranilique avec l'ADN à partir de calcul constante de liaison , l'énergie libre et taille du site de liaison et coefficient de diffusion et leur étude d'amarrage moléculaire ,pour confirme l'interaction de l'acide anthranilique avec l'ADN.

Enfin, les perspectives de ce travail de recherche sont données dans la conclusion générale.

Index des références bibliographiques

- [1] F.de Montigny, G. Argouarch, K. Costuas, J.F. Halet, T. Roisnel, L. Toupet, C. Lapinte, *Organometallics*. 24 (2005) 4558-4572
- [2] H. Jiao, K. Costuas, J. A Gladysz, J. F. Halet, M. Guillemot, L. Toupet, F. Paul, C. Lapinte, J



Chapitre I

GENERALITES SUR LES METHODES DE CALCULS QUANTIQUES

I.1.Introduction

L'évolution des outils informatiques dans les dernières années, à augmenter largement les études théoriques des différents systèmes chimiques. En effet, les méthodes de la chimie quantiques sont des techniques fiables et utiles pour l'étude de la structure et de la réactivité des systèmes moléculaires. Ces méthodes fondées sur les principes de la mécanique quantique, pointent sur L'équation fondamentale à résoudre pour décrire la structure électronique d'un système, à plusieurs noyaux (de masse M) et électrons (de masse m), est l'équation établie par Erwin Schrödinger en 1925. Appelée depuis équation de Schrödinger, elle s'écrit pour des états stationnaires [1]

$$H\Psi = E\Psi \quad \text{I.1.}$$

Où : H : hamiltonien moléculaire. Il est l'opérateur associé à l'énergie E du système considéré,

Ψ : fonction d'onde qui dépend des coordonnées des noyaux ET des électrons. Elle contient

Toutes les informations du système moléculaire étudié.

E: l'énergie de l'état stationnaire

Rappelons que cette équation ne peut être résolue exactement que dans le cas des systèmes très simples et ce, à cause de la présence du terme de répulsions électroniques figurant dans l'hamiltonien. Dans le cas général, on doit donc se contenter de solutions approchées, lesquelles doivent cependant être suffisamment précises pour être utilisables et permettre l'interprétation des phénomènes étudiés.

Donc avec l'utilisation des calculs quantiques, on peut déterminer les propriétés moléculaires suivantes :

Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.

Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.

Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaire.

Spectres UV-visible, IR et micro-onde.

Déplacements chimiques et constantes de couplage de RMN.

La résolution de l'équation (I.1) s'effectue soit dans le cadre dit de la théorie de Hartree-Fock (HF) basé sur un modèle à particules indépendantes [2], soit de manière plus précise en tenant compte de la corrélation instantanée existant entre les mouvements des électrons (calculs post-HF notamment). Dans ce cadre, on se heurte souvent à des problèmes d'ordre technique, le temps de calcul pouvant être prohibitif.

Les théoriciens préfèrent alors se tourner vers des méthodes moins lourdes et donc moins onéreuses telles que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

I.2. Principe et approximation des méthodes calculs quantiques

L'équation (I.1) ne peut pas être résolue exactement pour les systèmes moléculaires, on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

I.2.1. Approximation de Born –Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [3] est utilisée pour simplifier le problème moléculaire en séparant les mouvements électroniques et nucléaires. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons, beaucoup moins lourds que les noyaux, peuvent s'adapter quasi instantanément aux déplacements nucléaires. Ainsi, la distribution électronique au sein d'une molécule dépend surtout de la position des noyaux et non pas de leurs vitesses. L'équation de Schrödinger pour les électrons s'écrit :

$$\mathbf{H}^{\text{el}} \Psi^{\text{el}} = \mathbf{E}^{\text{el}} \Psi^{\text{el}} \quad \text{I.2}$$

Ou

\mathbf{H}^{el} : L'hamiltonien électronique

Ψ^{el} : La fonction d'onde

\mathbf{E}^{el} : L'énergie effective qui dépend des Coordonnées des noyaux, \mathbf{R} l'hamiltonien défini dans l'équation (I.3) est pour une molécule contenant n électrons, ayant une masse m_e et N noyaux avec les indices i et α respectivement comme indices de sommation sur tous les électrons et les noyaux.

$$\mathbf{H}^{\text{el}} = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{8\pi^2 m_e} - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_\alpha e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{i\alpha}} + \sum_{I \neq J} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{IJ}} \quad \text{I.3}$$

Energie cinétique Attraction électrons Répulsion électrons

Electrons

noyaux

électrons

C'est le dernier terme qui empêche la séparation de l'équation (I.1) en n équations à un électron qui seraient plus simples à résoudre. L'équation (I.3) peut s'exprimer d'une façon simple en introduisant les unités atomiques.

$$\mathbf{H}^{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z}{r_{i\alpha}} + \sum_{I \langle J} \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{I.4}$$

La plupart des méthodes de calculs quantiques utilisent l'approximation de Born Oppenheimer (BO).

I.2.2. Approximation orbitaire

L'approximation orbitale est valable pour un système de particules indépendantes. Elle consiste à écrire la fonction d'onde multiélectronique Ψ sous la forme d'un produit de fonctions d'ondes mono électroniques $\psi_i(\mathbf{i})$ (associées aux électrons i) dénommées orbitales moléculaires (OM).

$$\Psi = \psi_1(1) \psi_2(2) \psi_3(3) \dots \psi_n(n) \quad \text{I.5}$$

Le produit de la fonction d'onde spatiale (orbitale atomique) $\Phi(\mathbf{r})$ et de la fonction d'onde de spin α (ξ) ou β (ζ) est appelée Spin orbitale avec la notation $\chi(\mathbf{r}, \xi)$. Pour un système ayant n électrons la fonction d'onde la plus simple sera sous la forme d'un produit de spin orbitales [4].

Ici $\chi_i(i) = \chi_i(x_i, y_i, z_i, \zeta_i)$ représente le spin orbital de l'électron i . La fonction d'onde représentée par l'équation I.5 n'est pas cependant complète, parce qu'elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons. L'équation I.2 satisfait le principe de Pauli qui impose que si les coordonnées des électrons i et j sont interchangées dans la fonction d'onde ci-dessus, cette fonction d'onde doit changer de signe. Pour prendre en compte

cette indiscernabilité et assurer l'antisymétrie, les spin orbitales pour un atome à couche fermée sont écrites sous la forme d'un déterminant de Slater.

$$\psi \text{ Déterminant} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_n(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \chi_1(n) & \chi_2(n) & \dots & \chi_n(n) \end{vmatrix} \dots\dots\dots I.6$$

Le facteur de normalisation pour la fonction est : $\frac{1}{\sqrt{n!}}$, n'étant le nombre d'électrons.

I .2.3. Approximation relativité.

Cette approximation consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

I.3.La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La prise en compte de la corrélation électronique nécessite la mise en œuvre de calculs post HF élaborés. Lorsque les systèmes étudiés sont de très grande taille, ceci devient quasiment impossible. Une alternative à toutes ces méthodes est la théorie de la fonctionnelle de la densité. En plus la précision des résultats obtenus ainsi que les performances calculatoires de la méthode DFT en font actuellement un outil incontournable pour le calcul des propriétés moléculaires. Elle est basée sur deux théorèmes établis par Hohenberg et Kohn (1964). [5]

Le premier s'énonce comme suit : Pour un état fondamental non dégénéré, la densité électronique $\rho(\vec{r})$ détermine le potentiel extérieur $V_{ext}(\vec{r})$. Ce théorème indique donc que toute observable moléculaire découle de la connaissance de la densité électronique car elle détermine l'hamiltonien du système...

- Le deuxième théorème indique que toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré conduit à une borne supérieure de l'énergie exacte du système. Le principe vibrationnel (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à $\rho(\vec{r})$ tout comme il l'est pour la fonction d'onde Ψ dans le cadre des méthodes de type ab initio, semi-empiriques ou empiriques.

I .4.La théorie de Hartree-Fock (HF) et les méthodes post-HF

A partir de l'hamiltonien électronique, l'équation I.4 et de la norme de la fonction d'onde I.6 , on peut déterminer l'énergie effective électronique en utilisant la méthode des variations. Dans la méthode vibrationnelle la meilleure fonction d'onde est recherchée en minimisant l'énergie effective électronique par rapport aux paramètres de la fonction d'onde. En utilisant cette idée, Fock. et Slater ont développés de façon simultanée et indépendante ce qui est maintenant bien connu comme les équations de Hartree Fock . si on se limite à des systèmes à couche fermée en anglais (closed shell), c'est à dire sans électron célibataires, le système d'équations de Hartree Fock va se simplifier sous la forme qui suit, qui ne prend en compte que les orbitales spatiales Φ .

La seule fois où nous faisons référence au spin est lors du remplissage des orbitales où nous plaçons deux électrons par orbitales spatiales (principe de complémentarité) .

$$F_i(\mathbf{1})\Phi_i(\mathbf{1}) = \varepsilon_i\Phi_i(\mathbf{1}) \quad \text{I.7}$$

Ici ε_i est l'énergie de l'orbitale i et F_i est l'opérateur de Fock donnée par

$$F_i = h(\mathbf{1}) + \sum_j [2J_j - K_j(\mathbf{1})] \quad \text{I.8}$$

Dans l'équation I.8 le terme $h(\mathbf{1})$ est l'opérateur pour un électron :

$$h(\mathbf{1}) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}} \quad \text{I.9}$$

Ce terme prend en compte le mouvement de l'électron et les interactions électron-noyaux le terme J est l'opérateur Coulombien auquel correspond l'intégrale de Coulomb.

$$J_{ij} = \int \Phi_i^*(\mathbf{1})\Phi_j^*(\mathbf{2}) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_i(\mathbf{1})\Phi_j(\mathbf{2}) d\tau_{12} \quad \text{I.10}$$

Ou K_i qui l'opérateur d'échange auquel correspond l'intégrale d'échange suivante.

$$K_{ij} = \int \Phi_i^*(\mathbf{1})\Phi_j^*(\mathbf{2}) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_i(\mathbf{2})\Phi_j(\mathbf{1}) d\tau_{12} \quad \text{I.11}$$

L'intégrale de coulomb a un analogue classique alors que l'intégrale d'échange provient de la nécessité d'anti symétriser la fonction d'onde. Les intégrales de coulomb et d'échange décrivent les interactions entre Electrons. L'énergie électronique totale est obtenue par les sommations sur toutes les orbitales occupées, et s'écrit dans l'hypothèse de couches Fermées.

$$E = 2 \sum_{j=1}^n I_j + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \text{I.12}$$

Où

$$I_j = \int \Phi_j(1) \left(-\frac{1}{2} \nabla_j^2 - \frac{Z}{r_j} \right) \Phi_j(1) d\tau_{12} \quad \text{I.13}$$

Les équations de Hartree Fock sont donc un jeu d'équations intégral-différentielles Couplées et peuvent être résolues seulement par méthode itérative. On peut voir le couplage par le fait que les intégrales J_{ij} et K_{ij} sont définies en fonction des orbitales Φ_i et Φ_j . Ce que veut dire que pour déterminer $F_i(1)$ dans I.8 on a besoin de connaître le résultat pour les autres orbitales Φ_i . Pour résoudre les équation d'Hartree-Fock, un jeu d'orbitales d'essai est choisi, on construit ensuite l'opérateur de Fock, l'équation I.7 est résolue de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est la méthode à champ auto cohérent en anglais (*SCF= Self Consistent Field*), car les itérations sont continuées jusqu'à ce que le champ électrostatique ressenti par un électrons (champ provoqué par les autres électrons dans les autres orbitales) reste stationnaire. L'équation I.7 a été résolue numériquement.

De façon à obtenir les orbitales atomiques des atomes en utilisant la symétrie sphérique. Pour les molécules qui ont des degrés de symétrie plus bas on utilise une méthode proposée par *Roothaan* et *Hall*.

Hall et indépendamment *Roothaan* ont démontrés qu'en introduisant un Jeu de fonctions spatiales connues l'équation intégral-différentielles peut être transformée en un système d'équations algébriques et ainsi être résolu en utilisant la méthode habituelle des matrices. Donc, les orbitales moléculaires, $\Psi(r)$ seront exprimées comme une combinaison linéaire de N fonctions mono électronique atomiques, lesquelles seront elles-mêmes exprimées en une combinaison linéaire de m fonctions atomiques appelées f «les fonctions de bases».

$$\Psi_i(r) = \sum_{\mu=1}^M c_{\mu i} \Phi_{\mu} \quad \text{I.14}$$

Avec $M = \sum m$ si il y a N atomes

Ici $c_{\mu i}$ sont les coefficients des orbitales moléculaires développées sur les fonctions de base Φ . Le problème pour trouver une orbitale a été réduit à la détermination seulement un jeu de coefficients d'un système linéaire fini pour chaque orbitale moléculaire au lieu de la description complète de la fonction tridimensionnelle Ψ_i . Le développement est appelé combinaison linéaire d'orbitales atomique (LCAO: linear combinations of atomic orbital). Si l'on substitue l'équation I.14 dans l'équation. I.7, en multipliant de chaque côté par Φ_{ν} en intégrant on obtient les équations de *Hall-Roothan*.

$$FC = SC\varepsilon \quad \text{I.15}$$

Ici F est la matrice de Fock avec les éléments de matrice suivants :

$$F_{\mu\nu} = \int \Phi_{\mu} F \Phi_{\nu} d\tau \quad \text{I.16}$$

S est la matrice de recouvrement avec les éléments suivants :

$$S_{\mu\nu} = \int \Phi_{\mu} \Phi_{\nu} d\tau \quad \text{I.17}$$

C'est une matrice carrée des coefficients du développement et ε est un vecteur des énergies de l'orbitale. L'équation I.15 est résolue d'une manière identique à celle utilisée pour les équations de Hartree-Fock. Un premier essai est fait en prenant a priori une valeur pour les Coefficients, la matrice de Fock est construite puis elle est diagonalisée pour obtenir de nouveaux coefficients et de nouvelles énergies. Les nouveaux coefficients sont utilisés pour construire une nouvelle matrice de Fock et la procédure est répétée jusqu'à convergence des énergies ou des coefficients.

I.5. Méthodes semi empiriques

Les méthode semi-empirique [6] sont des méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaire aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramètre par comparaison avec des composés références) En générale toutes ces méthodes sont très précisés pour la familles

Des produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation (AM1, PM3, NDDO.....).

I.6. Bases des fonctions atomiques utilisé

Il existe deux types de fonctions de bases:

I.6.1. Les fonctions de Slater [7]

L'expression générale d'une fonction de Slater [8] est donnée par la relation suivante:

$$\chi_{n',1,m}^s(r, \theta, \varphi) = N \cdot r^{n'-1} \cdot e^{-\zeta r} \cdot Y(\theta, \varphi) \quad 1.18$$

Dans laquelle est l'exposant de Slater ; c'est un nombre positif qui dépend du numéro atomique et qui peut être déterminé à l'aide des règles empiriques de Slater ou par optimisation. Sont respectivement les nombres quantiques principal, secondaire et magnétique. r_A , θ_A , φ_A sont les coordonnées sphériques qui repèrent l'électron par rapport au centre A portant la STO $Y_l^m(\theta_A, \varphi_A)$. Et représente une harmonique sphérique. En coordonnées cartésiennes.

I.6.2. Les fonction gaussiennes

L'utilisation des fonctions gaussiennes dans les calculs quantiques ont été proposées pour la première fois par Boys [9]. Leur forme générale normalisée est la suivante:

$$\chi_{ijk}^G(x, y, z) = N \cdot x^i \cdot y^j \cdot z^k \exp(-\alpha r^2) \quad 1.19$$

Les bases gaussianas, par contre ont une représentation des orbitales atomique assez pauvre car elles n'ont pas le comportement exact à l'origine (dérivée non nulle) ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r) par contre leur intérêt est que toutes les intégrales impliquées dans les calculs peuvent être calculées explicitement sans recours à une intégration numérique. Pour compenser cette représentation incomplète des orbitales atomiques par les fonctions gaussiennes, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases. Ces fonctions sont appelées fonction gaussiennes contractées. Il y a une multitude de bases de gaussiennes possibles pour effectuer un calcul SCF les plus communément utilisées sont celles développées par Pople et al.

.La base plus simple est STO-3G encore appelée base minimale. ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

. Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G ou le premier nombre représente le nombre de gaussiennes

utilisées pour représenter les orbitales 1s. Les orbitales de valence sont représentées par deux fonctions qui sont composées des nombres de gaussiennes données dans la seconde partie des deux numéros de la dénomination de la base.

Ainsi la base 6-31G aura six gaussiennes pour l'orbitale 1s. Trois gaussiennes pour une fonction représentant l'orbitale 2s et une gaussienne pour l'autre fonction, et l'orbitale 2p aura aussi trois gaussiennes pour une des fonctions et une gaussienne pour l'autre. Pour une plus grande flexibilité on peut rajouter les fonctions de polarisation.

La dénomination la plus ancienne pour l'ajout de ces fonctions de polarisation est l'ajout d'un astérisque sur la base en question par exemple 6-31G* ; dans une désignation plus récente le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné 6-31G(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie qu'un jeu de fonction d a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G(p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes.

Pour les démultiplications de la couche de valence on utilise plusieurs ensembles d'orbitales pour chaque sous-couche de valence. On peut la dédoubler (double zêta) « CC-PVDZ » en utilisant, par exemple, pour les atomes de la deuxième période, deux orbitales 2S et deux ensembles d'orbitales 2P. Des bases encore meilleures sont de qualité triple zêta « CC-PVTZ », quadruple zêta « CC-PVQZ » [10].

1.6.3. Les fonctions diffuses

Ces fonctions sont généralement non contractées et dotées d'un faible exposant qui leur permet de recouvrir l'espace diffus situé à grande distance du noyau. Elles possèdent le même nombre quantique l que les orbitales de valence des atomes considérés. Leur rôle est déterminant dans l'étude des propriétés d'espèces anioniques ou de tout phénomène impliquant ces dernières, comme la détermination de l'affinité électronique, par exemple. Elles sont également nécessaires pour le traitement de molécules comportant des liaisons fortement ioniques, pour la détermination de grandeurs spectroscopiques, pour l'étude d'états de valence excités, d'états Rydberg atomiques ou moléculaires et aussi pour l'étude d'interactions moléculaires.

Plusieurs méthodes de détermination des exposants des fonctions diffuses ont été proposées, notamment la minimisation de l'énergie des aminos, ou par extrapolation en utilisant

la propriété des exposants des fonctions d'une symétrie donnée, lesquels constituent une progression géométrique [11]. Il est communément admis que l'exposant d'une diffuse est généralement quatre fois plus petit que le plus petit exposant d'une fonction de valence.

Dans la nomenclature de Pople, une fonction diffuse est représentée par le signe + alors que dans les bases de Dunning, elles sont indiquées par le préfixe «aug».

Ainsi, utiliser une base 6-31+G** signifie que les électrons de cœur sont décrits à l'aide d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes, les électrons de valence l'aide de deux fonctions, l'une combinaison linéaire de 3 gaussiennes et l'autre constituée d'une seule gaussienne; de plus, chaque atome porte une fonction de polarisation, les atomes lourds portant également une fonction diffuse.

1.6.4. La méthode post Hartree Fock

La méthode post Hartree Fock a été proposée pour améliorer la représentation du système électronique [12] elle est basée sur un modèle à particules indépendantes, donc approché, la méthode HF conduit à une fonction d'onde et une énergie qui ne sont pas totalement satisfaisantes. Comme indiqué plus haut (principe variationnel) l'énergie de HF est toujours supérieure à l'énergie exacte du système. On appelle énergie de corrélation la différence entre l'énergie exacte E et l'énergie HF, E_{HF} de la molécule: $E_c = E - E_{HF}$.

L'origine de cet écart réside dans la structure de la fonction d'onde totale, qui ne s'annule pas lorsque deux électrons de spin opposés sont situés au même point de l'espace. La théorie d'HF souffre de l'absence d'un «trou» de Coulomb. De ce fait, les répulsions électroniques sont surestimées.

Dans la théorie d'HF on ne tient pas compte des répulsions instantanées existant entre les électrons, du fait que leurs mouvements des électrons sont corrélés, dans leurs déplacements ils s'évitent. Considérons l'exemple simple de l'atome d'hélium. L'énergie, à la limite HF, de ce système à deux électrons est de -2,86168 u. a (1 u. a = 27,21 eV) alors que l'énergie exacte est de -2,90372 u. a. L'énergie de corrélation, différence de ces deux énergies, est égale à 0,04204 u. a. (~26 Kcal mol⁻¹). Bien que cette énergie de corrélation ne représente au maximum que quelques pourcents de l'énergie totale d'un système, sa prise en compte est nécessaire pour l'étude des réactions chimiques et d'autres phénomènes physicochimiques. En effet, la variation de l'énergie de corrélation dans une réaction chimique peut être du même ordre de grandeur que l'énergie de la réaction. Par exemple, pour la réaction de dissociation du

diazote $N_2 \rightarrow 2 N$, la variation de l'énergie de corrélation est de $0,1660 \text{ ua} = 4,62 \text{ eV}$, alors que l'enthalpie de la réaction vaut $9,8 \text{ eV}$. La théorie d'HF ne peut donc être appliquée pour étudier ce type de processus. Il est clair de plus que l'énergie de corrélation sera de plus en plus importante à mesure que la taille des systèmes étudiés croît.

Différents types de méthodes, qualifiées de méthodes post-HF, permettent la prise en compte de la corrélation électronique:

- La méthode d'interaction de configuration (CI) qui consiste à décrire le système étudié à l'aide d'une fonction d'onde Ψ combinaison linéaire de déterminants de Slater représentant l'état fondamental (fonction de référence) et différents états excités obtenus en excitant des électrons des orbitales occupées vers des orbitales virtuelles:

$$\Psi = \sum_K C_K \Phi_K \quad 1.20$$

Ce développement de la fonction d'onde exacte est rigoureux si le nombre de déterminants K est infini. Dans la pratique, le nombre d'excitations considéré est souvent limité (CISD, simples et double excitations incluses dans le développement, CISDT (Q)...).

- La méthode Multi-Configuration SCF (MCSCF) qui consiste aussi à décrire le système par une fonction analogue à celle utilisée dans le cas d'une interaction de configuration. Cependant, dans ce type de méthode, on optimise non seulement les coefficients apparaissant dans le développement de la fonction Ψ mais aussi les orbitales moléculaires elles-mêmes.

- La méthode MCSCF la plus utilisée est la méthode CASSCF (Complete Active Space SCF) dans laquelle les OM entrant dans l'écriture des déterminants de Slater sont séparées en deux catégories: les OM inactives qui restent doublement occupées ou vacantes dans toutes les configurations, les autres OM définissant l'espace actif. La fonction est alors une C.L de tous les déterminants des configurations obtenues en excitant les électrons appartenant à l'espace actif de toutes les manières possibles; on effectue donc une IC complétée dans cet espace. Les OM constituant l'espace actif proviennent généralement des combinaisons des orbitales atomiques de valence des atomes constituant le système étudié. Pour des molécules de grande taille, le nombre de configurations considérées est très élevé; un tel calcul devient rapidement prohibitif.

- La méthode Many Body Perturbation Theory (MBPT) basée sur la théorie des perturbations utilisant le formalisme de Moller-Plesset [13], généralement noté MP_n , n'étant un entier représentant l'ordre de perturbation considéré qui varie généralement de 2 à 6. Cette

méthode consiste à écrire l'hamiltonien, la fonction et l'énergie du système étudié sous la forme d'une somme de termes d'ordre zéro et de termes de perturbation de différents ordres.

I.7. Succès et limite de la DFT

Les travaux qui ont été effectués ces dernières années, à l'aide de la méthode DFT donnent de bons résultats sur les différents type de systèmes chimiques, cela par la prise en compte des effets de corrélation électronique. De nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration,...) sont bien reproduites. Toutefois, la méthode DFT souffre encore de quelques défauts, dont le manque de véritables critères qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires [14.15].

I.8. Logiciel utilisés

I.8.1 Gaussien

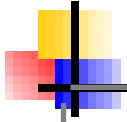
Gaussien est un programme utilisé par les chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour la recaché dans des domaines établis et émergents d'intérêt chimique. A partir de lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussien prédit les énergies, structures moléculaires et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires et électroniques issus de ces types de calcul de base. Il peut être utilisé pour étudier les molécules et les réactions en vertu d'un large éventail de conditions, y compris des espèces stables et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, como de courte durée et des structures intermédiaires et de transition. Notes que nous avons utilisées dans ce mémoire la version gratuite 2003[16]. Notons que la dernière version utilisée actuellement par les laboratoires et les centres de recherche est celle de l'année 2009. Le code Gaussien est rapidement devenu un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé.

Conclusion

Les méthodes dérivant de la mécanique quantique sont nombreuses et chacune présente avantages et inconvénients. Choisir la plus exacte n'est pas nécessairement une garantie de succès : il convient d'identifier celle qui se prêtera le mieux aux études envisagées.

Bibliographies

- [1] Schrödinger, E., the non-relativistic equation of the de Broglie waves, *Ann. Physique*. 1926, 79, 361.
- [2] Roothaan, C.C.J. *Rev. Mod. Phys.* 1951, 23, 69.
- [3] David Feller and Ernest. R. Davidson, *Basis Sets for Ab-initio Molecular Orbital Calculations and Intermolecular Interactions*, 1990, 1-43.
- [4] (A) S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. London*, 1950, A200, 542; (b) S. F. Boys, Bernardi. F, *Molec. Phys.* 1970, 19, 553.
- [5] Hohenberg, P.; Kohn W. *Phys. Rev.* 1964, 136, B864.
- [6] J. P. James, Stewart, *Semi-empirical Molecular Orbital Methods*, 1990, 45-81.
- [7] (A) Slater. J. C. *Phys. Rev*, 1930, 36, 57; (b) *Ibid*, 1930, 42, 33.
- [8] Slater, J. C., Atomic shielding constants, *Physical Review*, 1930, 36, 57, *Analytic Atomic Wave Functions*, *Phys. Rev.* 1932, 42, 33.
- [9] Boys, S. F. *Proc. Roy. Soc. [London]*, 1950, 200, 542
- [10] Lischka, H.; Dyczmons, V. *Chem. Phys. Letters*. 1973, 23, 167, Hariharan, P. C.; Pople, J. A.
- [11] Raffanetti, R. *C.J. Chem. Phys.* 1973, 58, 4452
- [12] J. Rodney, Bartlett and John. F, Stanton, *Applications of Post- Hartree- Fock Methods A Tutorial*, 1994, 65-169.
- [13] J. Rodney, Bartlett and John. F, Stanton, *Applications of Post- Hartree- Fock Methods A Tutorial*, 1994, 65-169.
- [14] F. Rabiolle, *Thèse de Doctorat de L'université de Toulouse*, 2000.
- [15] D. A. Vito, *Thèse de Doctorat de L'université de Genève*, 2003.
- [16] Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, revision E.01; Gaussian, Inc. Wallingford, CT, 2004*



Chapitre II

GENERALITES SUR LES

Acides aminés

II. les acides aminés

II.1. introduction :

La connaissance des acides aminés est importante, car ils sont à la base de la construction des protéines, classe majeure parmi les macromolécules du vivant [1]

En générale les acides aminés devisé à deux catégorie : acides aminés naturels et non naturels, dans ce chapitre il va se basé sur les acides aminés non naturels, cette dernier classifié deux type principales : Les acides aminés aliphatiques non naturels : Acides aliphatique acyclique et Acides aliphatiques cycliques, Les acides aminés aromatiques non naturels

Notre travail il va se basé sur l' amino-2-acide benzoïque (acide anthranilique) (Figure II) joue un rôle très important dans les processus chimiques et biologiques .Il est largement impliqué en tant que matière première pour la synthèse des composés biologiquement .Acide anthranilique produit chimique intermédiaire utilisé pour fabriquer des colorants, des produits pharmaceutiques et des parfums ainsi que dans la préparation de produits avifuges et insectifuges.

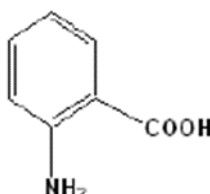


Figure II. Amino-2-acide benzoïque.

II.2.Définition et structure

Les acides aminés sont des molécules constituées d'une fonction amine (-NH₂) et d'une fonction carboxylique (-COOH), portées par un carbone α , et d'une chaîne latérale .Le carbone α est asymétrique sauf pour la glycine où il possède deux substituant hydrogène .La distinction entre les différents acides aminés se fait par la chaîne latérale plus ou moins complexe qui leur confère des propriétés physico-chimiques différentes.

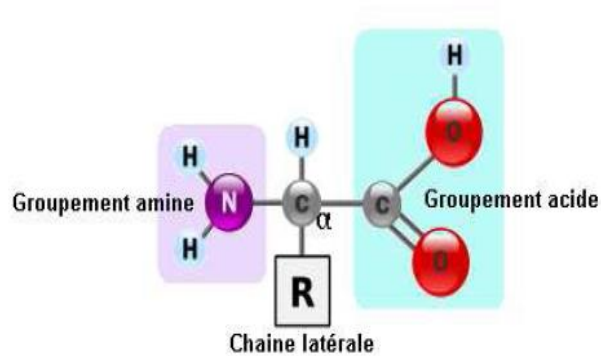


Figure II. 1: Structure commune à tous les acides α -aminés. [2]

La chaîne latérale(R) peut être :

- simple(Alanine),
- Ramifiée (Leucine, isoleucine, valine),
- Hydroxylée (Sérine, Thréonine)
- Soufrée (Cystéine, Méthionine),
- Di carboxylique (asparagine, aspartate, glutamate),
- Un groupement amine supplémentaire (glutamine, lysine, arginine),
- Aromatique (phénylalanine, tyrosine, tryptophane)
- Un groupement imine (histidine et proline).
- La glycine est l'acide aminé le plus simple avec un atome d'hydrogène pour substituant latéral. [3].

II.3 .Classification des acides aminés

I classer les acides aminés en fonction du caractère de leurs chaînes latérales, ils entrent à peu près dans quatre catégories: polaire chargés, polaire non chargés, non polaires, et acides aminés doués de propriétés particulières.

II.3.1.Polaires chargés

Les acides aminés de ce groupes ont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine et l'arginine, ces quatre acides aminés possèdent des chaînes latérales dont la charge peut devenir complète parce qu'ils renferment des acides et bases relativement forts. En prenant un pH égal

à 7 comme référence .Les acides aminés « acides » comme l'acide aspartique et L'acide glutamique ,possèdent des groupements carboxyle supplémentaires qui sont habituellement ionisés (chargés négativement).Les acides aminés «basique » possèdent des groupements chargés positivement.

II.3.2.Polaires non chargés

Celles-ci contiennent des groupements qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. Associe aux acides aminés chargés, elles sont souvent décrites comme hydrophiles (attirant l'eau), ces acides aminés sont souvent assez réactifs, se trouvent dans cette catégorie l'asparagine et la glutamine (amides des acides aspartique et glutamique), la thréonine, la serine et la tyrosine.

II.3.3.Non polaires

Les chaines latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne sont pas capables de formés des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau. Les acides aminés de cette catégorie sont l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine et la méthionine. Les chaines latérales des acides aminés non polaires sont généralement dépourvues d'oxygène et d'azote, ces acides aminés différent surtout par leur taille et leur forme qui donnent à l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans une espace particulier au cœur d'une protéine, ou ils s'associent entre eux par des forces de Vander Wales et des interactions hydrophobes.

II.3.4.Les acides aminés aux propriétés particulières

La glycine, proline et cystéine ont des propriétés particulières qui les distinguent des autres .La chaine latérale de la glycine ne contient qu'un atome d'hydrogène etc.' Est pour cela que la glycine est un acide aminé tellement important. À cause de l'absence de chaine latérale.

[4]

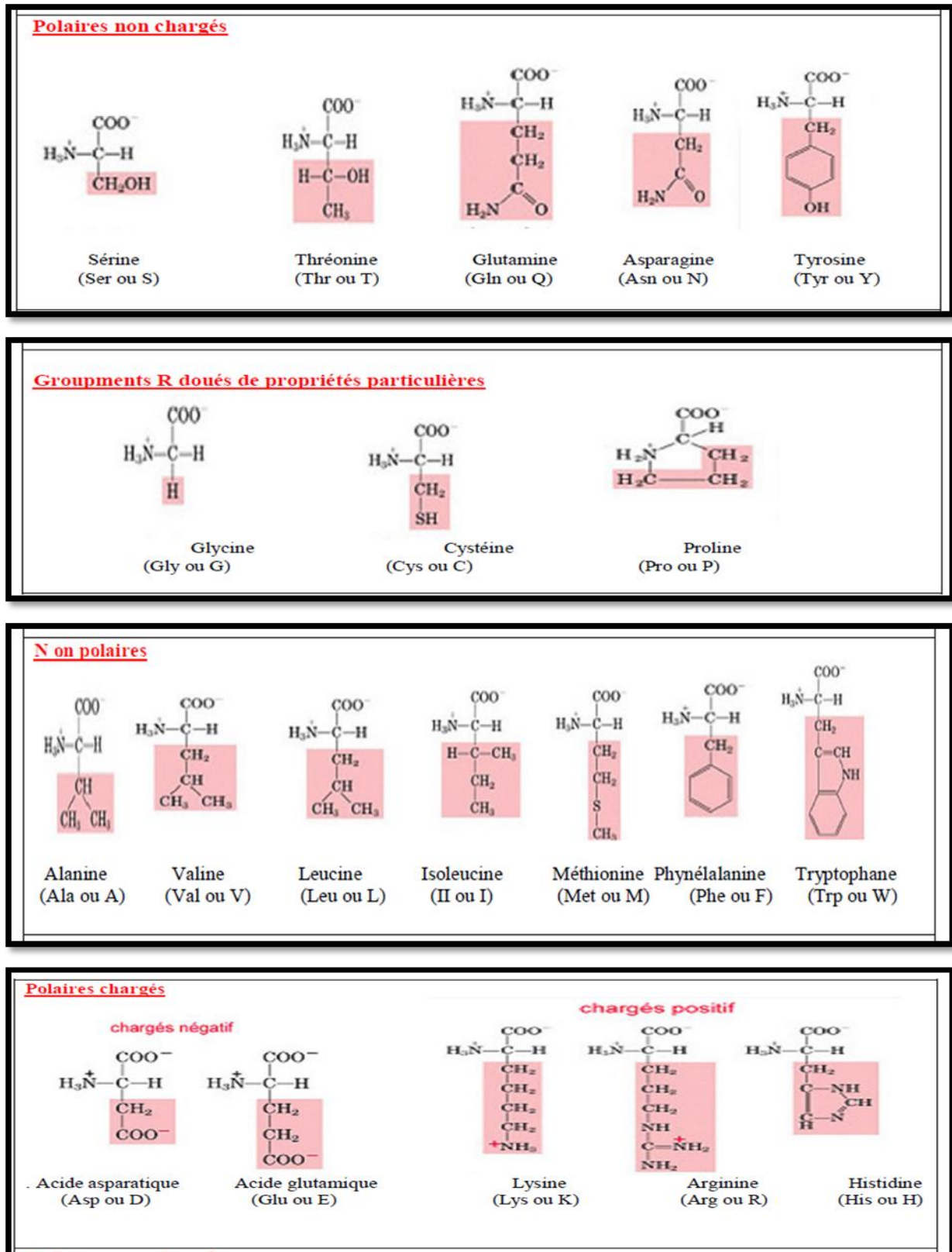


Figure II.2: Les structures chimiques des acides aminés.

II.4.Rôles des acides aminés dans la chimie et en sciences de la vie

II.4.1. Acides aminés en chimie

L'importance physiologique du α -acides aminés assure un intérêt soutenu pour leur chimie, en particulier dans l'exploration pharmaceutique pour de nouvelles drogues ,et pour leur synthèse ,réactions et propriétés physiques .De même que souvent le cas quand la chimie d'une classe biologiquement importante des composés est vigoureusement développée ,une gamme croissante des utilisations a été identifiée pour le α -acide aminé dans le contexte plus large de la synthèse stéréo-sélective de laboratoire (études y compris des itinéraires synthétiques biomimétique).

II.4.2. Acides aminés en sciences de la vie

Indépendamment de leurs rôles principaux, en particulier leur utilisation en tant que blocs constitutifs pour la condensation dans des peptides et protéines ,les α -acides aminés sont employés par des usines ,des mycètes et des bactéries en tant que blocs constitutifs bio synthétiques .Beaucoup d'alcaloïdes sont dérivés de la phényl alanine et de la tyrosine ,par exemple les pénicillines et les céphalosporines sont bio synthétisés des tri peptides [5].

II.4.3.Importance biologique

Le rôle des acides aminés est multiple:

II.4.3.1.Structural

Les acides aminés sont les monomères des protéines: leur nature, l'ordre dans lequel ils s'enchaînent, leurs rapports spatiaux mutuels sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.

II.4.3.2.Energétique

Les acides aminés peuvent être, comme le glucose, les acides gras et les corps cétoniques, substrats énergétiques.

II.4.3.3.Métabolique

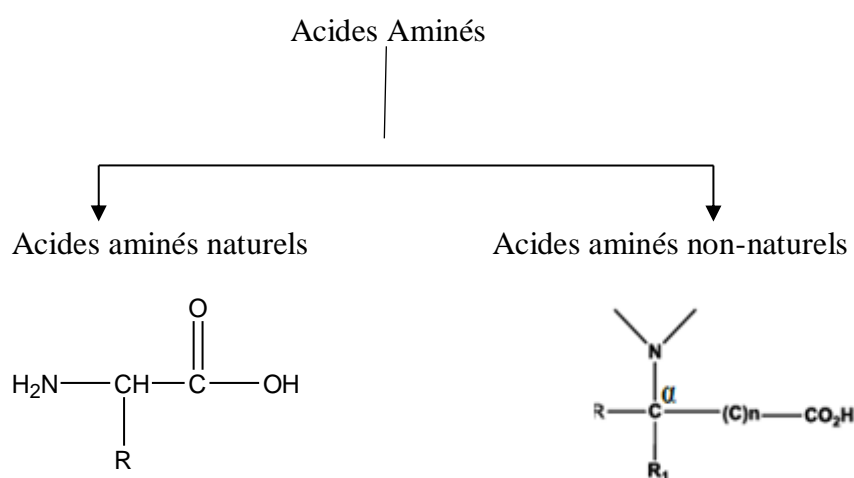
Les acides aminés sont des précurseurs plus ou moins directs de molécules d'intérêt biologique, leur catabolisme fournissant des atomes et groupements d'atomes utilisés lors de réactions de synthèse (exemple : histidine et histamine, aspartate ou glycolle et synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques).

II.4.3.4.Fonctionnel

Certain sa ci des aminé sont en soi des propriétés biologiques importantes tel que la transmission de l'influx nerveux parla glutamine. [6]

II.5.Les acides aminés non naturels

Généralement, le terme acide aminé doit impliquer d'autres acides aminés qui ne sont pas mentionnés dans la figure et couvrant également des β , γ , etc...Acides aminés. Donc le terme acide aminé peut couvrir une large variété d'acides résumés dans la Figure II.3



$n=0, 1, 2,3, \text{ etc.}$

Figure II.3 : type des acides aminés

Les acides aminés non naturels peuvent être représentés par la formule générale précédente .Ils peuvent paraître similaires aux acides aminés naturels quand $n=0$, mais ils sont différents dans le R, R' et les groupes aminés.

II.5.1. Les acides aminés aliphatiques non naturels

Tout acide aminé possédant un groupe(s) aminé et un groupe(s) carboxylique attaché à des atomes de carbones cycliques ou acycliques mais non aromatiques [7]

II.5. 1.1 Acides aliphatique acyclique

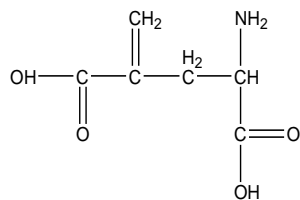


Figure II.4: α -méthylène acide glutamique [8]

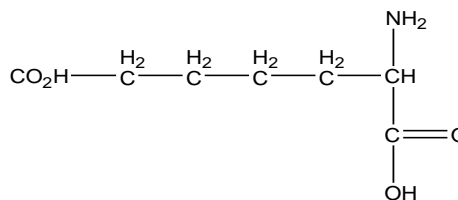


Figure II.5: α -acide Amin adipique. [9]

II.5.1.2. Acides aliphatiques cycliques

Sont représentés sous différentes formes quand le groupe aminé fait part du cycle ou quand le groupe amine et /ou le groupe carboxylique est relié au cycle.

Exemple

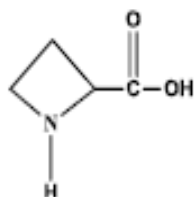


Figure II.6 : Azetidine-2-acide carboxylique [10]
acide carboxylique [11]

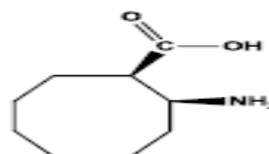


Figure II.7 : 2-Amino-1cyclooctane

II.5.2. Les acides aminés aromatiques non naturels

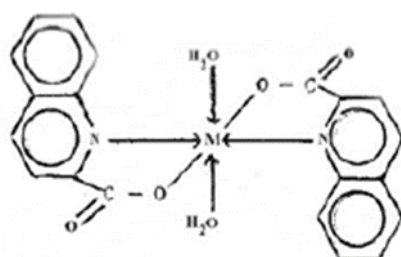
Pour cette classe d'acides aminés, le groupe aminé fait partie du cycle aromatique portant le groupe acide carboxylique, ou le groupe aminé est relié directement au cycle aromatique comme le montre les catégories suivantes [12]



Figure II.8 : Acides aminés aromatique non naturelles.

II.6.L'importance des acides aminés non naturels

La littérature en chimie organique est riche dans le domaine des propriétés et utilisations des acides aminés non naturels. Vu que les acides aminés non naturels sont distribués en un grand nombre de classes, leurs importances dans leurs applications sont très variées ; est relié à chaque composé séparément. Quelques types d'acides, comme les α ou β cycliques et les acides aminés aromatiques ont une grande tendance à une complexation métallique comme le montre l'exemple suivant:



M=Mg, Ca, Sr, ou Ba

Figure II.9: complexation des alcalin eux-terreux avec l'acide quinaldinique

Quelques acides aminés ont des activités biologiques comme : l'acide nicotinique (vitamine B6). Notre travail il va se baser sur l'acide 2-amino-3-benzoyl-L-aspartique (acide anthranilique) (Figure II.10) joue un rôle très important dans les processus chimiques et biologiques. Il est largement impliqué en tant que matière première pour la synthèse des composés biologiquement

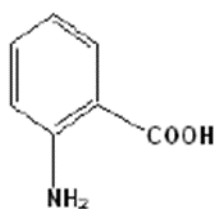


Figure II.10 : Amino-2-acide benzoïque

II.7.Acide Anthranilique

II.7.1.Identification

Est un acide aromatique de la formule brute $C_6H_4(NH_2)(CO_2H)$ et a un goût sucré. [13]. La molécule est constituée d'un cycle benzène substitué, par conséquent, est classé comme aromatique, avec deux adjacents, ou (ortho) groupe fonctionnels, un acide carboxylique et une

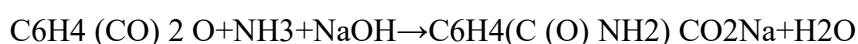
amine. Le composé est donc amphotère. En apparence, l'acide anthranilique est un solide blanc à l'état pur, bien que les échantillons commerciaux peuvent apparaître jaunes. Il est parfois appelé vitamine L1 et a un goût douceâtre. L'anion $(C_6H_4)(NH_2)(CO_2)$ obtenu par la déprotonation de l'acide anthranilique, est appelé anthranilate. L'acide anthranilique était autrefois considéré comme une vitamine et était appelé vitamine L 1 dans ce contexte, mais il est maintenant connu pour être non essentiel dans la nutrition humaine. [14]

II.7.2.principaux synonymes

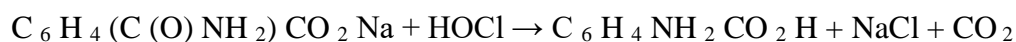
1-AMINO-2-CARBOXYBENZENE
 2-AMINOBENZOIC ACID
 2-CARBOXYANILINE
 ACIDE AMINO-2BENZOIQUE
 ACID AMINOBENZOIQUE /ORTHO-/
 ACIDE O-AMINOBENZOIQUE
 ACIDE ORTHO -AMINOBENZOIQUE
 AMINO-1CARBOXY-2BENZENE
 BENZOIC ACID .2-AMINO-
 O-AMINOBENZOIC ACID
 O-CARBOXYANILINE
 ORTHO-AMINOBENZOIC ACID
 VITAMINE L1

II.7.3.Structure

Bien qu'il ne soit généralement pas désigné comme tel, il s'agit d'un acide aminé. L'acide anthranilique solide se compose à la fois de l'acide Amin carboxylique et des formes carboxylate d'ammonium zwitterionique [15]. De nombreuses voies vers l'acide anthranilique ont été décrites. Industriellement elle est produite à partir de l'anhydride phtalique, en commençant par amination:



Le sel de sodium résultant de l'acide phtalamique est decarbonylé par l'intermédiaire d'un réarrangement de Hofmann du groupe amide, induite par l'hypochlorite [16]:



Un procédé associé consiste à traiter le phtalimide avec de l'hypobromite de sodium dans de l'hydroxyde de sodium aqueux, suivi d'une neutralisation. [17] À l'époque où le colorant indigo était obtenu à partir de plantes, il était dégradé pour donner de l'acide anthranilique. L'acide anthranilique a d'abord été obtenu par dégradation induite par une base de l'indigo. [18]

II.7.4. Biosynthèse

L'acide anthranilique est synthétisé à partir de l'acide chorismique. Il est le précurseur de l'acide aminé tryptophane via la fixation du pyrophosphate de phosphoribosyle au groupe amine

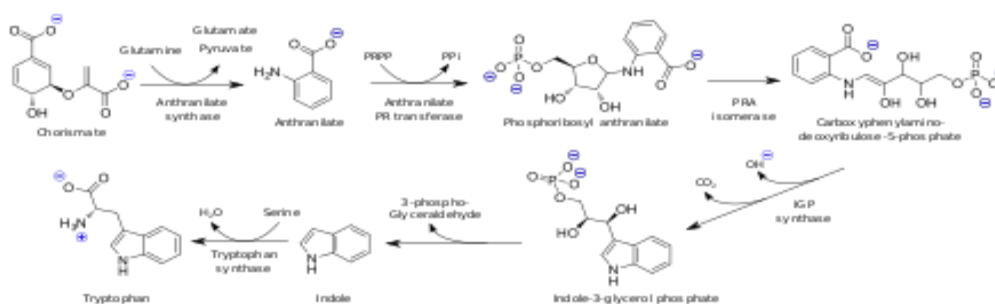


Figure. II.11. Biosynthèse de l'acide anthranilique à partir de l'acide chorismique.

II.7.5. Les propriétés d'Anthranilique.

II.7.5.1. propriétés toxicologiques

Absorption: ce produit est absorbé par les voies digestives

Effets aigus: Irritation possible des yeux

Effets chroniques : Animal : ingestion : possibilité de dommage à la vessie.

Effets sur le lait maternel: il n'y a aucune donnée concernant l'excrétion ou la détection dans le lait.

Effets sur le développement: les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets sur le développement.

II.7.5.2. Propriétés chimiques et physiques

Formule brute: $C_6H_4(NH_2)(CO_2H)$

L'anion $(C_6H_4)(NH_2)(CO_2)$ obtenu par la déprotonation de l'acide anthranilique, est appelé anthranilate

Masse moléculaire: 137,14 g/mol

Etat physique: solide.

Densité: 1,412g/ml à 20°C.

Solubilité dans l'eau: <3,5g/l à 20°C.

Densité de vapeur (air=1): 4,7.

Point de fusion: 146,00°C.

Tension de vapeur : négligeable.

Coefficient de partage (eau/huile): 0,062.

II.8. Utilisations

Industriellement, l'acide anthranilique est un intermédiaire dans la production de colorants azoïques et de la saccharine. Et ses esters sont utilisés dans la préparation de parfums à imiter jasmin et orange, les produits pharmaceutiques (par exemple, diurétiques de l'anse furosémide) et absorbeur d'UV, ainsi que des inhibiteurs de corrosion des métaux et des inhibiteurs de moisissures dans la sauce de soja.

L'acide anthranilique peut être utilisé dans la synthèse organique pour générer benzène. Le benzène dimérisation rapidement pour former biphenylène. Il réagit avec du phosgène pour donner l'anhydride isotoïque, un réactif polyvalent. La chloration de l'acide anthranilique donne le dérivé 2,4-dichloro Insectifuges à base anthranilate ont été proposées en remplacement du DEET

L'acide fénamique est un dérivé de l'acide anthranilique [19], qui a son tour est un atome d'azote isostère d'acide salicylique, qui est le métabolite actif de l'aspirine [19]. Plusieurs médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide méfénamique, l'acide tolfénamique, l'acide flufénamique, et l'acide méclofénamique sont dérivés de l'acide fénamique ou de l'acide anthranilique et sont appelés (dérivés de l'acide anthranilique) ou (fénamates). [20]

Sivelestat par exemple, est un anthranilamide dérivé.

II.9. Techniques et moyens d'extinction

II.9.1. Moyens d'extinction

Dioxyde de carbone, mousse, poudre chimique sèche, eau pulvérisée, mousse d'alcool.

II.9.2. Techniques spéciales

Porter un appareil respiratoire autonome.

II.9.3. Inflammabilité et explosibilité

Ce produit est inflammable

II.9.4. Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)

Classification selon le SIMDUT 2015:

Toxicité aiguë: -orale -Non évalué.

Toxicité aiguë: -cutanée -Non évalué.

Toxicité aiguë: -inhalation -Non évalué.

Toxicité pour certains organes cibles -exposition unique -Non évalué

II.10. Premiers secours

En cas d'inhalation des vapeurs ou des poussières, amener la personne dans un endroit aéré. Si elle ne respire pas, lui donner la respiration artificielle. Appeler un médecin. Rincer abondamment les yeux avec de l'eau et consulter un médecin, laver la peau au savon et à l'eau. En cas d'ingestion, faire boire une grande quantité d'eau. Faire vomir la personne si elle est consciente, appeler un médecin.

Index des références bibliographiques

- [1] (a) B. K. Teo, *Inorg .Chem*, 1984, 23, 1251, (b) B. K. Teo, *Inorg .Chem*, 1984, 23,1257, 1912 : Victor Grignard Et Paul Sabatier - Réactifs de Grignard -Hydrogénation des composés organiques avec des poudres métalliques.
- [2] A. F. HILL, "Organotransition Metal Chemistry", Royal Society of Chemistry, ISBN 0-85404-622-4, 2, 2002.
- [3] G. E. Coates, M. L. H. green, P. Powell et K. Wade, "Principles of Organometallic Chemistry", Methuen & Co Ltd, London, 2, 1968.
- [4] R. Hoffmann, "Building Bridges between Inorganic and Organic Chemistry", (Conférence Nobel), *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, 21, 711, 1982.
- [5] I. Haiduc et j. J. Zuckerman, "basic organometallic chemistry", walter de Gruyter, Berlin, New York, ISBN 3-11-007184-3, 1985.
- [6] P. R. Mitchell ET r. V. Parish, "the 18 electron rule", *j. Chem. Ed.*, 46, 8111, 1969.
- [7] R. H. Crabtree, "transition metal complexes of s bonds", *angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 789, 1993.
- [8] R. Hoffmann, "building bridges between inorganic and organic chemistry", (Conférence Nobel), *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, 21, 711, 1982.
- [9] K. Wade, *Transition Metal Clusters*, B. F. G. Johnson, (Ed), John Weily & Sons, Inc: New York, 1981, 193.
- [10] T. A. Albright, J. K. Burdett and M. H. Whangbo, *Orbital Interaction in Chemistry*, John Weily & Sonc, Inc.: New York, 1985, 299.
- [11] M. Enamullah, a. K. M. Royhan uddin, g. Hogarth ET c. Janiak *inorganica chimica acta*, 387, 173-180, 2012.
- [12] J. Wolf, "Préparation de précurseurs de carbènes N-hétérocycliques bidentés, étude de leur complexation et catalyse", Thèse de Doctorat en Sciences, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2007.
- [13] k. Ziegler, e. Holzkamp, h. Breil et h. Martin, *angew. Chem.*, 67 (16), 426, 1955. Prof. Franzpeter Emmenegger, Les réactions de transfert de ligands, Université de Fribourg Département de Chimie.
- [14] K. Ziegler, *Brennstoff-Chemie*, 33, 193, 1952.
- [15] C. Lee, W. Yang, et R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37, 785 (1988).

- [16] D, C, Langreth; J, P, Perdew. Phys. Rev. B, 1977, 15, 2884.
- [17] A, D, J, Becke. Chem. Phys., 1993, 98,



Chapitre III
Synthèse, caractérisation et
étude électrochimique.

III.1.Introduction :

La cristallographie est la science qui se consacre à l'étude de la matière condensée à l'échelle atomique. Une large partie de cette matière existe sous forme cristalline: minéraux et minerais, métaux et alliages, céramiques et ciment, dents, os et pratiquement tous les produits Chimiques inorganiques et organiques, vitamines, protéines, virus,...etc. Pour cela, la cristallographie est une spécialité pluridisciplinaire qui couvre des domaines aussi diverses que la physique, la chimie, la biologie, la médecine, les sciences des matériaux, la métallurgie ainsi que les sciences de la terre .L'étude microscopique d'un composé solide et de ses propriétés physico-chimiques, est devenue possible grâce au RX. Une telle étude fine à l'échelle atomique permet de donner une image plus précise de la structure de la matière et servir comme base pour plusieurs méthodes de détermination des structures moléculaires, nécessitant deux grandes étapes : La première concerne la collection et le traitement des données cristallographiques .La deuxième est relative à la résolution et à l'affinement de la structure.[1] et utilise le programme WINGX pour traitements de la plupart des problèmes cristallographiques entre autres le SHELX.(la résolution, l'analyse et l'affinement des structures. correction d'absorption.....).

Ce chapitre comprendra donc deux parties qui concerneront successivement, synthèse et étude structurale du composé " Acide Anthranilique ": Etude cristallographique, Description de la structure et de l'unité asymétrique, et d'autre partie : Etude in silico et in vitro de l'interaction de l'acide ortho anthranilique avec l'ADN.

III.2. Matériels et logiciels utilisés

III.2.1. Diffraction des rayons X

La diffraction de rayons X : est le phénomène de diffusion cohérente et élastique résultant de l'interaction entre les rayons X et la matière organisée, elle est basée sur l'analyse de la position angulaire et de la forme de raie de diffraction.

III.2.1. 1. Principe de la diffraction des RX

La méthode générale consiste à bombarder des échantillons avec des rayons X, et à retenir l'intensité de rayons X qui sont diffusés selon l'orientation dans l'espace. Cette méthode d'analyse permet de caractériser l'arrangement des couches d'atomes au sein des cristaux. Cependant, cette technique ne peut généralement pas identifier les composés amorphes.

Les matériaux cristallins sont constitués d'atomes régulièrement agencés dans l'espace. Ils peuvent être considérés comme un ensemble de plans réticulaires contenant une densité plus ou moins importante d'atomes et séparés par une distance inter-réticulaire d_{hkl} caractéristique de chaque minéral ou cristal. Les indices de Miller sont h , k et l qui permettent de désigner les plans dans un cristal. L'onde diffractée détectée est le résultat des interférences constructives des ondes diffusées par chaque atome. Les conditions de diffraction sont régies par la loi de Bragg [2] :

$$2 d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n \lambda$$

Avec :

d_{hkl} : est la distance interarticulaire, c'est-à-dire distance séparant les plans d'indice (hkl) .

θ : L'angle d'incidence des rayons X sur la surface du matériau étudié (angle de Bragg).

n : L'ordre de la réflexion.

λ : définit la longueur d'onde du faisceau de rayons X.

En considérant qu'un matériau est composé d'un ensemble de N plans atomiques équidistants avec une distance d de séparation entre le réseau cristallin, ce matériau est excité avec une onde incidente monochromatique de longueur λ et faisant un angle θ avec les plans atomiques, figure (III.1)

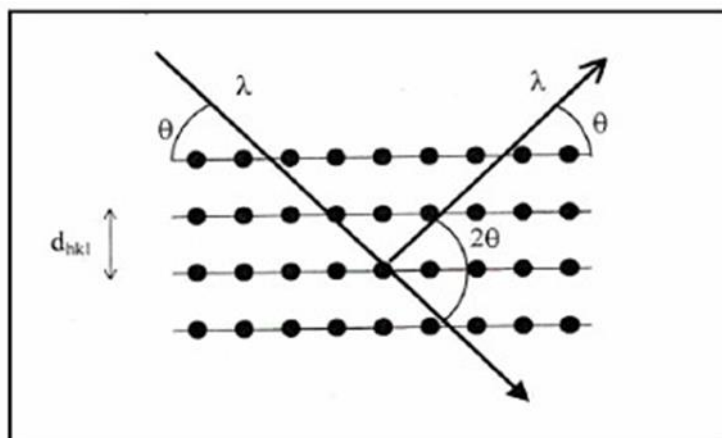


Figure (III.1) : Diffraction des rayons X par une structure cristalline. [3]

III.2.2. Le logiciel WINGX

La détermination structurale sera faite à l'aide du Programme WINGX écrit par Louis J. Farrugia ; département de chimie, université de Glasgow. Glasgow G128QQ, UK [4]. En fait, Wing x (boîtes noires) est une interface Windows qui regroupe l'ensemble des logiciels nécessaires aux traitements de la plupart des problèmes cristallographiques entre autres le SHELX.

III.2.3. Le logiciel SHELX

Est un logiciel pour la résolution, l'analyse et l'affinement des structures. Il utilise

Les données expérimentales de la diffraction des rayons X ou des neutrons, par les monocristaux, les cristaux maclés et les poudres cristallines.

Les algorithmes et leurs améliorations sont bien sûr rigoureusement corrects et conformes

Avec les méthodes modernes de pratique cristallographique. SHELX est largement utilisé et peut aussi servir comme une interface à d'autres programmes. [5]

III.3.partiel: synthèse et étude structurale du composé Acide Anthranilique

III.3.1. Synthèse

Le composé acide anthranilique est obtenu par une évaporation lente d'une solution aqueuse d'acide anthranilique (2-aminobenzoïque), préparée en faisant dissoudre l'acide anthranilique dans l'eau distillée à une température de 25 °C, l'ensemble du mélange est maintenu en agitation pendant 20 minutes, après quelque semaine, des cristaux sous formes de plaque sont formés

III.3.2. Etude cristallographique

III.3.2.1.Enregistrement des intensités

La collection des données d'un monocristal de dimensions 0.02 X 0.04 X 0.03 mm a été réalisée sur un diffractomètre à géométrie kappa équipé d'un détecteur bidimensionnel de type CCD, utilisant la radiation $K\alpha$ de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont présentées dans le (tableau III.1).

III.3.2.2. Résolution et affinement de la structure

La résolution de la structure a été effectuée en utilisant l'ensemble des programmes disponibles dans le logiciel Wingx [6] Le modèle structural a été proposé par les méthodes directes à l'aide du programme Sir92 [7] et SHELXL97 [8].La structure définitive est alors obtenue après l'affinement des coordonnées atomiques et des coefficients d'agitation thermique anisotrope des atomes non hydrogènes menant à la valeur finale $R1 = 0.1579$. Une synthèse de Fourier différence finale de l'affinement ne montre pas de pics résiduels significatifs. Les facteurs de diffusion introduits dans le programme sont ceux donnés dans les Tables internationales de cristallographie. Toutes les données cristallographiques et conditions d'enregistrement sont mentionnées dans le tableau suivant

<p>Données cristallographiques $C_7H_7NO_2$ $M_r = 137.14$ Orthorhombique P_{bca} $a = 11.63(15) \text{ \AA}$ $b = 7.17(5) \text{ \AA}$ $c = 16.04(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90$ $\beta = 90$ $\gamma = 90$ $V = 1338.371$ $Z = 8$</p>	Radiation $K\alpha$ du Mo La maille à partir de 36461 réflexions $\theta = 3.078 - 32.305^\circ$ $h = -14 \ 17$ $k = -10 \ 5$ $l = -20 \ 23$
<p>Condition d'enregistrement Diffractomètre Enraf-Nonius Kappa CCD $T = 293(2) \text{ K}$ 5510 réflexions mesurées. 2150 réflexions indépendantes. 1262 réflexions avec $I > 2\sigma(I)$</p>	
<p>Affinement : $R = 0.1579$ $R_w = 0.5028$ $S = 1.807$</p>	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.144$ $\Delta\rho_{\max} = 1.377 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\min} = -0.823 \text{ e \AA}^{-3}$

Tableau III.1 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrement.

III.3.2.3. Description de la structure

La détermination structurale du 2-aminobenzoïque (2-AB) a permis d'établir le modèle structural, dont l'unité asymétrique est constituée d'une seule entité de l'acide 2-3QAQAA

La cohésion de la structure est assurée par une liaison hydrogène moyenne qui relie notre acide de type O-H...O. Le réseau tridimensionnel des liaisons hydrogène assure la cohésion de la structure. (Figure III .2).

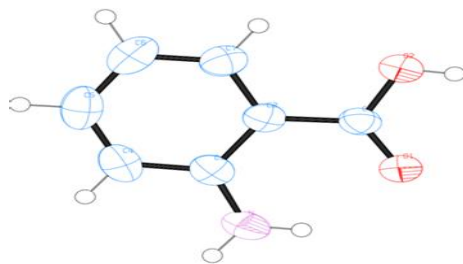


Figure (III .2): ORTEP-3 (Farrugia 1997). L'unité asymétrique du 2-aminobenzoïque.

L'empilement cristallin de la molécule est constitué par une succession de couches sous forme de zig zag suivant l'axe *a* et se déploie le long de l'axe *c* (FigureIII.3).

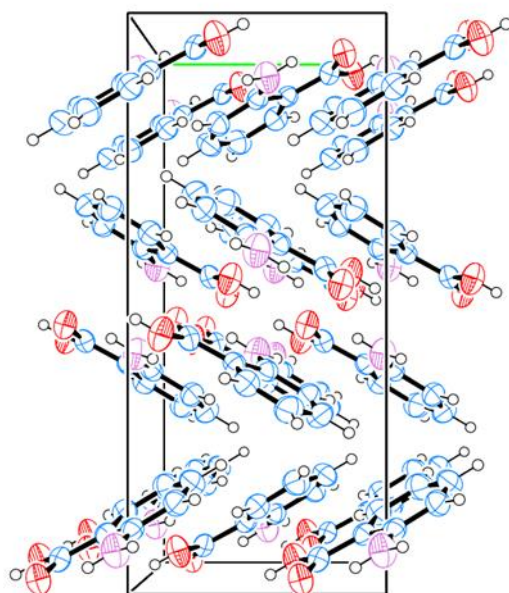


Figure III.3: L'empilement cristallin de couche suivant l'axe *a*.

La projection de la structure suivant l'axe *b* et *c* est montrée dans (les Figures III.4 et III.5).

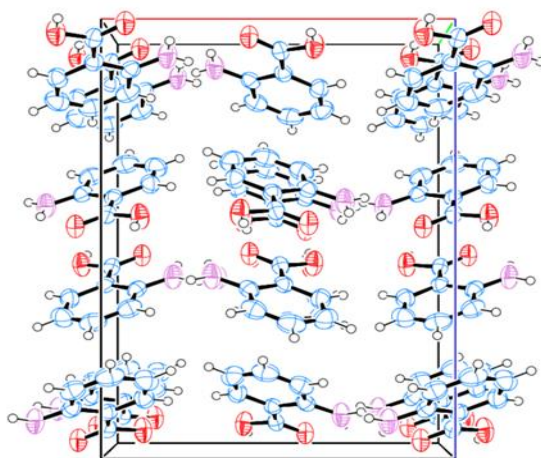


Figure III .4 : L'empilement cristallin de couche suivant l'axe *b*.

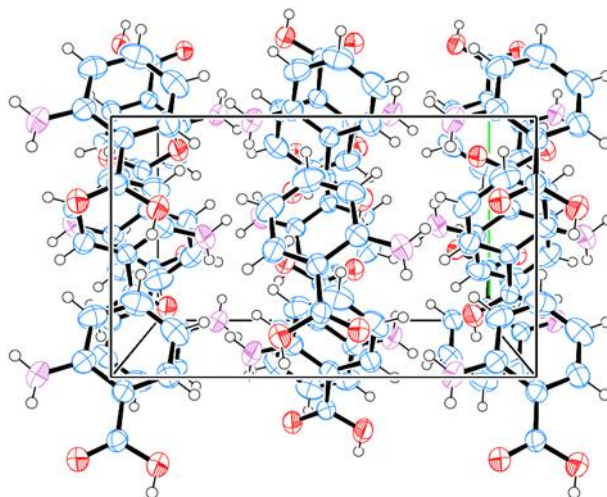


Figure III .5 : L'empilement cristallin de couche suivant l'axe c.

III.3.2.4. Description de l'unité asymétrique:

Le cycle benzénique de l'acide 2-aminobenzoïque (o-AB) possède une bonne planéité, les liaisons C-C sont comprises entre 1,361(3) Å et 1,413(3) Å avec une valeur moyenne $\langle C-C \rangle$ de 1,3868(3) Å et la moyenne des angles du cycle est de 120(2) °. Ces valeurs sont en bon accord avec celles admises pour un cycle benzénique. Les liaisons C-OH et C=O ont pour longueurs respectives 1,317(2) et 1,229(2) Å.

Les angles autour de C1 montrent une hybridation sp^2 . Les distances et les angles de liaison de l'acide sont comparables à leurs homologues cités dans la littérature [9] Nous remarquons que les deux groupements exo cycliques sont situés dans le même plan que le cycle benzénique. Dans les Tableaux I.2, III.4 et III.5 on trouve les principales distances interatomiques et les angles des liaisons de l'acide anthranilique ainsi les distances de torsions.

1	Atome	2	Atome	Distances (Å)
	O1		H1	0.820(2)
	O1		C1	1.317(2)
	O2		C1	1.229(2)
	C1		C2	1.456(3)
	C3		C2	1.413(3)

C3	N	1.360(2)
C3	C4	1.400(3)
C2	C7	1.398(3)
C5	H5	0.930(3)
C5	C4	1.361(3)
C5	C6	1.383(3)
N	HOA	0.860(2)
N	HOB	0.860(2)
C4	H4	0.930(2)
C7	H7	0.930(2)
C7	C6	1.366(4)
C6	H6	0.930(2)

Tableau III. 2 : Longueurs des liaisons (Å) de l'acide 2-AB.

1	Atome	2	Atome	3	Atome	Angles (°)
	H1		O1		C1	109.4(1)
	O1		C1		O2	121.3(1)
	O1		C1		C2	114.5(1)
	O2		C1		C2	124.2(1)
	C2		C3		N	123.0(2)
	C2		C3		C4	117.7(2)
	N		C3		C4	119.4(2)
	C1		C2		C3	121.1(1)
	C1		C2		C7	119.5(2)

C3	C2	C7	119.3(2)
H5	C5	C4	119.5(2)
H5	C5	C6	119.5(2)
C4	C5	C6	121.0(2)
C3	N	HOA	120.0(2)
C3	N	HOB	120.0(2)
HOA	N	HOB	120.0(2)
C3	C4	C5	121.5(2)
C3	C4	H4	119.2(2)
C5	C7	H4	119.3(2)
C2	C7	H7	121.4(2)
C2	C7	C6	121.4(2)
H7	C7	C6	119.3(2)
C5	C6	C7	119.1(2)
C3	N	HOB	120.0(2)
HOA	N	HOB	120.0(2)
C3	C4	C5	109.4(1)
C3	C4	H4	121.3(1)
C5	C4	H4	114.5(1)
C2	C7	H7	124.2(1)
C2	C7	C6	123.0(2)
H7	C7	C6	117.7(2)
C5	C6	C7	119.4(2)
C5	C6	H6	121.1(1)
C7	C6	H6	119.5(2)

Tableau III. 3 : Longueurs des angles (°) de l'acide 2-AB.

1	Atome	2	Atome	3	Atome	Atome4	Torsion	
	H1		O1		C1		O2	-2.2(2)
	H1		O1		C1		C2	177.7(1)
	O1		C1		C2		C3	179.6(2)
	O1		C1		C2		C7	-2.4(2)
	O2		C1		C2		C3	-0.5(3)
	O2		C1		C2		C7	177.5(2)
	N		C3		C2		C1	-1.1(3)
	N		C3		C2		C7	-179.1(2)
	C4		C3		C2		C1	177.7(2)
	C4		C3		C2		C7	-0.3(3)
	C2		C3		N		HOA	178.8(2)
	C2		C3		N		HOB	-1.3(3)
	C4		C3		N		HOA	0.1(3)
	C4		C3		N		HOB	180.0(2)
	C2		C3		C4		C5	-0.1(3)
	C2		C3		C4		H4	179.8(2)
	N		C3		C4		C5	178.7(2)
	N		C3		C4		H4	-1.3(3)
	C1		C2		C7		H7	2.8(3)
	C1		C2		C7		C6	-177.2(2)
	C3		C2		C7		H7	-179.2(2)
	C3		C2		C7		C6	0.9(3)
	H5		C5		C4		C3	-179.9(2)

H5	C5	C4	H4	0.2(4)
C6	C5	C4	C3	0.1(3)
C6	C5	C4	H4	-179.9(2)
H5	C5	C6	C7	-179.6(2)
H5	C5	C6	H6	0.3(4)
C4	C5	C6	C7	0.5(3)
C4	C5	C6	H6	-179.6(2)
C2	C7	C6	C5	-0.9(3)
C2	C7	C6	H6	179.1(2)
H7	C7	C6	C5	179.1(2)
H5	C5	C4	H4	0.2(4)
C6	C5	C4	C3	0.1(3)
C6	C5	C4	H4	-179.9(2)
H5	C5	C6	C7	-179.6(2)
H5	C5	C6	H6	0.3(4)
C4	C5	C6	C7	0.5(3)
C4	C5	C6	H6	-179.6(2)
C2	C7	C6	C5	-0.9(3)
C2	C7	C6	H6	179.1(2)
H7	C7	C6	C5	179.1(2)
H7	C7	C6	H6	-0.8(4)

Tableau III .4 : Longueurs de la torsion de l'acide 2-AB

III.4. partie II: étude en silico et en vitro de l'interaction de l'acide ortho-anthranilique avec l'ADN.

III.4.1. Étude en vitro

III.4.1.1. Étude d'interconnexion d'ADN électrochimique

Des voltammogrammes d'ortho-anthranilique acide dans une solution tampon de phosphate ($\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{K}_2\text{HPO}_4$) montrent un potentiel de pic anodique à 934,4 mV en l'absence d'ADN. Un décalage apparemment négatif de 35,1 mV dans le potentiel de crête anodique pour atteindre les valeurs de 899,3 mV tandis que 12,22 μM d'ADN ont été ajoutés à cette résolution Figure III.6. Ces résultats indiquent que l'ortho-anthranilique acide interagit avec l'ADN en mode électrostatique [10.11]. Montrent une baisse de la densité de courant de crête anodique. Cette baisse peut être attribuée à une diffusion lente de l'adduit ADN-OAA formé

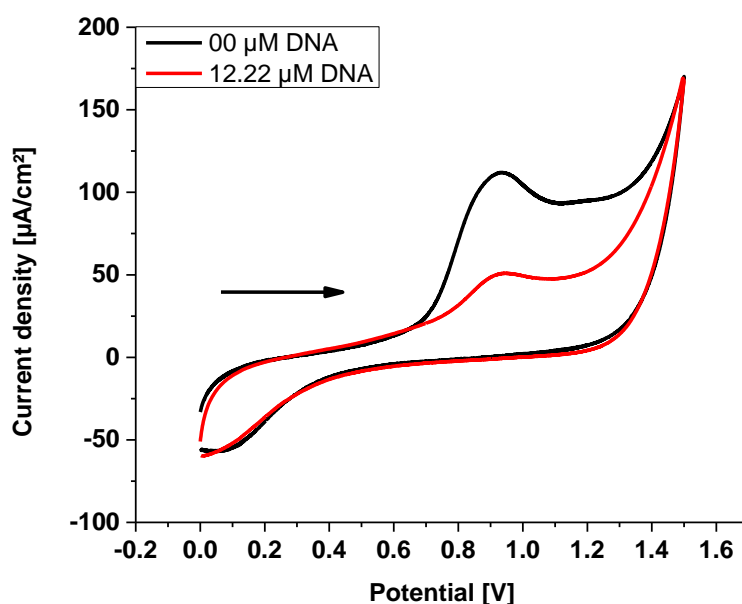


Figure III. 6: Voltammogrammes cycliques d'une solution d'OAA (10 mg) dans 12 ml de solution tampon phosphate 0,1 M ($\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{K}_2\text{HPO}_4$, pH = 7,2) enregistrés à 0,1 V s^{-1} taux de balayage potentiel sur l'électrode à disque de platine à 298 K en l'absence et en présence de 12,22 μM d'ADN respectivement avec l'électrolyte support 0,1 M Bu_4NBF_4 .

Le décalage négatif du potentiel de crête anodique provoqué par l'ajout d'ADN à l'OAA est causé par l'interaction électrostatique du médicament anionique et du squelette d'ADN [12.13], donc le décalage de potentiel de crête négatif évident (décalage anodique) dans le

comportement CV de l'OAA par l'addition d'ADN peut être attribuée à l'interaction électrostatique (liaison H) entre l'OAA et l'ADN. Ce décalage de potentiel de pic négatif indique en outre qu'il est plus facile d'oxyder OAA libre en présence d'un environnement positif d'ADN.

III.4.1.1.1. Constantes de liaison

La constante de liaison de l'interaction de l'OAA avec l'ADN peut être calculée sur la base de la diminution de la densité de courant anodique de l'adduit ADN-OAA par rapport à l'OAA libre en utilisant l'équation 1 suivante [14]:

$$\log \frac{1}{[DNA]} = \log K_b + \log \frac{i_p}{i_{p_0} - i_p} \quad 1$$

Où est la concentration d'ADN (M); représente la constante de liaison (M⁻¹); et dénoter la densité de courant anodique de pointe du composé libre et lié à l'ADN, respectivement (μA.cm⁻²).

Le tracé de $\log \frac{1}{[DNA]}$ versus $\log \frac{i_p}{i_{p_0} - i_p}$ doit donner une ligne droite avec une ordonnée à l'origine «y» égale au logarithme de la constante de liaison.

Pour obtenir l'intrigue $\log \frac{1}{[DNA]}$ versus $\log \frac{i_p}{i_{p_0} - i_p}$, des voltammogrammes d'OAA ont été obtenus en l'absence et en présence d'une concentration croissante d'ADN Figure III .7.

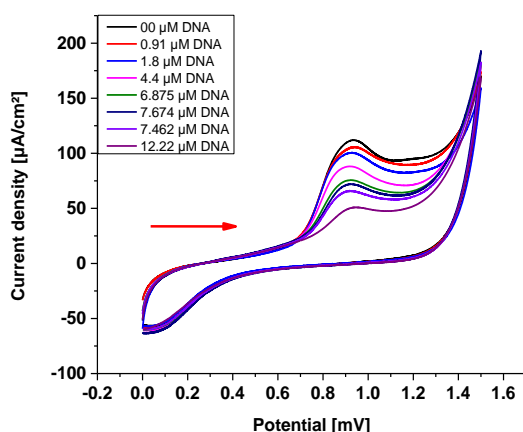


Figure III.7: Voltammogrammes cycliques d'une solution d'OAA (10 mg) dans 12 ml de solution de phosphate tampon 0,1 M (KH₂PO₄ / K₂HPO₄, pH = 7,2) enregistrés à une vitesse de balayage potentielle de 0,1 V s⁻¹ sur l'électrode à disque de platine à 298 K en l'absence et

En présence d'augmentation de la concentration d'ADN avec l'électrolyte de support 0,1 M Bu₄NBF₄.

Les potentiels anodiques et les densités de courant de crête anodiques obtenus à partir des voltammogrammes représentés sur la figure III. 7 sont résumés dans le tableau III.5. Le tableau 1 montre en outre le décalage des valeurs des potentiels de crête.

Tableau III.5 : Potentiels anodiques et pics de densité de courant anodique obtenus à partir des voltammogrammes de la figure III.7

$[DNA] \mu M$	$E_p (mV)$	$i_p (\mu A / cm^2)$	$\Delta E_p (mV)$
0	934.4	112.1	-
0.91	933.1	104.1	1.3
1.80	924.3	100.1	8.8
4.4	915.4	87.4	8.9
6.88	909.1	74.74	6.3
7.67	902.8	71.12	6.3
8.46	899.4	64.49	3.4
12.22	899.3	49.34	0.0001

Tableau III .5 : présente les valeurs de $\log 1/[DNA]$ et $\log i_p / i_{p0} - i_p$ utilisée pour

Tracer $\log 1/[DNA]$ par rapport à $\log i_p / i_{p0} - i_p$

$\log 1/[DNA]$	$\log i_p / (i_{p0} - i_p)$
6.0413927	1.114360743
5.7439371	0.921252831
5.3565473	0.548814479
5.1627273	0.301146226
5.1149545	0.239419794
5.0725507	0.131794195
4.9128498	-0.10448379

Tableau III.6: présente les valeurs de $\log 1/[DNA]$ et $\log i_p / i_{p0} - i_p \log 1/[DNA]$ utilisée pour Tracer $\log i_p / i_{p0} - i_p$

Le tracé de varier est illustré à la figure 3; il a donné une ligne droite avec une ordonnée à l'origine «y» égale au logarithme de la constante de liaison.

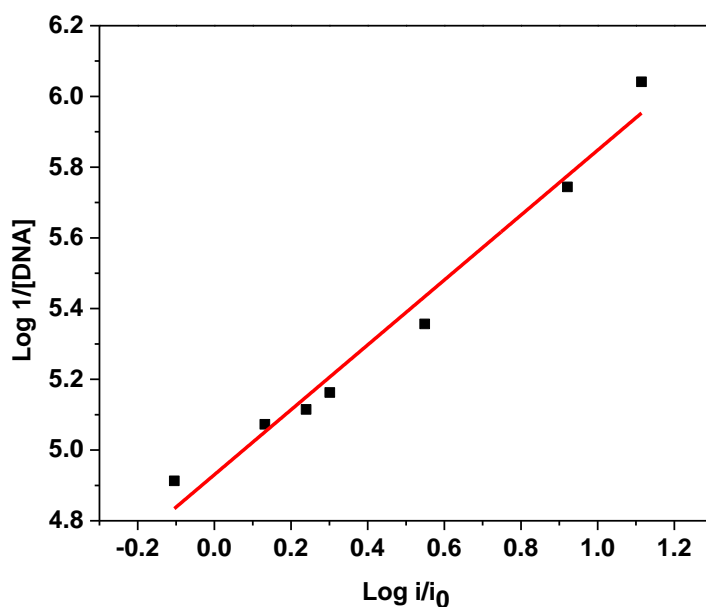


Figure III.8: Tracés de varier utilisés pour calculer la constante de liaison du composé OAA étudié avec l'ADN.

Les valeurs de la constante de liaison obtenues à partir de la régression de la

Figure III.8 sont présentées dans le tableau III.7

Sample	Equation	R2	$K(M^{-1})$
OAA	$y = 0.91751x + 4.93038$	0.970	8.52×10^4

Tableau III.7 : valeurs des constantes de liaison pour l'interaction de P1 et P2 avec l'ADN à partir des données CV de la figure III.8

III.4.1.1.2.Énergie libre de liaison

Le changement d'énergie libre de liaison a été calculé en utilisant l'équation 2 suivante [15]

$$\Delta G = -RT \ln K_b \quad 2$$

Où ΔG est l'énergie libre de liaison en $KJ.mol^{-1}$, R est la constante de gaz, $8,32 J.mol^{-1}K^{-1}$ et T est la température absolue, 298K. Les valeurs sont répertoriées dans le tableau III.8.

Sample	$-\Delta G (KJ.mol^{-1})$
OAA	28.15

Tableau III.8: Valeurs énergétiques libres de liaison à T = 298K

III.4.1.1.3.Taille du site de liaison

L'ordre de grandeur de la taille des sites de liaison en termes de pair de bases d'ADN peut donner des informations sur l'interaction de petites molécules avec l'ADN. La ou les tailles de site de liaison peuvent être calculées sur la base de l'équation 3 [16] suivante

$$\frac{C_b}{C_f} = K_b \left(\frac{\text{free base pairs}}{s} \right) \quad 3$$

Où représente la taille du site de liaison en termes de pair de bases, est la constante de liaison, est la concentration du composé libre et représente la concentration du composé lié à l'ADN. Compte tenu de la concentration d'ADN en termes de nucléotide phosphate [NP], la

concentration de la paire de bases d'ADN sera exprimée de manière à ce que l'équation 3 puisse s'écrire:

$$\frac{C_b}{C_f} = K_b \left(\frac{[DNA]}{2s} \right) \quad 4$$

Le rapport est égal à [17], qui sont les valeurs des densités de courant de crête expérimentales. Les graphiques de versus sont affichés dans la figure III.9

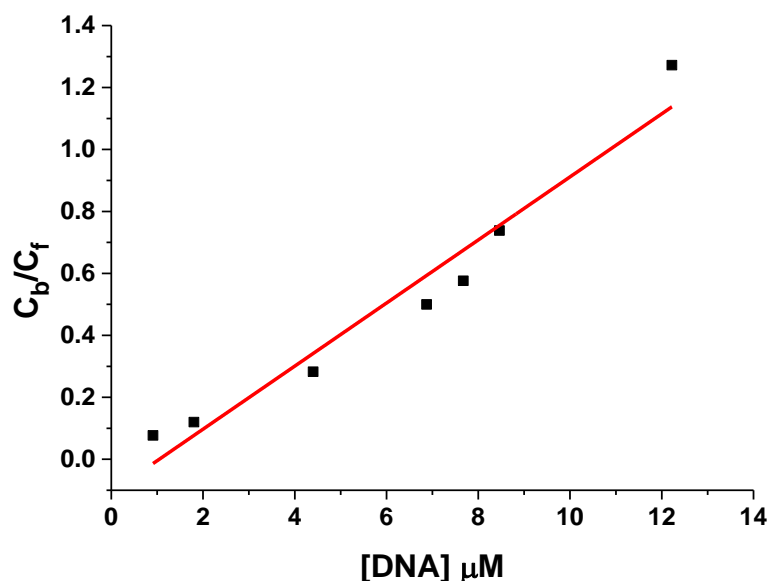


Figure III.9 : Graphique de varier utilisé pour le calcul de la taille du site de liaison de l'ADN OAA on.

Les valeurs obtenues de la taille du site de liaison pour les deux échantillons sont résumées dans le tableau III.9

Adduct	Equation	R ²	S
DNA-OAA	$y = 0.1018x - 0.10644$	0.941	0.417

Tableau III.9 : Valeurs de la taille du site de liaison obtenues en utilisant le tracé de varier.

La faible valeur de la taille du site de liaison de P1 indique en outre l'interaction électrostatique de l'OAA avec l'ADN

III.4.1.1.4. Coefficients de diffusion

Le coefficient de diffusion est un paramètre qui confirme encore l'interaction de l'OAA avec l'ADN, l'OAA libre se diffuse plus rapidement en solution que l'adduit OAA-ADN. Cela est dû au poids moléculaire élevé de l'adduit formé.

La figure III.5 montre le comportement électrochimique du composé OAA à différents taux de balayage. Les voltammogrammes montraient des pics anodiques stables et clairs. Les coefficients de diffusion de la forme libre et liée à l'ADN de l'OAA ont été déterminés à l'aide de Randles-Sevcik Equation 5 [18].

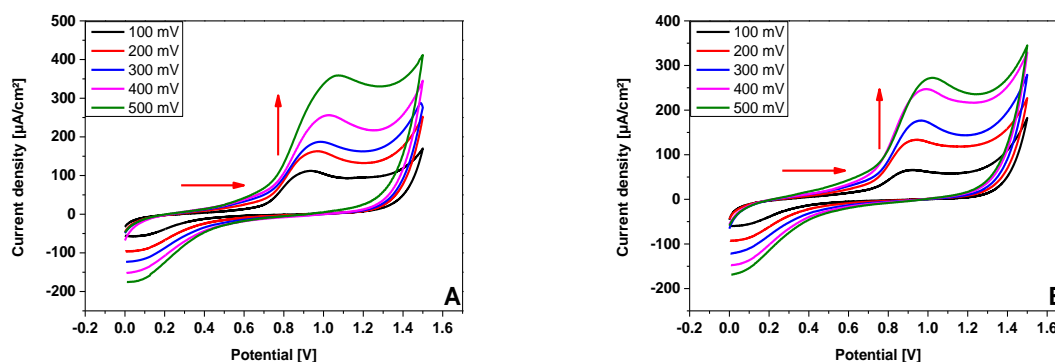


Figure III.10 : Comportement volt ampérométrique cyclique de l'électrode à disque de platine OAA on en l'absence (A) et en présence de 8,46 μM (B) d'ADN dans une solution tampon de phosphate 0,1 M ($\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{K}_2\text{HPO}_4$, pH = 7,2) à des taux de balayage de 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 et 0,1 Vs^{-1} avec l'électrolyte de support 0,1 M Bu_4NBF_4 . La pointe de flèche verticale indique une augmentation du taux de balayage.

\sqrt{v}	0	8.46
10.00	112.1	64.49
14.14	161.9	131.9
17.32	187	176.1
20.00	254.7	247.1
22.36	356.5	271.6

Tableau III.10: valeurs de la racine des taux de balayage et des densités de courant de crête anodiques utilisées pour tracer la courbe de la figure III.11.

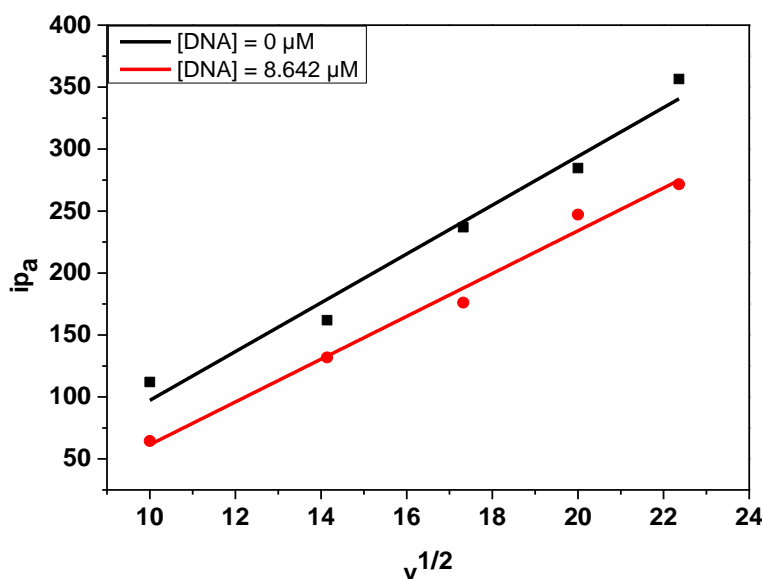


Figure III.11 : Tracés de varier utilisés pour calculer la diffusion des coefficients de l'AAA libre et de l'ADN lié.

Compound	Equation	R ²	D (cm ² /s)
OAA	$y = 19.6865x - 99.5983$	0.969	8.803×10^{-7}
DNA-OAA	$y = 17.2601x - 111.1213$	0.985	6.767×10^{-7}

Tableau III.11 : Valeurs des coefficients de diffusion de la forme libre et liée à l'ADN de l'OAA.

Les coefficients de diffusion de l'ADN-OAA s'ajoutent à ceux de l'OAA libre indiquant la formation d'un complexe de haut poids moléculaire qui diffuse lentement vers l'électrode.

III.4.1.2. Étude de l'interaction ADN par spectroscopie électronique

Pour obtenir une méthode complémentaire aux techniques de voltampérométrie, un titrage par spectroscopie électronique a été effectué pour étudier l'interaction de l'OAA avec la solution de phosphate d'ADN dans le tampon (KH₂PO₄ / K₂HPO₄) à pH = 7,2. Les spectres d'absorption d'une quantité fixe de 1 mg d'OAA en l'absence et en présence d'une concentration progressivement croissante de solution mère d'ADN sont présentés sur la figure III.12 (la figure III.12b est un agrandissement de la figure III.12a). Dans la région ultraviolette, l'OAA a un pic

d'absorption à 324 nm (figure III.12) .Au moment de l'ajout d'ADN, une hypochromicité importante a été observée sans aucun changement notable dans la position du pic d'absorption maximale qui indiquait clairement la formation du conduit OAA-ADN [18]. L'hypochromicité suggère en outre principalement la propriété de liaison des sillons du composé OAA à l'ADN double brin [19].

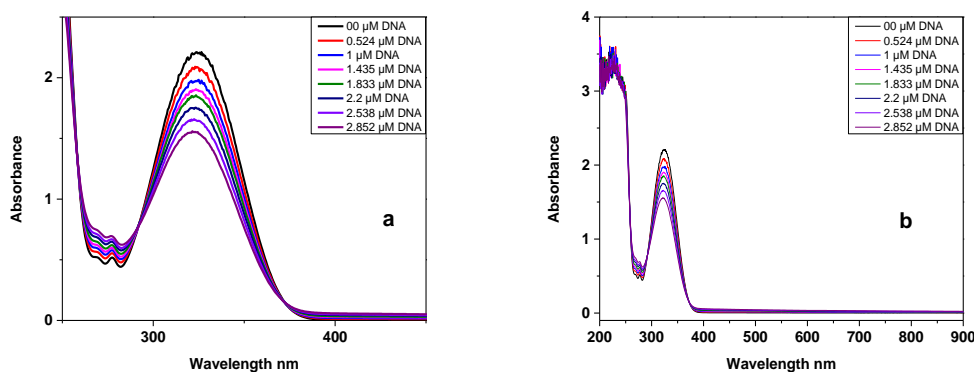


Figure III.12: Spectres d'absorption UV-visible de 1 mg d'OAA en présence de concentrations croissantes d'ADN dans une solution de phosphate tampon 0,1 M (KH₂PO₄ / K₂HPO₄) à pH = 7,2 et 298 K

III.4.1.2.1. Constantes de liaison

Le changement des valeurs d'absorbance en augmentant la concentration d'ADN a été utilisé pour évaluer la constante de liaison en utilisant l'équation suivante 6, [21.22].

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} + \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} \frac{1}{K_b [DNA]} \tag{6}$$

Où est la concentration d'ADN, est la constante de liaison, et sont respectivement l'absorbance de l'OAA en l'absence et en présence d'ADN, et sont leur coefficient d'extinction respectivement.

Les valeurs de la concentration d'ADN et l'absorbance de l'OAA utilisées pour tracer par rapport à sont résumées dans le tableau III.12

$[DNA](M) \times 10^{-6}$	0	0.52	1 0	1.44	1.83	2.2	2.54	2.85
A	2.21	2.09	1.99	1.92	1.86	1.76	1.67	1.56

Tableau III.12 : Valeurs et absorbance A de l'OAA

La constante de liaison est obtenue à partir du rapport interception / pente du tracé de versus, figure III.13.

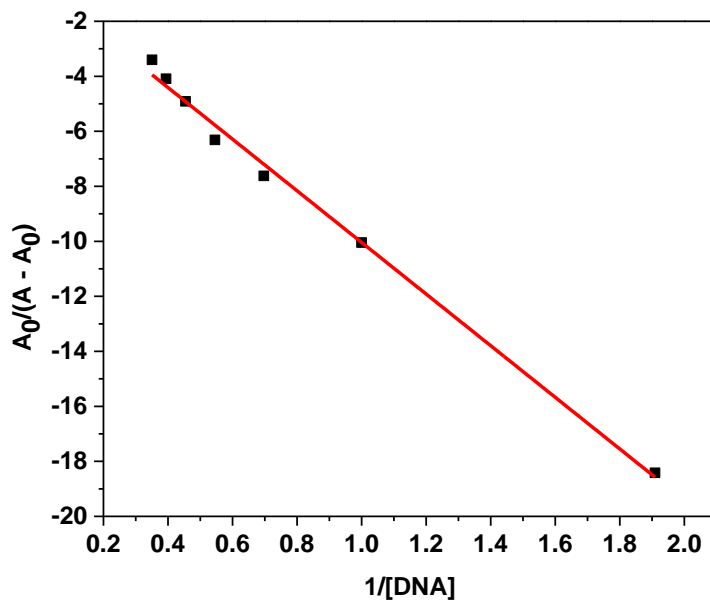


Figure III.13 : Tracés de varier utilisés pour calculer la constante de liaison du composé OAA avec l'ADN

Sample	Equation	R2	$K(M^{-1})$
OAA	$y = -9.38599x - 0.65424$	0.994	6.97×10^4

Tableau III.13 : valeur constante de liaison pour l'interaction de l'OAA avec l'ADN à partir des données UV de la figure III.13.

III.4.1.2.2. Énergie libre de liaison.

Le changement d'énergie libre de liaison a été calculé en utilisant la même équation 2; les valeurs sont répertoriées dans le tableau III.14.

Sample	$-\Delta G$ (KJ.mol ⁻¹)
OAA	27.65

Tableau III.14 : Valeurs énergétiques libres de liaison à T = 298K

Les valeurs de l'énergie libre de liaison et de la constante de liaison obtenues par voltampérométrie cyclique sont comparées à celles obtenues par UV-Vis, tableau III.15.

Techniques Adduct	CV		UV-Vis	
	<i>K</i>	$-\Delta G$	<i>K</i>	$-\Delta G$
OAA-DNA	8.52×10^4	28.15	6.97×10^4	27.65

Tableau III.15 : Comparaison des paramètres de liaison pour les espèces d'ADN libres et limitées (CV et UV-Vis).

Les résultats du tableau **III.15** indiquent clairement que les techniques expérimentales CV et UV sont en bon accord.

III.4.2. Étude en silico

Afin d'élucider et de valider les résultats obtenus à partir des mesures voltampérométriques et spectroscopiques et d'explorer des informations supplémentaires sur la conformation des ligands et leurs orientations dans le site actif du récepteur, les deux ligands et l'ADN ont été simulés d'amarrage biomoléculaire; l'amarrage permet également de visualiser le modèle d'intercalation des ligands avec l'ADN.

III.4.2.1. Études d'amarrage moléculaire

Les études d'amarrage moléculaire du ligand OAA dans l'ADN ont été réalisées en utilisant le logiciel d'accueil Auto Dock 4.2 [23]. La structure optimisée de chaque ligand et ADN a été importée dans le logiciel d'amarrage Auto Dock moléculaire. Toutes les études d'amarrage ont été effectuées sur un micro-ordinateur Pentium 3,30 GHz et une mémoire RAM de 4,00 Go avec un système d'exploitation Windows 7.

La structure cristalline du dodécamère d'ADN synthétique:

Chaînes: D (5'-D (GpApCpApTpGpYrrpTpTpGpCpCpT) -3 ')

Chaînes: E (5'-D (GpGpCpApApTpCpApTpGpTpCpA) -3 ')

(PDB ID: 1BNK) sélectionné dans la banque de données sur les protéines (<http://www.rcsb.org/pdb>) [24] a été choisi comme récepteur pour étudier la liaison du ligand OAA. Pour la structure de l'ADN, tous les atomes d'hydrogène et les charges de gaz ont été ajoutés à l'ADN pour l'analyse de simulation d'amarrage; de plus, des atomes d'hydrogène non polaires ont été fusionnés. Pour les calculs d'amarrage, des algorithmes génétiques lamarckiens ont été utilisés et la taille de la grille a été fixée à $126 \times 60 \times 68$, avec un point séparé par 1 000 Å. Le centre de la grille était fixé à $X = 0,036$, $Y = 24,698$ et $Z = 8,171$. Les deux expériences d'amarrage consistaient en 25 quais d'amarrage avec 150 individus et 2 500 000 évaluations énergétiques. Les autres paramètres ont été laissés à leurs valeurs par défaut. La recherche a été effectuée pour OAA dans une grille de 41 points par dimension et une taille de pas de 0,375 centrée sur le site de liaison de l'ADN. La meilleure conformation a été sélectionnée avec la plus faible énergie d'amarrage [25–26].

À la fin des cycles d'amarrage, diverses énergies de liaison du ligand ont été obtenues avec leurs conformations respectives; la conformation stable qui correspond à l'énergie de liaison la plus faible a été choisie comme la meilleure pose et a été utilisée dans l'analyse de l'amarrage. L'énergie de liaison de la structure ancrée du ligand OAA avec l'ADN s'est avérée être de $-27,62 \text{ KJ mol}^{-1}$ à la 4^e manche. L'amplitude de l'énergie de liaison calculée indique une affinité de liaison élevée entre l'ADN et le ligand étudié Tableau III.16 La constante de liaison K a été calculée en utilisant Équation 2

Adduct	$K \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$-\Delta G \text{ (KJ.mol}^{-1}\text{)}$	Number of run
OAA-DNA	6.89×10^{-4}	27.62	4th

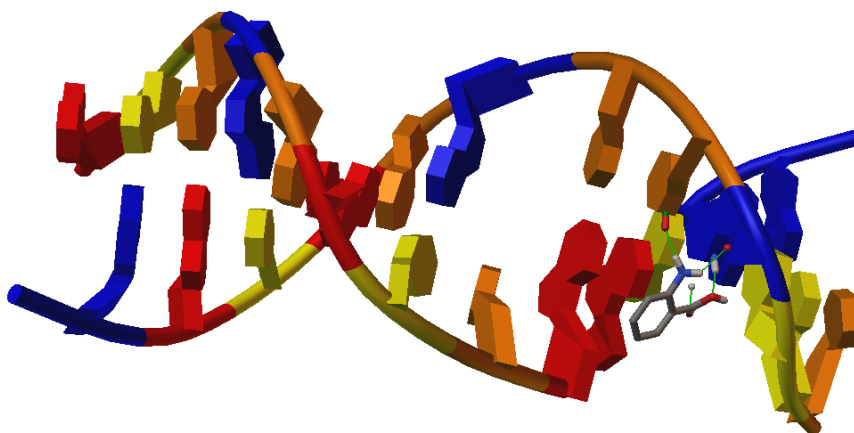
Tableau III.16. Valeur d'énergie de liaison obtenue pour l'adduit OAA-ADN par approche d'amarrage moléculaire.

Les résultats indiquent que le ligand OAA interagit avec l'ADN par les deux hydrogène de l'atome d'azote via une liaison hydrogène avec les atomes d'oxygène de DG10 et par les atomes d'oxygène via une liaison hydrogène avec les atomes d'hydrogène de DG10 Figure

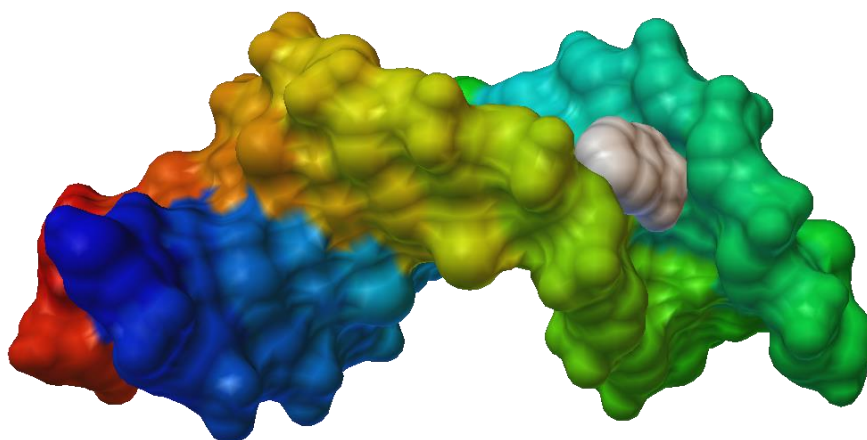
III.16. Distance entre les liaisons hydrogène et leurs énergies sont résumées dans le tableau.III.17

Adduct	Bonds	Length Å	Energy Kcal
OAA- DNA	DG10-O1	1.812	-7.344
	DG10-O2	1.693	-6.534
	DG10-H ₂ N	1.96	-1.248
	DG10-H ₂ N	2.036	-0.372

TableauIII.17 .Longueur et énergie des liaisons hydrogène formées entre le ligand OAA et le nucléotide d'ADN.



FigureIII.14. Pose d'amarrage d'OAA avec de l'ADN (PDB ID: 1BNK) illustrant les interactions entre l'ADN et le ligand examiné.



FigureIII.15 : Vue en surface de l'OAA ancré avec de l'ADN

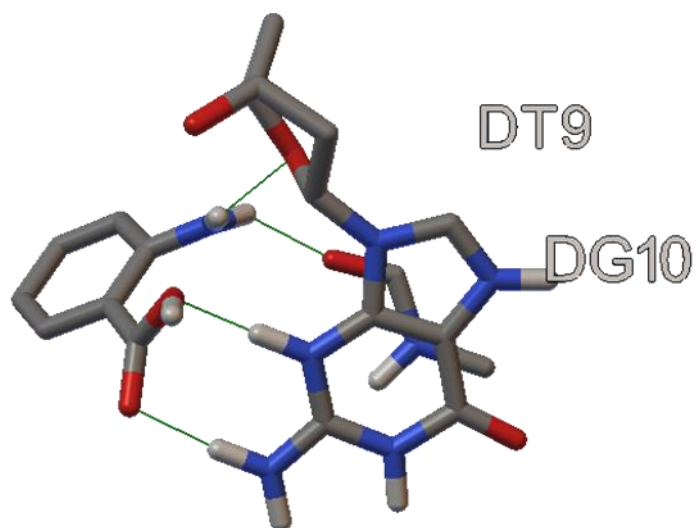


Figure III.16. Liaison hydrogène entre le ligand OAA et le nucléotide d'ADN, les petites lignes vertes montrent l'interaction de la liaison H)

Index des références bibliographiques

- [1] Melle. BEKHBEKH SOUHILA. Mémoire de Magistère «Etude structurale par la méthode de Rietveld des précurseurs de faible stabilité thermique» UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE.10.2012.p (7)
- [2] Z. Sofiani, «Contributions à l'étude des propriétés optiques non linéaires de nano particules en couches minces à base de ZnO », Thèse doctorat, Université d'Angers - Université d'Ibn Tofail, (2007).
- [3] EPFL – Travaux pratique de physique. ARx.
- [4] O.Livier Ernst.Lille. Les rayons X p (5).
- [5] DR. Abdelkrim .AIT HAMI. Généralités sur les rayons X production et propriétés tube a rayon X
- [6] L. J. Farrugia. J. Appl. Cryst. (1999). 32, 837-838.
- [7] 2 Altomare. A, Cascarano. G, Giacovazzo. C, Guagliardi. A. J. Appl. Cryst. (1993). 26, 343-350.
- [8] Sheldrick G. M. University of Gottingen,Germany. (1997). SHELXL97 and SHELXS97.
- [9] C.J.Brown, Proc.R.Soc.London,Ser.A (1968), 302, 185.
- [10] Oleksi A, Blanco AG, Boer R, Usón J, Aymamí J, Rodger A, Hannon MJ, and Coll M. Molecular Recognition of a Three-Way DNA Junction by a Metallosupramolecular Helicate. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45: 1227-1231. <https://doi.org/10.1002/anie.200503822>
- [11] Shah A, Zaheer M, Qureshi R, Akhter Z, Nazar MF. Voltammetric and spectroscopic investigations of 4-nitrophenylferroceneinteracting with DNA. *Spectrochimica Acta Part A.* 2010, 75: 1082-1087. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.12.061>
- [12] Shah A, Zaheer M, Qureshi R, Akhter Z, Nazar MF. Voltammetric and spectroscopic investigations of 4-nitrophenylferroceneinteracting with DNA. *Spectrochimica Acta Part A.* 2010, 75: 1082-1087. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.12.061>
- [13] amil M, Altaf AA, Badshah A, Shafiquallah, Ahmad I, Zubair M, Kemal S, Ali MI. Naked Eye DNA detection: Synthesis, characterization and DNA binding studies of a novel azo-

- guanidine. *Spectrochim. Acta A: Molecular and biomolecular spectroscopy*. 2013, 105: 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.12.020>
- [14] Zhao G, Zhu J, and Zhang J, Chen H. Voltammetric studies of the interaction of methylene blue with DNA by means of β -cyclodextrin. *Analytica Chimica Acta*. 1999, 394: 337–344. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(99\)00292-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(99)00292-5)
- [15] Atkins PW. *Physical Chemistry*. Oxford University Press, 1986, Oxford, UK.
- [16] Aslanoglu M, Oge N. Voltammetric, UV Absorption and Viscometric Studies of the Interaction of Norepinephrine with DNA. *Turk. J. Chem.* 2005, 29: 477–485
- [17] Aslanoglu M, Ayne G. Voltammetric studies of the Interaction of quinacrine with DNA. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2004, 380(4): 658-663.
- [18] Husain MA, Ur Rehman S, Ishqi HM, Sarwar T, Tabish M. Ibuprofen causes photocleavage through ROS generation and intercalates with DNA: a combined biophysical and molecular docking approach. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2015, 17
- [19] Rakesh KP, Shiva PK, Shridhara PK. Synthesis and Characterization of Chromium (III) Complexes of 4(3H)-quinazolinone derived Schiff base: Antimicrobial and DNA interaction Studies. *Int. J. Res. Chem.* 2012, 2: 221-225.
- [20] Shahabadi N, Kashanian S, Mahdavi M, Sourinejad N. DNA Interaction and DNA Cleavage Studies of a New Platinum(II) Complex Containing Aliphatic and Aromatic Dinitrogen Ligands. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2011, Article ID 525794, 10. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/525794>
- [21] Ni MY, Wang Y, Li HL. Electrochemical and Spectral Properties of Phenylhydrazine in the Presence of β -Cyclodextrin. *Pol. J. Chem.* 1997, 71: 816
- [22] Houlton A, Isaac CJ, Gibson AE, Horrocks BR, Clegg W, Elsegood MRJ. Synthesis, structure and redox properties of ferrocenylmethyl nucleobases. *J. Chem. Soc, Dalton Trans.* 1999, 18: 3229-3234. <https://doi.org/10.1039/A905168F>.
- [23] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009; 30(16):2785–2791.

[24] Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. The protein data bank. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28(1):235–242.

[25] Darwin KH, Ehrt S, Gutierrez-Ramos JC, ET al. The proteasome of *Mycobacterium tuberculosis* is required for resistance to nitric oxide. *Science.* 2003; 302:1963–1966.

[26] Guhathakurta B, Basu P, Purohit CS, et al. Synthesis, characterization, structure, DNA binding aspects and molecular docking study of a novel Schiff base ligand and its bis(μ chloro) bridged Cu(II) dimer. *Polyhedron.* 2017; 126:195–204



Conclusion générale

Conclusion générale

Dans le premier partie de Résolution et affinement de la structure de l'acide anthranilique a été faite à l'aide du programme SHELXL du logiciel WinGX et programme Sir92, il donna les résultats cristallographiques suivant : orthorhombique $a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90$ et Affinement : $R = 0.1579$, $R_w = 0.5028$, $S = 1.807$. La cohésion de la structure est assurée par une liaison hydrogène moyenne qui relie notre acide de type OH...O. Le réseau tridimensionnel des liaisons hydrogène assure la cohésion de la structure (description de la structure), dans la description de l'unité asymétrique : Les distances et les angles de liaison de l'acide sont comparables à leurs homologues cités dans la littérature. Nous remarquons que les deux groupements exo cycliques sont situés dans le même plan que le cycle benzénique.

Dans la deuxième partie, après l'étude en vitro (étude d'interconnexion d'ADN électrochimique) résultats indiquent que l'ortho-anthranilique acide interagit avec l'ADN en mode électrostatique. Attribuée à l'interaction électrostatique (liaison H) entre l'OAA et l'ADN. Ce décalage de potentiel de pic négatif indique en outre qu'il est plus facile d'oxyder OAA le fait en présence d'un environnement positif d'ADN. après calculée La constante de liaison de l'interaction de l'OAA avec l'ADN, il a donné une ligne droite avec une ordonnée à l'origine «y» égale au logarithme de la constante de liaison $K = 8.52 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. et Valeurs énergétiques libres de liaison à $T = 298\text{K}$, $\Delta G = 28,15 \text{ KJ.mol}^{-1}$. les Valeurs de la taille du site de liaison : $R^2 = 0.941$ $S = 0.417$, La faible valeur de la taille du site de liaison de P1 indique en outre l'interaction électrostatique de l'OAA avec l'ADN. Le coefficient de diffusion qui confirme encore l'interaction de l'OAA avec l'ADN, l'OAA libre se diffuse plus rapidement en solution que l'adduit OAA-ADN, Valeurs des coefficients de diffusion de la forme libre et liée à l'ADN de l'OAA successivement $D (\text{cm}^2/\text{s}) : 8.803 \times 10^{-7}$, 6.767×10^{-7} . et d'autre part d'étude en vitro (étude d'interaction ADN par spectroscopie électronique) : Dans la région ultraviolette, l'OAA a un pic d'absorption à 324 nm. Au moment de l'ajout d'ADN, une hypochromicité importante a été observée sans aucun changement notable dans la position du pic d'absorption maximale qui indiquait clairement la formation du conduit OAA-ADN L'hypochromicité suggère en outre principalement la propriété de liaison des sillons du composé OAA à l'ADN double. Le changement des valeurs d'absorbance en augmentant la concentration d'ADN a été utilisé pour évaluer la constante de liaison, Les valeurs de la concentration d'ADN

augmente et l'absorbance de l'OAA diminue, la constante de liaison du composé OAA avec l'ADN $K=6.97 \times 10^4 \text{ (M}^{-1})$, $R^2 = 0.994$. Énergie libre de liaison à $T = 298\text{K}$ $-\Delta G \text{ (KJ.mol}^{-1}) = 27,65$.

Étude en silico de l'interaction OOA et ADN (Études d'amarrage moléculaire) : Les résultats indiquent que le ligand OAA interagit avec l'ADN par les deux hydrogène de l'atome d'azote via une liaison hydrogène avec les atomes d'oxygène de DG10 et par les atomes d'oxygène via une liaison hydrogène avec les atomes d'hydrogène de DG10.