République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la RechercheScientifique

Université Dr. Yahia Fares de Médéa

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procèdes et Environnement



MEMOIRE DE MASTER

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génie des Procédés

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Thème

Modélisation Neuronale du Coefficient d'Activité à Dilution Infinie de l'Eau dans les Liquides Ioniques Utilisant les Profiles Sigma Comme Descripteurs Moléculaires

Présenté par :

AMICHE Ghania

BENROUISSI Amina

Dirigé par:

Dr. Chérif SI-MOUSSA

2016/2017



Remerciement

Avant tous nous tenons à remercier « ALLAH ».
C'est un devoir bien agréable de venir rendre hommage au terme de ce travail, à ceux sans lesquels il n'aurait pas pu être réalisé.
L'occasion nous sommes offertes de remercier ici, les enseignants qui nous feront l'honneur de faire partie du jury chargé de juger ce travail.
Nous tenons tout particulièrement à exprimer notre profonde Gratitude à notre promoteur Dr. C.SI-MOUSSA qui a accepté de nous encadrer et de diriger ce travail, nous le remercions pour ses encouragements, sa compréhension , sa grande disponibilité et son aide indispensable.
Nous adressons aussi notre plus vive reconnaissance à tous nos Enseignants du département de génie des procédés pour la formation qu'ils nous ont donné pendant nos études universitaires.
Nous ne manquerons pas de saluer tous ceux qui ont de prés ou de loin participé à l'accomplissement de ce travail et à toute la promotion Master 2016-2017.

Ghania et Amina

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :
A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de Mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que j'adore.
Sans oublier mon père.

Pour mes très chers familles*:*
AMICHE, RAHALI
Pour mes chers frères et sœurs.
Et à tous mes amis



GHANIA




Dédicaces

Tout d'abord, je rends un grand hommage à mon père et je pris le Dieu le tout puissant de l'accepter dans son vaste paradis.

***A** la lumière, qui éclaire les esprits et leurs permet de transcender les limites, j'ai fermé les yeux et fait un vœu, pour la plus chère, mère sur terre, à ma fierté ma mère, qui illumine toute ma vie.*

***A** mon très cher mari Smain,*

***A** mes chers enfants : Mustapha et Mohamed Bahaa eddine,*

***A** ma famille Benrouissi et ma belle famille Alouni,*

***A** mon binôme Ghania,*

***A** tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin.*

***A** ceux qui ne portent que de bien pour les autres*




Amina

الملخص

لقد تم تحسين النموذج العصبي للتنبؤ بمعامل النشاط في التخفيف اللانهائي من الماء في 53 السوائل الأيونية كدالة من درجة الحرارة باستخدام ملف سيغما من نموذج كوزمو-رس كمدخل
النموذج الأمثل يكمن في قدرة ممتازة لربط 318 نقطة بيانات تجريبية مع آرد 1.67٪ ومعامل ارتباط ($R^2 = 0.9993$).
النموذج الأمثل يعرض أيضا في القدرة الاستيفاء مقبولة والتفوقف في الدقة على نماذج الانحدار الخطي متعددة

الكلمات المفتاحية: قسار، كوزمو-رس، الشبكات العصبية الاصطناعية، معامل النشاط، السوائل الأيونية.

Résumé

Un modèle neuronal a été optimisé pour la prédiction du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans 53 liquides ioniques en fonction de la température et utilisant les profiles sigma du modèle COSMO-RS comme entrées.

Le modèle optimisé à une excellente capacité de corrélation des 318 points expérimentaux avec une Erreur Relative Absolue Moyenne (ERAM) de 1.67% et un coefficient de corrélation R^2 =0.9993.

Le modèle optimisé présente également une capacité d'interpolation acceptable et une supériorité précision par rapport aux modèles de Régression Linéaire Multiple.

Mots clés: QSAR, COSMO-RS, réseaux neuronaux artificiels, coefficient d'activité, liquides ioniques.

Abstract

A neural model has been optimized for the prediction of activity coefficient at infinite dilution of water in 53 ionic liquids as function of temperature using sigma profile of COSMO-RS model as entry

The optimized model lies au excellent capacity of correlation of the 318 experimental data points with an AARD of 1.67% and a correlation coefficient of (R^2=0.9993).

The optimized model presents also in acceptable interpolation capacity and a precision superiority over Multiple Linear Regression Models

Key words: QSAR, COSMO-RS, Artificial neural networks, activity coefficient, ionic liquids.

Table des matières

Table des matières ……..……...I
Abréviations ……...……V
Nomenclature……VI
Liste des tableaux……..…..VIII
Liste de figures……..…..X

Introduction générale ……..……..01

Chapitre I .LES LIQUIDES IONIQUES.....04

I.1.INTRODUCTION…… ……...04
I.2. Définition……..…05
I.3.Nomenclature et acronymes des liquides ioniques……..…06
I.4. Historique……..…07
I.5. Les Propriétés des liquides ioniques……..…08
I.5.1. Point de fusion……..…08
I.5.2. Stabilité thermique……..…09
I.5.3. Densité……10
I.5.4. Viscosité……..11
I.5.5. Volatilité……..12
I.5.6. Toxicité et biodégradabilité ……..…12
I.5.6.1.Latoxicité……..…12
I.5.6.2. La biodégradabilité……..…14
I.5.7. Conductivité……..…14
I.5.8. Solubilité……..…16
I.5.8.1. Solubilité avec l'eau……17
I.5.8.2. Solubilité dans des solvants organiques……...18
I .5.8.3 solubilité avec les gaz……...19
I.5.8.4 solubilité des sels dans les Lis……21
I .5 .9 Non inflammabilité……...22
I.5.10 Masse volumique……...22
I.6. Synthèse et purification……..22
I.6.1.Synthèse……22
I.6.1.1. Formation des cations……...22
I.6.1.2. Modification des anions……....24
I.6.2. Purification……..…26
I.7.utilisation des liquides ioniques……....26
I.7.1. Application dans l'industrie chimique……..…….....27
I.7.1.1.Applications en électrochimie……27
I.7.1.1.1 Catalyse acide……..……27
I.7.1.1.2.Réactions catalysées par des complexes de métaux de transition……..28
I.7.1.1.3. Biocatalyse ……..…….....29
I.7.2 Applications dans le domaine des procèdes de séparation et de l'analyse……...30
I.7.2.1 Extraction liquide – liquide……..……30

I.7.2.2 Micro-extraction en phase liquide(LPME)……31
I.7.2.3 Chromatographie en phase gazeuse(GC)……..…31
I.7.2.4 Chromatographie en phase liquide (LC)……..…31
I.7.2.5 Electrophorèse capillaire (CE)……..….32
I.7.3. Utilisation comme liquides technologiques……..….32
I.7.4. Application dans l'industrie pharmaceutique…….…..33
I.8. Les Avantages des liquides ioniques…….……..38
Conclusion…….....38

Chapitre II. Les outils utilisés pour la modélisation ……..39

II .1 La méthode QSAR**……...39**
II.1.1 Introduction……..……39
II.1.2 Définition…….....39
II.1.3 Historique……..…….....40
II.1.4 Le principe des méthodes QSAR/QSPR……...40
II.1.5 Analyse de données…….…….41
II.1.6 Domaine d'applicabilité……..……...41
II.1.7 Applications du QSAR…….... . 41
II.1.7.1 En chimie…….…….....42
II.1.7.2 En biologie…….…….....42
II.1.8 Méthodes utilisées pour le développement de modèles QSAR/QSPR…....44
II. 1.8.1 Méthodes de régression linéaire et multilinéaire……..44
II.1.8.1.1 Aperçu général……..…..44
II. 1.8.1.2 Evaluation préliminaire des données……..44
II.1.8.1.3 Régression linéaire multiple……..……...45
II .2 les réseaux de neurones artificiels…….…….. ……..….45
II.2.1 Introduction…….…….45
II.2. 2 Notions fondamentales sur les réseaux de neurones artificiels…….....45
II.2.2.1 Analogie entre neurone biologique et neurone artificiel……..45
II.2.3.1Architecture et connexionnisme des réseaux de neurones……..49
II.2.3.2 Réseau de neurones non bouclés……49
II.2.3.3 Réseaux de neurons bouclés……..……..….49
II.2.4 Notions fondamentales sur les réseaux de neurones artificiels……50
II.2.5 Propriétés des réseaux de neurones…….…….....51
II.2.6 Procédure de modélisation neuronale…….……..52
II.2.6.1 Sélection des données…….……53

II.2.6.2 Collecte des données……...53
II.2.6.3 Séparation des bases de données……54
II.2.6.4 Normalisation des données……54
II.2.6.5 Choix de type du réseau de neurones……54
II.2.6.6 Choix du nombre de neurones dans la couche cachée……..54
II.2.6.7 Choix de la fonction de transfert……....55
II.2.6.8 Estimation des paramètres ou apprentissage……..55
II.2.6.9 Validation et généralisation……55
II.3 Les modèles du coefficient d'activité……...55
II.3.1 Coefficient d'activité……...55
II.3.1 Aperçu sur les modèles du coefficient d'activité……..57
II.3.2 Les modèles semi-prédictifs……57
II.3.3 Les modèles prédictifs……...58
II.3.3.1 Les modèles COSMO……...58
II.3.3.2 COSMO-RS……59
II.3.3.3 Les calcules COSMO-RS……..60
II.3.4 Les descripteurs moléculaires basés sur profils σ des LIs…...61
Conclusion……63

Chapitre III. Modélisation Neuronale, Résultats et Interprétation.64
III.1 Introduction ……64
III.2 Méthodologie de calcul……64
III.3 Elaboration de la base de données. ……66
III.4 Structure de la base de données……66
III.5 Normalisation de la base de données……70
III.6 Mise en forme des données……70
III.7 La modélisation du réseau de neurone……70
III.7.1 Type de réseau……70
III.7.2 Nombre de couches cachées……70
III.7.3 L'algorithme d'apprentissage et la fonction d'activation……...71
III.7.4 la validation……74
III.8. Comparaisons et évaluation de la capacité de prédiction……...76
III.8.1 Capacité d'interpolation et d'extrapolation du RNA……...77

III.8.2 Comparaisons……..……...81
Conclusion……..…..……89
CONCLUSION Générale……..90
Références bibliographiques**……..……..……92**

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
COSMO-RS	**CO**nductor like **S**creening **MO**del for **R**eal **S**olvents
ELV	Equilibre Liquide Vapeur
ERAM	Erreur Relative Absolue Moyenne
FFNN	Feed Frorward Neural Network
LIs	Liquides Ioniques
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
QSPR	Quantitative Structure-Property Relationship)
REQMP	Erreur quadratique moyenne
RL	Régression linéaire
RMSD	Root Mean Square Deviation
RNA	Réseaux de Neurones Artificiels

Nomenclature et Symboles

Symbole	Signification	Unite
a	**Activité chimique**	Pas d'unité
C	Concentration	$Mol.L^{-1}$
D	Diffusivité	$M^2.S^2$
M	Viscosité dynamique	Pa.s
P	Pression	MPa et bar
Pc	Pression critique	MPa
R	Coefficient de corrélation linéaire	Pas d'unité
T	Température	K
Tc	Température critique	K
$T_{décomposition}$	Température de décomposition	°C
$T_{ébullition}$	Température d'ébullition	°C
W	Facteur acentrique	Pas d'unité
ρ	Masse volumique	$Kg.m^{-3}$
ΔH	Enthalpie	KJ/mole
ΔS	Entropie	KJ/mole .K
f_i	Fugacité du corps pur	Pa
f_i^*	Fugacité du corps réel	Pa
f_i^{id}	Fugacité en solution idéale	Pa
γ	Coefficient d'activité	Pas d'unité
σ	Densité surfacique de charge	e / nm^2
$p(\sigma)$	Probabilité de présence σ	Pas d'unité

z_i	Fraction molaire du corps i	Pas d'unité
μ_i	Potentiel chimique	J/ mole
μ_i^*	Potentiel chimique réel	J/ mole
μ_i^{id}	Potentiel chimique idéal	J/ mole

Liste des tableaux

Numéro	Titre de tableau	page
Chapitre I		
Tableau I.1	Nomenclature utilisée pour la dénomination des liquides ioniques.	***07***
Tableau I.2	Valeurs de température de fusion de certains liquides ioniques.	***09***
Tableau I.3	Valeurs de température de décomposition de certains liquides ioniques.	***10***
Tableau I.4	Valeurs de densités de quelques liquides ioniques.	***11***
Tableau I.5	Viscosité de quelques liquides ioniques.	***12***
Tableau I.6	Toxicité des LIs avec les microorganismes de quelques applications biotechnologiques intéressées.	***13***
Tableau I.7	La biodégradabilité de quelques liquides ioniques.	***14***
Tableau I.8	Conductivité de divers sels de dialkylimidazolium.	***16***
Tableau I.9	Miscibilité des liquides ioniques dans l'eau et dans d'autres solvants.	***17***
Tableau I.10	Miscibilités eau/LI. Les pourcentages sont donnés en masse.	***18***
Tableau I.11	Solubilité des solvants organiques dans les Lis.	***18***
Tableau I.12	Solubilité de [Bmim][PF6] dans les hydrocarbures à 30°C.	***19***
Tableau I.13	Enthalpies et entropies d'absorption des gaz dans [Bmim][PF6] et d'autres solvants organiques.	***20***
Tableau I.14	Solubilité des gaz dans les LI	***20***
Tableau I.15	Solubilité de l'hydrogène dans les LI à 0,101MPa (kH=P(H2)/X(H2), avec la pression partielle en hydrogène exprimé en MPa).	***21***
Chapitre II		
Tableau II.1	Modèles à coefficient d'activités.	***57***
Tableau II.2	Les profiles σ des cations: [HOC2C1im] et [C 4 C 1 im] et des anions :[MeSO3] et [Ac]	***63***
Chapitre III		
Tableau III.1	Le nom IUPAC du LI.	***66***

Tableau III.2	Source et domaine un échantillon des données du coefficient d'activité utilisées pour l'apprentissage et la validation du modèle de RNA.	***69***
Tableau III.3	topologie du RNA optimisé pour *la prédiction* du coefficient d'activité	***72***
Tableau III.4	*Poids et biais du RNA*	***73***
Tableau III.5	Données utilisées pour tester la capacité d'interpolation et d'extrapolation du modèle neuronal	***80***
Tableau III.6	Les paramètres statistiques de ce travail	***87***
Tableau III.7	Les paramètres statistiques de model I de Gonfa et al	***87***
Tableau III.8	Les paramètres statistiques de model II de ce travaille	***88***
Tableau III.8	Les paramètres statistiques de model II de Gonfa et al	***88***

Liste des figures

Numéro	Titre de figure	page
Introduction générale		
Figure 1	Nombre d'articles publiés par année relatifs aux liquides ioniques.	***01***
Chapitre I		
Figure I.1	Photographie du chlorure de sodium (à gauche) et le liquide ionique [hmim][PF_6] (à droite) à température ambiante	***04***
Figure I.2	Les LI, un sous-ensemble des sels fondus,	***05***
Figure I.3	Cations des liquides ioniques les plus utilisés	***06***
Figure I.4	Anions des liquides ioniques	***06***
Figure I.5	Synthèse par alkylation d'halogénure d'onium	***22***
Figure I.6	Synthèse de sels d'onium sans halogénures.	***23***
Figure I.7	Modification de l'anion des sels d'onium.	***25***
Figure I.8	Évolution du nombre de références indexées dans la base de données Web of Science concernant l'utilisation des liquides ioniques dans le domaine pharmaceutique.	***34***
Figure I.9	Diverses applications des liquides ioniques.	***35***
Figure I.10	Structure moléculaire de la molécule LASSBio-294.	***36***
Figure I.11	Illustration du processus de simplification moléculaire pour la formation du LASSBio-294.	***37***

Chapitre II		
Figure II.1	Un ligand de premier ordre avec **QSAR**	***39***
Figure II.2	représentation schématique du domaine d'applicabilitéd'un QSPR/ QSPR	***42***
Figure II.3	Relation structure-propriétés : chaînes linéaires (cas des polymères thermoplastiques, schéma de gauche) et réseau de molécules (thermodurcissables, à droite),	***43***
Figure II.4	Schéma d'un neurone biologique	***46***
Figure II.5	Schéma d'un neurone artificiel.	***48***
Figure II.6	Comparaison entre un neurone biologique et un neurone formel	***48***
Figure II.7	Schéma Réseau multicouche non bouclé classique.	***49***
Figure II.8	Un réseau de neurone bouclé à deux entrées contenant une boucle ente les neurones (1) et (2).	***50***
Figure II.9	Representation d'un neuron formel.	***51***
Figure II.10	Représentation d'un réseau de neurones.	***51***
Figure II.11	Molécule d'eau dans les modèles de type COSMO.	***59***
Figure II.12	σ-profile des cations:1-(2-hydroxyéthyl)-3-methylimidazolium ([HOC2C1im]), 1-butyl-3-méthylimidazolium ([C 4 C 1 im]) et des anions : méthane sulphonate([MeSO3]) et acétate([Ac]).	***61***
Chapitre III		
Figure III.1	Méthodologie de calcul du coefficient d'activé par les réseaux de neurones artificiels.	***65***
Figure III.2	*Topologie du réseau de neurones artificiels pour la modélisation du coefficient d'activité dans les liquides ioniques*	***71***
Figure III.3	Courbe de validation d'une régression linéaire de logarithme du coefficient d'activité calculée par RNA optimisé avec le coefficient d'activité expérimentale.	***75***
Figure III.4	Courbe de l'apprentissage d'une régression linéaire de logarithme du coefficient d'activité calculée par RNA optimisé avec le coefficient d'activité expérimentale.	***76***

Figure III.5	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 1	***77***
Figure III.6	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 10	***78***
Figure III.7	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 20	***78***
Figure III.8	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 30	***80***
Figure III.9	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 40	
Figure III.10	montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 50	***80***
Figure III.11	Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de ce travail	***83***
Figure III.12	Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de Gonfa et al	***84***
Figure III.13	la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de ce travail	***85***
Figure III.14	la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de Gonfa et al	***87***

Introduction générale

Introduction générale

La chimie verte est une approche radicalement nouvelle ayant pour objectif la résolution des problèmes posés par les activités chimiques industrielles. Jusqu'à présent, encadrés par la législation, les industriels cherchaient à minimiser l'exposition aux dangers en contrôlant les substances toxiques à tous les stades des procédés : manutention, utilisation, traitement et élimination. La chimie verte propose de traiter les problèmes à la source en développant des processus sans dangers en limitant leurs impacts sur l'environnement. Il existe bien sûr des barrières à son développement à une échelle globale : l'activité commerciale impose la rentabilité et un procédé vert ne remplacera un procédé traditionnel polluant que si son retour sur investissement est suffisamment rapide pour attirer les dirigeants et les investisseurs [1].

Depuis les deux dernières décennies, l'industrie chimique et l'industrie pharmaceutique en particulier est confrontée à de graves problèmes environnementaux. Produire des composés nécessite une grande quantité de solvants organiques souvent toxiques, volatils et délétères pour l'environnement. Pour limiter ces effets, les solvants peuvent être récupérés et recyclés. Mais le coût et la rentabilité des procédés de recyclage ne sont pas toujours viables économiquement. Or, ces industries ont été soumises à une pression croissante pour réduire au minimum ou, de préférence, d'éliminer ces déchets. Pour faire face à ce défi, une approche totalement différente, prometteuse et innovante a été adaptée : mettre au point des procédés complètement nouveaux qui s'affranchissent de l'utilisation de solvants organiques volatiles en recourant aux liquides ioniques.

Les LIs sont qualifiés de "solvants verts" dans les industries chimiques, car ils satisfont à certains critères relatifs à leurs propriétés physico-chimiques remarquables parmi lesquelles leurs très faibles tensions de vapeur, leur grande stabilité thermique et leur non inflammabilité. Par ailleurs, ils permettent de solubiliser un très grand nombre de composés organiques et inorganiques. Leur usage industriel reste toutefois limité pour des raisons financières mais également par un manque de connaissances fondamentales, lié à une importante diversité de liquides ioniques. [2]

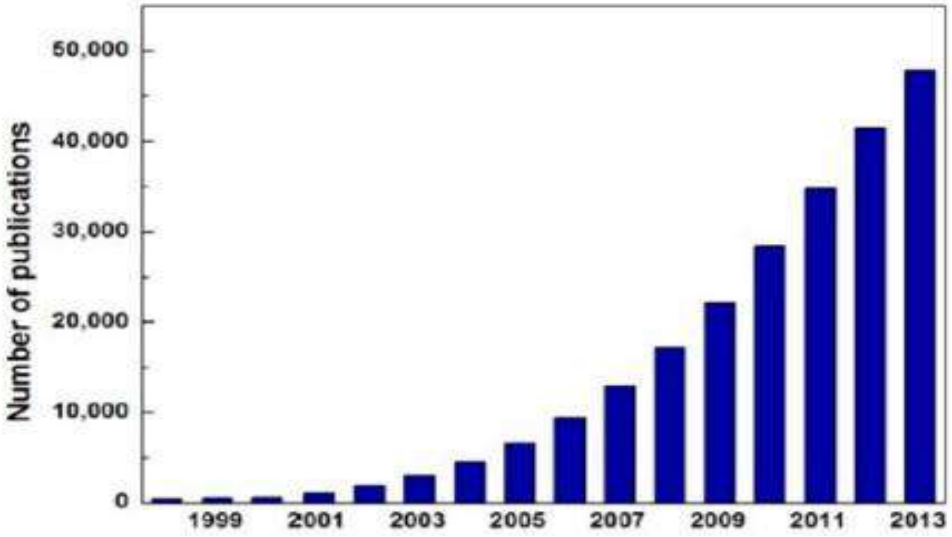


Figure 1 : Nombre d'articles publiés par année relatifs aux liquides ioniques [3].

L'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation, parmi lesquelles les relations quantitatives structure propriété/activité (QSPR/QSAR) sont devenues d'un grand intérêt et sont même recommandées dans les nouvelles règlementations afin d'obtenir les données nécessaires à l'enregistrement des substances.

L'élaboration des modèles mathématiques QSPR/QSAR reliant les propriétés physicochimiques et les activités biologiques à la structure moléculaire permet, d'une part, d'expliquer l'origine de ces activités/propriétés et, d'autre part, de les prédire pour des molécules dont les données expérimentales ne sont pas disponibles. [4]

L 'utilisation du modèle COSMO-RS est particulièrement utile pour établir des modèles QSPR pour la modélisation des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide, mais aussi pour la prédiction des pressions de vapeur des composés purs, enthalpies, entropies de vaporisation, les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques des LIs [5]

La modélisation des propriétés des liquides ioniques repose principalement sur l'utilisation des équations d'état ; mais en raison des limites inhérentes de ces équations d'état, d'autres méthodes de modélisation peuvent être envisagées. Parmi ces alternatives, on cite les corrélations empiriques qui sont simples est très souvent efficaces, et les réseaux de neurones artificiels qui sont par contre complexes, mais très robustes dans la description des variations non linéaires entre les variables, et présentent aujourd'hui un moyen de modélisation des données très utiles dans plusieurs disciplines.

L 'utilisation du modèle COSMO-RS est particulièrement utile pour établir des modèles QSPR pour la modélisation des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide, mais aussi pour la

prédiction des pressions de vapeur des composés purs, enthalpies, entropies de vaporisation, les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques des LIs [5]

Une des propriétés très importantes des liquides ioniques est le coefficient d'activité a dilution infinie de l'eau dans un liquide ionique car : il aide dans la caractérisation du comportement des mélanges liquides, l'estimation des solubilités mutuelles, la sélection des solvants pour les processus de distillation extractive, et le calcul des constantes de Henry et le coefficient de partage.

Le coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans un liquide ionique exprime l'affinité du liquide ionique vis a vis l'eau. Plus le coefficient d'activité augmente, plus les interactions entre les molécules d'eau et les molécules de liquide ionique sont faibles, ce qui fait de ce liquide ionique un mauvais choix pour la déshydratation. En revanche, un coefficient d'activité a dilution infinie d'eau dans un liquide ionique de valeur minimale indique une grande affinité du liquide ionique avec l'eau et un grand potentiel du liquide ionique pour la déshydratation, en particulier, la déshydratation des gaz.

L'objectif de ce travail, est une contribution à la modélisation neuronale et la comparaison avec les corrélations empiriques par l'utilisation des données expérimentales du coefficient d'activité a dilution infinie de l'eau dans différents LIs, collectées à partir de la littérature.

Ce mémoire est divisé en 3 chapitres principaux :

I- Un premier chapitre qui donne un aperçu général sur les liquides ioniques.

II- Un deuxième chapitre consacré aux outils et méthodes utilise dans la modélisation du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans les liquides ioniques.

III- Et un dernier chapitre présentant les résultats de la modélisation et interprétation de ces résultats.

IV- Enfin, ce mémoire s'achève sur une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre I

Généralités sur les Liquides Ioniques

I .LES LIQUIDES IONIQUES

I.1. INTRODUCTION

Les liquides ioniques sont des sels et présentent une pression de vapeur négligeable.

Ainsi, ils ne peuvent pas contribuer à la pollution de l'air. Plusieurs travaux ont portés leurs utilisation comme solvants pour les réactions et leur potentiel comme des catalyseurs de phase de transfert. Par ailleurs, ils sont connus par leurs bonnes propriétés en transfert thermique et leurs hautes conductivités. En plus, leur stabilité, leur large gamme de liquides et leurs propriétés de solvatation pour les composés polaires et non polaires, les rendent intéressants des dans les séparations et les réactions chimiques. Leurs propriétés physiques sont réglables par la sélection de cation, anion et *[6]*. Ils présentent une stabilité thermique élevée et sont relativement peu couteux et faciles à synthétiser, *[2]*

Ce chapitre commence par une définition des liquides ioniques, suivie par un état de l'art sur leur synthèse, leurs avantages et la relation entre leurs structures chimiques et leurs propriétés thermodynamiques. la fin de ce premier chapitre va mettre l'accent sur les applications des liquides ioniques.

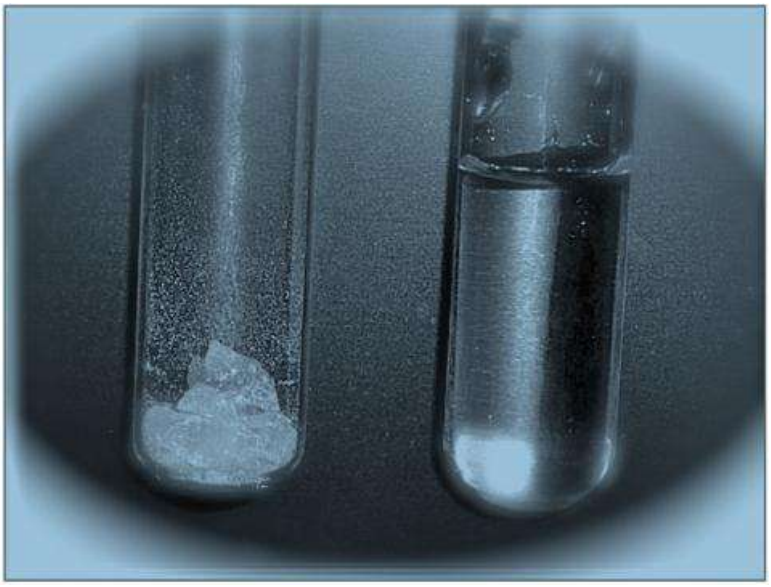


Figure I.1 : Photographie du chlorure de sodium (à gauche) et le liquide ionique [hmim][PF_6] (à droite) à température ambiante,[7]

La figure I.1 montre qu' à température ambiante, le chlorure de sodium (à gauche) est solide et ne fond qu'à 800 °C, alors que le liquide ionique photographié à droite dont la formule s'écrit [hmim][PF_6] est liquide et peut solubiliser de nombreux sels et molécules,

I.2. Définition

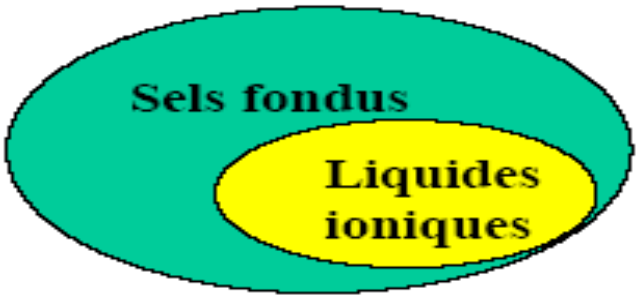


Figure I.2 : Les LI, un sous-ensemble des sels fondus, [8]

Les liquides ioniques (LIs) sont des sels liquides se différenciant de l'ensemble des fondus par une température de fusion inférieure à 100 °C *[9]*(la limite 100°C) n'a de

pertinence que du point de vue historique. Elle provient de la volonté originale de recherche des sels qui seraient liquides lors du chauffage à l'aide d'un bain marie. Arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition d'eau, *[10]*Les liquides ioniques sont à l'état liquide à température ambiante, d'où provient leur nom, *[2]*.

Les liquides ioniques sont constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique et les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses *[2]*A l'heure actuelle, les liquides ioniques les plus utilisés ont une structure composée de cations centrés sur l'azote (tétraalkylammonium, alkylpyridinium, alkylimidazolium), le phosphore (phosphonium), ou le soufre (sulfonium), dialkylpiperidinium, et dialkylpyrrolidinium. Les anions ont la plus grande diversité structurale qui peut être trouvée et sont régulièrement employés comme des ions halogénures, acétate, trifluoroacétate, triflate, bitrifilimide, alkylsulfate, sulfonate tetrafluoroborate, tétraarylborate, hexafluorophosphate, etc.... *[10]*

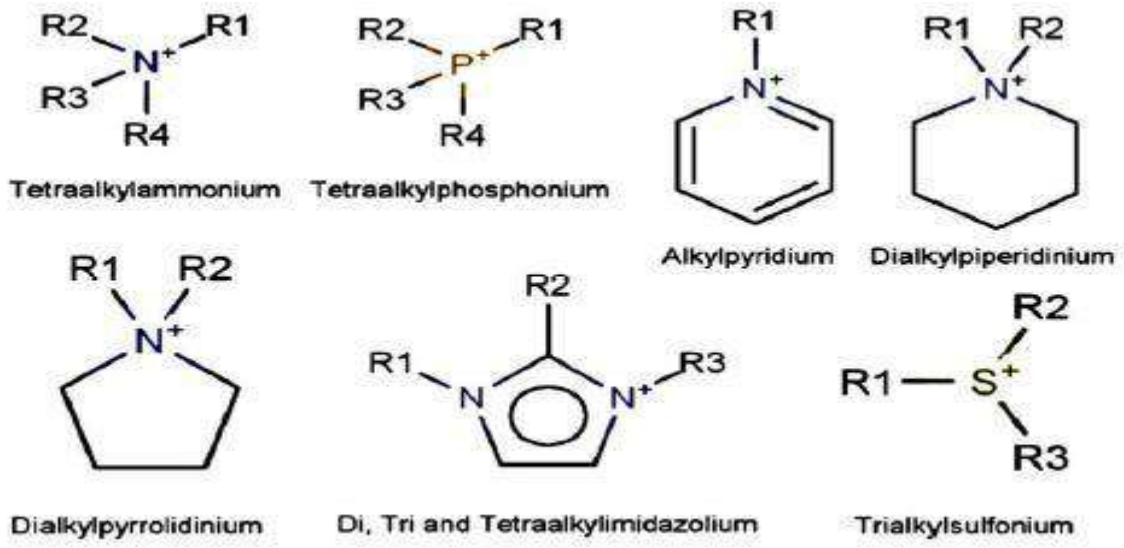


Figure I.3 : Cations des liquides ioniques les plus utilisés, [6]

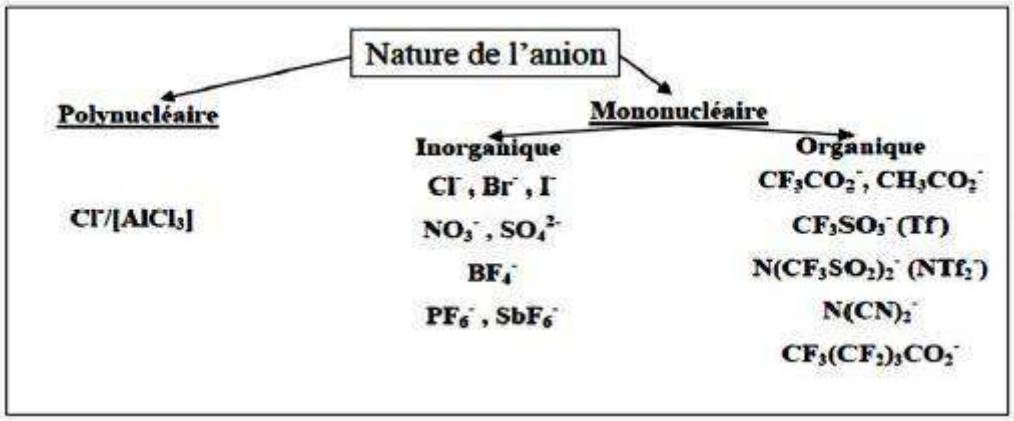


Figure I.4: Anions des liquides ioniques, [11]

I.3. Nomenclature et acronymes des liquides ioniques

A titre d'exemple, la dénomination des cations imidazolium (R1R2R3-imidazolium) est présentée dans le tableau I.1.

Néanmoins, les anions des liquides ioniques sont présentés généralement par une abréviation de leurs noms relatifs aux différentes structures chimiques qu'il peuvent avoir; tels que le bis (trifluorométhylsulfonyl)-imide, le dicyanamide (N-$(CN)_2$), le trifluorométhylsulfonate et le tri(pentafluoroéthyl) trifluorophosphate qui sont désignés par NTf_2, DCA, TFO et FAP respectivement.

Tableau I.1 : Nomenclature utilisée pour la dénomination des cations imidazolium des liquides ioniques *[2]*

Noms des cations	R_1	R_2	R_3	acronymes
1,3- diméthylimidazolium	CH_3	CH_3	H	DMIM
1-éthyl-3-méthylimidazolium	C_2H_5	CH_3	H	EMIM
1-butyl-3-méthylimidazolium	C_4H_9	CH_3	H	BMIM
1-héxyl-3-méthylimidazolium	C_6H_{13}	CH_3	H	HMIM
1-octyl-3-méthylimidazolium	C_8H_{17}	CH_3	H	OMIM

I.4. Historique

Le premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium, fut synthétisé par Walden et al. en 1914 durant la première guerre mondiale, en cherchant de nouveaux explosifs *[8]*. A cette époque, les scientifiques ont porté peu d'intérêt à cette découverte et ce n'est que quarante ans plus tard que le premier brevet faisant apparaître les LIs fut déposé. En effet, Hurley & Wier en 1951 ont mis au point la première synthèse de LIs à base d'anions chloroaluminate permettant l'électro-dépôt à basse température de l'aluminium. Les chloroaluminates constituent la première génération de LIs. Durant les années 1970 et 1980, ces LIs ont été utilisés principalement dans le domaine de l'électrochimie. Ce fut une importante avancée, cependant les liquides basés sur des chloroaluminates, qu'ils soient constitués de cations pyridinium ou de cations imidazolium, sont très sensibles à l'eau et s'hydrolysent. Une étape supplémentaire fut de préparer des LIs stables à l'air, qui soient simples à préparer et sans précautions particulières. En 1992, Wilkes & Zaworotko ont publié la préparation du liquide ionique 1-éthyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate correspondant à ces conditions, [2]

C'est à partir de ces derniers travaux que l'intérêt porté aux LIs a pris son essor, tant du point de vue industriel que du point de vue fondamental. Très rapidement, de nombreux Lis dérivés d'un cation dialkylimidazolium ont été synthétisés en faisant varier la forme et la nature des substituants sur le cation imidazolium et la nature du contre-ion. Il existe de ce fait un très grand nombre de LIs issus de la famille des dialkylimidazolium, pour quels les propriétés physico-chimiques (température de fusion, conductivité, viscosité, densité, miscibilité à l'eau, etc.) peuvent être adaptées en fonction des objectifs recherchés. Une constante toutefois : la tension de vapeur reste extrêmement faible comparée à l'ensemble solvants organiques.

I.5. Les Propriétés des liquides ioniques

Les liquides ioniques présentent de nombreuses propriétés physico-chimiques intéressantes qui font d'eux une classe de solvants très convoitée pour de nombreuses applications.

De plus, la possibilité d'ajuster leurs caractéristiques physico-chimiques par variation de la nature de l'anion ou de cation est un atout majeur, *[12]*

Les premiers travaux sur les propriétés des LIs purs se sont d'abord concentrés sur la compréhension de la relation entre la structure du liquide ionique et les propriétés physico chimiques. La pureté du liquide ionique est apparue comme un facteur très important influençant les mesures de ces propriétés. En effet, la présence de certains contaminants tels que l'eau et les halogénures peuvent avoir un effet significatif sur les propriétés physico-chimiques telles que la densité, la viscosité, le point de fusion et la conductivité, *[12]*

I.5.1. Point de fusion

Un sel fondu est défini comme liquide ionique lorsque son point de fusion est inférieur à 100 °C. La température de fusion est influencée par la distribution de charge sur les ions, les capacités des liaisons hydrogène, la symétrie des ions et les interactions de VAN DERWAALS. Il existe une grande incertitude sur la valeur de nombreux points de fusion des liquides ioniques issus de la littérature, car certains liquides ioniques présentent la propriété d'être surfondus, c'est-à-dire, qu'ils possèdent une plage de température dans laquelle ils passent par une phase cristalline vitreuse. En effet, le point de fusion de certains liquides ioniques peut fortement varier selon qu'ils soient chauffés ou qu'ils soient refroidis. L'état surfondu est une caractéristique associée à des nombreux liquides ioniques à base de cations imidazolium. par exemple, la littérature indique que les cations imidazolium combinés avec les anions NTf2 sont généralement des liquides au-dessus de -30 °C à -50 °C, mais ils deviennent très visqueux jusqu'à l'état vitreux sans que l'on puisse observer leur point de fusion, *[13]*

Le point de fusion des LIs diminue lorsqu'il y a une forte asymétrie des substituants de cation imidazolium. La longueur de la chaine alkyl greffée sur le cation a une grande influence sur leur point de fusion. En règle générale, la valeur du point de fusion diminue lorsque la longueur de la chaine d'alkyl augmente, *[13]*

L'effet de l'anion sur le point de fusion (tableau I.2) est plus difficile à expliquer. Dans le cas des LIs à base de cations imidazolium combinés à des anions TfO- et NTf_2-, les faibles

valeurs des points de fusion sont attribuées à une importante délocalisation de la charge sur l'anion, et à une faible interaction par liaisons hydrogène, *[13]*

Tableau I.2: Valeurs de température de fusion de certains liquides ioniques [14]

Liquides ioniques	T fusion (°C)
[Emim][Cl]	87 89 (sec)
[Emim][BF4]	15 11 (sec)
[Emim][PF6]	61 (sec)
[Emim][NTf2]	– 16 – 15 (sec)
[Bmim][Cl]	41 (sec) 65
[Bmim][NTf2]	16
[N(n-C4)4][NTf2]	96
[N(n-C6)(C2)3][NTf2]	20
h[N(n-C6)(n-C4)4][NTf2]	26

L'indication (sec) signifie que le liquide a été séché.

I.5.2. Stabilité thermique

La température maximale d'utilisation des LIs est fixée par sa température de décomposition. Généralement les cations imidazolium ont des températures de décomposition supérieures à celles des cations d'ammonium, permettant leur utilisation à des températures supérieures à 250 °C et dans certains cas supérieurs à 400 °C. La stabilité thermique pour un liquide ionique constitué d'un cation imidazolium dépend essentiellement de la structure de l'anion (tableau I.3**)**. Ainsi les anions engendrant les plus faibles interactions intermoléculaires induisent les températures de décomposition les plus élevées, avec l'ordre :

PF_6^- > NTf_2^- > BF_4^- > I^- > Br^- > Cl^- , *[2]*

La présence d'impuretés peut influencer considérablement la fidélité de ces mesures en agissant, par exemple en tant que catalyseurs pour les réactions de décomposition [2]

Tableau I.3: Valeurs de température de décomposition de certains liquides ioniques [14]

Liquides ioniques	T décomposition (°C)
[Emim][Cl]	285 (sec)
[Emim][BF4]	391
[Emim][NTf2]	417 455 (sec)
[Bmim][Cl]	254 (sec)
[Bmim][BF4]	403 (sec)
[Bmim][PF6]	349
[Bmim][NTf2]	439 (sec) 400
[Hmim][Cl]	253 (sec)
[Hmim][PF6]	417
[Omim][Cl]	243 (sec)

L'indication (sec) signifie que le liquide a été séché.

I.5.3. Densité

La majorité des LIs sont plus denses que l'eau avec des valeurs de densités comprises entre 1 et 1.6 g.cm-3. Dans le cas des LIs ioniques alkylimidazolium, la densité diminue lorsque la longueur de la chaine alkyl augmente. L'addition d'un troisième substituant sur le cation imidazolium entraine une diminution de la densité. Pour un cation donné, la densité augmente avec une augmentation de la masse molaire de l'anion Cl^- < BF_4^- < $CF_3CO_2^-$ <NTf_2^-, [10]Tous ces effets semblent reliés à l'encombrement du cation et de l'anion. La présence d'impuretés comme l'eau ou les halogénures entraine une diminution de la densité, *[2]*. Le (tableau I.4) indique les valeurs de densité de quelques liquides ioniques.

Tableau I.4: Valeurs de densités de quelques liquides ioniques, [14]

Liquides ioniques	Densité à T = 25 °C
[Emim][BF4]	1,28 1,24 (22 °C) (sec)
[Emim][NTf2]	1,52
[Emim][CF_3CO_2]	1,285
[Emim][CF_3SO_3]	1,39
[Bmim][Cl]	1,08
[Bmim][PF6]	1,37 1,36 (sec)
[Bmim][NTf2]	1,44
[Bmim][CF_3CO_2]	1,21
[Bmim][CF_3SO_3]	1,29
[Hmim][PF6]	1,29 1,31 (sec)
[Hmim][NTf2]	1,37
[Omim][BF4]	1,08
[Omim][PF6]	1,37 1,24 (sec)
[Omim][NTf2]	1,32
[N(n-C_6)(C_1)$_3$][NTf_2]	1,33 (20 °C)
[N(n-C_6)(C_2)$_3$][NTf_2]	1,27 (20 °C)
[N(n-C_6)(n-C_4)$_3$][NTf_2]	1,15 (20 °C)
[N(n-C_8)(C_1)$_3$][NTf_2]	1,27 (20 °C)
[N(n-C_8)(C_2)$_3$][NTf_2]	1,25 (20 °C)
[N(n-C_8)(n-C_4)$_3$][NTf_2]	1,12 (20 °C)

La notation (sec) indique que la densité a été mesurée sur un liquide ionique séché.

I.5.4. Viscosité

La viscosité des LIs est généralement deux à trois fois supérieure à celle des solvants organiques conventionnels. Les valeurs de viscosité des LIs de type 1,3 dialkylimidazolium à température ambiante vont de 40 à 1000 mPa.s. A titre de comparaison, les viscosités de l'eau, de l'éthylène glycol et du glycérol à 25 °C sont respectivement : 0.89, 16.1 et 934 mPa.s**.** *[2]*

La viscosité des LIs est déterminée essentiellement par leur tendance à former des liaisons hydrogène et par la force des interactions de VAN DER WAALS. L'augmentation la longueur de la chaine alkyle a pour conséquence l'augmentation de la viscosité due aux interactions de VAN DER WAALS plus fortes. Pour un même cation, la viscosité évolue dans le sens : Cl^- > PF_6^- > BF_4^- > NTf_2^-,[15]. La délocalisation de la charge sur l'anion dans le cas des LIs constitués de l'anion NTf_2^- semble favoriser une viscosité plus faible par l'affaiblissement des liaisons hydrogène avec le cation. Récemment, une synthèse d'une nouvelle famille de LIs constitués de l'anion dicyanamide DCA^- *[2]*.Le liquide ionique [EMIM][DCA] présente une viscosité à 25 °C, de 21 mPa.s, permettant son utilisation dans

des procédés, *[2]*La viscosité des liquides ioniques (tableau I. 5) est donc modulable mais leurs valeurs restent toujours élevées. Ce facteur doit être pris en compte dans les procédés car des lenteurs inhérentes à cette viscosité sont inévitables (dissolution, homogénéisation, établissement des équilibres, etc.), *[14]*

Tableau I.5: Viscosité de quelques liquides ioniques

Liquide ionique	Viscosité (cP)
[Emim][NTf2]	25
[Emim][BF4]	66,5 (20 °C) 37,7 (22 °C)
[Emim][CH_3CO_2]	160 (20 °C)
[Emim][CF_3CO_2]	35 (20 °C)
[Emim][CF_3SO_3]	45 (20 °C)
[Bmim][I]	1110 (sec) (25 °C)
[Bmim][BF4]	219 (sec) (25 °C)
[Bmim][PF6]	207 (sec) (25 °C) 450 (sec) (25 °C) ≈ 275 (25 °C)
[Bmim][NTf2]	52 (20 °C) 69 (sec) (25 °C) ≈ 42 (25 °C)
[Bmim][CF_3CO_2]	73 (20 °C)
[Bmim][CF_3SO_3]	90 (20 °C)
[Hmim][NTf_2]	≈ 60 (25 °C)
[Hmim][PF_6]	≈ 410 (25 °C) 585 (sec) (25 °C)

La notation (sec) indique que la viscosité a été mesurée sur un liquide ionique séché.

I.5.5. Volatilité

Les liquides ioniques sont des solvants dont la pression de vapeur saturante est négligeable à température ambiante. Cela permet de les recycler facilement en distillant les autres produits directement à partir du mélange. Cependant cette pression de vapeur saturante est négligeable, et non nulle. Ainsi, dans certains cas précis, il est possible de séparer des liquides ioniques par distillation fractionnée à très faible pression et très haute température.

Ces cas sont extrêmement rares et la majorité des liquides ioniques se dégradent au chauffage avant de pouvoir être distillé,*[10]*.

I.5.6. Toxicité et biodégradabilité

I.5.6.1. La toxicité

La toxicité des LIs est pour l'instant mal connue bien que, récemment, des études ont été

entreprises afin d'évaluer les propriétés toxicologiques,*[2]*.

La toxicité des LIs constitués du cation alkylimidazolium augmente avec une augmentation de la longueur de la chaine alkyle *[2]*. Le caractère toxique des LIs est relié à leur hydrophobicité, *[16]*.L'introduction d'une chaine polaire réduit leur toxicité et augmente leur biodégradabilité. Les cations pyridinium semblent être plus respectueux de l'environnement que les cations imidazolium, *[2]*.L'anion a un effet moins important sur la toxicité, cependant les LIs constitués de l'anion NTf_2- ont un impact toxicologique sur l'environnement, *[2]*

particulière pour les applications biotechnologiques *[16]* Le (tableau I.6), montre des effets toxiques de quelques liquides ioniques sur des microorganismes.

Tableau I.6: Toxicité des LIs sur les microorganismes souvent utilisés en domaine de biotechnologie [16]

Liquide ionique	IC_{50} (% v/v)	Microorganisme	Indicateur de toxicité	Temps exposé (h)
[Bmim][PF_6]	5	Lactobacillus rhamnosus	Inhibition de la production d'acide lactique	48
	0.5	Escherichia coli	Inhibition augmentée	8
	13	Klebsiella pneumoniae	Inhibition augmentée	24
[Bmim][NTf_2]	20	Saccharomyces cerevisiae	Inhibition augmentée	80
[Bmim][BF_4]	7	Photobacterium Phosphoreum	Inhibition d'émission de lumière	0.25
	15	Proteus vulgaris	Inhibition augmentée	24
[Hmim][PF_6]	15	Candida albicans	Inhibition augmentée	48
	15	Escherichia coli	Inhibition augmentée	24
[Hmim][BF_4]	16	Klebsiella pneumoniae	Inhibition augmentée	24
	16	Pseudomonas aeruginosa	Inhibition augmentée	24
[Omim][PF_6]	20	Saccharomyces cerevisiae	Inhibition augmentée	80
[Dmim][PF_6]	20	Saccharomyces cerevisiae	Inhibition augmentée	80

IC_{50}: concentration inhibitoire à laquelle la croissance, la viabilité ou le métabolisme de cellule est inhibé à 50 % relative au un control défavorisé de LI.

I.5.6.2. La biodégradabilité

La non-biodégradabilité des LIs est une caractéristique nécessaire pendant les procédés biotechnologiques. C'est important spécialement quand le solvant est couteux et doit être réutilisé comme les LIs. Comme il est présenté dans le (tableau I.7), dans la plus part des cas les LIs ne sont pas biodégradables même en utilisant des sédiments activés (activated sludge). *[14]*

Tableau I.7: la biodégradabilité de quelques liquides ioniques [16]

Liquide ionique	Microorganisme utilisé	Test[a]	Température (°C)	Temps d'expérience (jour)	biodégradable
[Bmim][PF6]	sédiment activé	DBO	20	10	Non
	sédiment activé	Sturm test	20	28	Non
	sédiment activé	DBO	20	28	Non
	Fusarium sp	Mesure directe de concentration des LIs	30	28	Oui
[Bmim][Tf2N]	sédiment activé	DBO	20	28	Non
[Bmim][BF4]	sédiment activé	DBO	20	28	Non
[BMpy][Br]	sédiment activé	Mesure directe de concentration des LIs	25	28	Oui
[Bmim][BF4]	Microorganisms de sol indigène	Sturm test[b]	25	180	Oui[c]
[Bmim][PF6]	sédiment activé	DBO			Non

A- tous les tests ont été réalisés aux conditions aerobiques.

B- non microorganismes additionnels ont été ajoutés au le système hors de sol indigène.

C- seulement deux atomes de carbone de la chaine alkyle ont été biodégradés.

Sédiment activé (activated sludge): flacon fermé inoculé avec les microorganismes des eaux polluées.

DBO: Demande Biochimique en Oxygène.

Sturm test : basé sur la production de CO_2 après l'inoculation avec le sédiment activé.

I.5.7. Conductivité

La conductivité d'un solvant est un critère fondamental pour les applications électrochimiques. Dans le cas des liquides ioniques, elle est fortement modifiée en présence d'impuretés ou d'eau, ce qui explique que des valeurs différentes soient publiées dans la littérature pour un même liquide ionique **(**tableau I.8). D'une façon générale, une augmentation de la taille du cation induit une diminution de la conductivité, probablement due à une mobilité plus faible pour les cations les plus gros *[14]* : imidazolium > sulfonium > ammonium > pyridinium

En revanche, l'existence d'une corrélation simple entre la taille ou la nature de l'anion et la conductivité est controversée. Par ailleurs, la conductivité ionique apparaît fortement corrélée à la viscosité. Enfin la conductivité augmente avec la température et ces variations peuvent suivre une loi d'Arrhenius mais ceci est loin d'être toujours vérifié, *[14]*. Ainsi, selon les auteurs, [Bmim][BF_4] suit ou ne suit pas une loi d'Arrhenius, et dans ce dernier cas, la loi de Vogel-Tammam-Fulcher est employée avec succès. *[14]*.

La conductivité sera d'autant plus importante que la dissociation entre le cation et l'anion sera plus marquée (tableau I.8). Ce sont donc les liquides ioniques possédant les interactions intermoléculaires les plus faibles qui seront les plus conducteurs, [14]

Tableau I.8: Conductivité de divers sels de dialkylimidazolium [14]

Liquide ionique	Conductivité ($mS.cm^{-1}$)
[Emim][BF_4]	13
[Emim][PF_6]	5,2
[Emim][CH_3CO_2]	2,8
[Emim][CF_3CO_2]	9,6
[Emim][CH_3SO_3]	2,7
[Emim][CF_3SO_3]	9,2 8,6
[Emim][NTf_2]	8,4 8,8
[Bmim][PF_6]	1,8
[Bmim][CF_3CO_2]	3,2
[Bmim][CF_3SO_2]	3,7
[Bmim][NTf_2]	3,9
[iBmim][NTf_2]	2,6
[Mmim][CF_3CO_2]	7,4
[Mmim][CF_3SO_2]	7,5
[Mmim][NTf_2]	8,5
[Bmim][CF_3CO_2]	2,5
[Bmim][CH_3SO_3]	0,55
[Bmim][NTf_2]	4,1

I.5.8. Solubilité

Les LI possèdent un grand pouvoir solvatant, qui leur permet de solubiliser une large gamme de composés organiques, inorganiques et également organométalliques, et sont liquides dans une large gamme de température. Ces deux dernières propriétés permettent de les envisager facilement comme solvants de réaction, [17]

I.5.8.1. Solubilité avec l'eau

Le caractère hydrophile ou hydrophobe des liquides ioniques est un paramètre important dans l'étude de leurs propriétés de solvatation. La majorité des résultats relatifs à la miscibilité des liquides ioniques dans l'eau concernent les sels à base de N, N-dialkylimidazolium. La solubilité de ces liquides ioniques dans l'eau dépend de la nature de l'anion et de la longueur de la chaine alkyle portée par le cation imidazolium**.** Le **(**tableau I.9) donne qualitativement la solubilité de quelques liquides ioniques dans l'eau et certains solvants organiques, *[2]*

Tableau I.9 : Miscibilité des liquides ioniques dans l'eau et dans d'autres solvants, [2]

Liquide ionique		solvant				
		Eau	Méthanol	Acétonitrile	Acétone	n-Héxane
EMIM	PF_6	M	M		M	I
	CH_3SO_3	M		M	M	
	CF_3SO_3	I				
	$(CF_3SO_2)_2N$	I	M	M		
BMIM	Cl	M				
	I	M				
	PF_6	I	M		M	I
	BF_4	M	M	M	I	I
	CH_3SO_3	M		M	M	
	CF_3SO_3	I	M	M		
	$(CF_3SO_2)_2N$	I	M	M		

M : Miscible ; I : Immiscible.

Les liquides ioniques ont la propriété d'être hygroscopiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent absorber l'eau contenue dans l'atmosphère. Les molécules d'eau absorbées dans les liquides ioniques sont à l'état 'libre' en interaction par liaisons hydrogènes avec les anions pour des concentrations comprises entre 0.2 et 1.e-3 $mol.L^{-1}$ [2]La force des liaisons hydrogènes entre l'anion et l'eau augmente suivant l'ordre: $PF_6 < BF_4 < NTf_2 < TfO < NO_3$ [2].

Le (tableau I.10**)** regroupe quelques miscibilités de systèmes LI/eau. De façon générale, les LI basés sur les anions halogénure, éthanoate, nitrate ou trifluoroacétate sont totalement miscibles dans l'eau, tandis que ceux contenant les ions PF_6 ou NTf_2 sont insolubles dans l'eau (quoique plus ou moins hygroscopiques) ; enfin, si la chaîne alkyle est inférieure à 4 carbones, les LIs contenant les ions BF_4 et CF_3SO_3 sont miscibles à l'eau mais ils forment des systèmes biphasiques pour $n > 4$, [14]

Tableau I.10: Miscibilités eau/LI. Les pourcentages sont donnés en masse [14]

Liquide ionique	LI dans H_2O	H_2O dans LI
[Bmim][PF_6]	0.57 $g.L^{-1}$ 2.4 % (T = 30° C)	2.67 % (T = 30° C) 12.1 %
[Bmim][BF_4]		25.2 % en masse
[Omim][PF_6]	0.22 $g.L^{-1}$	
[Omim][BF_4]	0.30 $g.L^{-1}$	

I.5.8.2. Solubilité dans des solvants organiques

En règle générale, les solvants organiques sont d'autant plus miscibles avec les LI qu'ils sont polaires. Les LI sont donc miscibles avec les alcools à courte chaînes et les cétones, le dichlorométhane, l'acétonitrile et le THF. Ces composés seront donc choisis comme solvants d'analyse pour homogénéiser le milieu réactionnel en fin de réaction catalytique. En revanche, par un choix judicieux de la nature du cation et/ou de l'anion, les LI peuvent être non-miscibles avec les alcanes, le dioxane, le toluène et l'éther qui seront utilisés pour favoriser les systèmes biphasiques en catalyse [17]

Les hydrocarbures insaturés étant des substrats modèles de choix, de nombreuses études ont examiné leur comportement dans les LI. Ces études de solubilité ont montré que les composés aromatiques sont presque 10 fois plus solubles dans les LI que les alcanes, *[18]*

Tableau I.11 : Solubilité des solvants organiques dans les LIs [18]

%wt	[Bmim][BF4]	[Bmim][PF6]	[Emim][NTf2]	[Bmim][NTf2]
Benzene	29,3	29-35,5	37,4	39,5
Toluene	7,5	18,5	28,6	33,6
Cyclohexane	X	1,7-5,6	X	X
1-hexene	0,9	1,6	X	3,9
hexane	X	1,8	X	X

La solubilité des solvants organiques est fortement dépendante de la nature du LI. Les alcanes et les alcènes sont d'autant plus soluble dans RmimX (R= C_nH_{2n+1} et X=BF_4, et NTf_2) que la chaîne alkyle R est longue (quand n augmente) et/ou que l'anion est volumineux (X : $BF_4 < PF_6 < NTf_2$).

Il faut également signaler que les études de mélanges ternaires montrent une forte chute de la solubilité des aromatiques en présence d'alcanes dans les LIs.

Notons les LI sont très peu solubles dans les alcanes mais présentent une certaine solubilité dans les solvants aromatiques. La solubilité des LI dans les solvants organiques un facteur important à prendre en compte mais très peu de travaux ont évalué ce paramètre.
Une étude par équilibre liquide-liquide a évalué la solubilité de [Bmim][PF6] dans certains hydrocarbures, *[18]*

Tableau I.12 : Solubilité de [Bmim][PF6] dans les hydrocarbures à 30°C [18]

Fraction molaire	Benzene	Toluene	Cyclohexane
[Bmim][PF6]	0.66	0,44	0,06

Dans cette première partie, il a été montré que les LI sont des solvants denses, relativement visqueux et de bons conducteurs. Il ressort également de l'étude des propriétés physicochimiques des LI que :

- la stabilité thermique et chimique des LI permet une grande souplesse dans le choix des conditions réactionnelles.
- les LI sont des solvants polaires, leur pouvoir coordonnant est modulable et ils sont peu dissociant ce qui aura des conséquences importantes sur la solvatation et la stabilité des systèmes catalytiques dans les LIs.
- la solubilité des différents substrats peut certes être modulée mais elle est régie soit par les forces électrostatiques (cas de CO_2) soit par la présence de liaisons hydrogène fortes (cas de l'eau) ou de liaisons π-π ou n-π (substrats aromatiques). La compréhension des phénomènes de solvatation dans les LI est donc complexe et nécessite de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs [17]

I .5.8.3 Solubilité avec les gaz

La solubilité des gaz dans la plupart des LIs est généralement très faible. Elle diminue quand la température augmente et elle augmente avec la pression. La loi de Henry est applicable pour tous les gaz sauf le dioxyde de carbone (CO2).

Le CO2 et le protoxyde d'azote sont les gaz les plus solubles dans les LIs suivi de l'éthylène et de l'éthane. L'argon, l'oxygène et le méthane ont une solubilité très faible comparativement aux solvants organiques usuels. Les concentrations en hydrogène, azote ou monoxyde de carbone dans les LIs sont inférieures aux limites de détection des techniques gravimétriques, [17]

Tableau I.13 : Enthalpies et entropies d'absorption des gaz dans [Bmim][PF6] et d'autres solvants organiques [18]

	ΔH (kJ/mol)				ΔS (J/mol.K)			
	[Bmim][PF6]	[Bmimi][NTf2]	Cyclohexane	Benzene	[Bmim][PF6]	[Bmimi][NTf2]	Cyclohexane	Benzene
CO_2	-14.3 ± 0.2	-12.5 ± 0.4	-5.556	-9.337	-47.6 ± 0.7	-41.3 ± 1.4	-18.5	-31.4
C_2H_2	-8.2 ± 0.9	-9.0 ± 2.1		-9.006	-27.2 ± 2.9	-29.9 ± 6.9		-30.2
C_2H_6	-5.9 ± 2.9	-9.8 ± 2.9	-10.974	-9.211	-19.0 ± 9.4	-32.5 ± 9.6	-36.8	-30.9
CH_4	2.1 ± 5.6		-2.462	-1.277	0.7 ± 18		-8.3	-4.3
O_2	51.1 ± 12.2	20.6 ± 8.2	0.243	1.712	169 ± 40	67.4 ± 26.9	0.7	5.7
Ar	52.9 ± 11.1		-0.913	1.243	175 ± 37		-3.1	4.1
CO	Non détecté		5.192	6.360	Non détecté		17.4	21.3
N_2	Non détecté		2.139	4.254	Non détecté		7.0	14.2
H_2	Non détecté		0.846	2.659	Non détecté		2.7	8.9

Bien que les LIs forment des systèmes biphasiques avec le $scCO_2$ (supercritical CO_2), la solubilité du dioxyde de carbone dans les LI est relativement important du fait de son haut moment quadripolaire et de la probable interaction acide/base de Lewis avec l'anion du LI. D'autre part, il apparaît que la solubilité des gaz nécessaire pour les réactions d'hydrogénation (H2), d'oxydation (O2) et d'hydroformylation (CO et H2) est très faibles ce qui l'utilisation systèmes à hautes pressions et des problèmes liés au transfert de masse aux interfaces. [16]

La solubilité de différents gaz dans les LIs décrit dans le (tableau I.14**)**, a été estimée par mesure d'absorption.

Tableau I.14 : Solubilité des gaz dans les LIs [18]

Constante de Henry (Bar)	Ar	CO	CO2	H2	O2	C2H4
[Bmim][PF6]	7310+/-3690	Non détecté	53.4+/-0.3	Non détecté	7190+/-4190	144+/-2
[Bmim][BF4]		Non détecté	59.0+/-2.6			
[Bmim][NTf2]			33.0+/-0.3		1730+/-560	70+/-4

Bien que l'étude rapporte une solubilité de l'hydrogène en-dessous du seuil de détection à pression atmosphérique, elle a pu être déterminée par RMN-1 H à partir d'une extrapolation de la solubilité de l'hydrogène dans les LIs à 100atm en supposant qu'elle changeait linéairement avec la pression partielle [16]

Tableau I.15 : Solubilité de l'hydrogène dans les LIs à 0,101MPa (kH=P(H2)/X(H2), avec la pression partielle en hydrogène exprimé en MPa) [18]

	[H2] (mM)	Constante de Henry kH(MPa)
[Bmim][PF6]	0.73	6.6x102
[Bmim][BF4]	0.86	5.8x102
[Bimi][NTf2]	0.77	4.5x102
[Bmmim][NTf2]	0.86	3.8x102
Toluene	3.50	2.69x102
Benzene	2.54	4.47x102
Cyclohexane	3.63	2.57x102

Il faut par ailleurs noter que la solubilité de l'hydrogène peut être augmentée en présence de $scCO_2$.

L'utilisation des LIs comme milieux pour la séparation des gaz et leur stockage commence à se développer [18]

I.5.8.4 solubilité des sels dans les LIs

De façon générale, les sels qui n'autorisent pas une forte délocalisation de la charge se dissolvent mal dans les liquides ioniques. Ainsi, NaCl se dissout mal dans [Bmim][PF_6] et [Bmim][NTf_2], tandis que NaI, KI, [Bmim][Cl] (dont on rappelle qu'il est solide à température ambiante) et le chlorure de tétrabutylammonium s'y dissolvent relativement bien. De même, il semblerait que les chlorures (hydratés ou non) de lanthanides soient peu solubles dans les liquides ioniques les plus courants. L'ensemble des données disponibles indique si l'on peut faire coïncider l'anion (ou le cation) du sel à dissoudre avec l'anion (ou le cation

constitutif du liquide ionique, la solubilité en est grandement augmentée. Dans tous les cas, il est très difficile, comme pour les gaz et les solvants, de trouver des données sur les solubilités maximales, [14]

Par ailleurs, il est important de prendre en compte deux phénomènes bien distincts. D'une part, un liquide ionique dans lequel on tente de dissoudre un sel hydraté constitue très probablement une solution inhomogène qui ne devient homogène qu'après séchage, comme cela a été démontré dans le cas du système triflate d'europium(III)/ [Bmim][NTf_2]. Une bonne méthode pour vérifier l'homogénéité de la solution est l'emploi d'un petit laser He : Ne continu: la diffusion du faisceau indique une solution fortement inhomogène. Des méthodes plus quantitatives peuvent être mises au point sur ce principe de base. D'autre part, il est assez fréquent qu'un sel non dissous dans un liquide ionique hygroscopique se dissolve lors du séchage. Par ailleurs, pour accélérer le processus de solubilisation d'un sel, quel qu'il soit, il est possible de dissoudre d'abord le sel dans une faible quantité d'un solvant totalement miscible au liquide ionique choisi (par exemple l'acétonitrile pour [Bmim][NTf_2]), de dissoudre cette solution intermédiaire dans le liquide ionique puis d'évaporer le solvant indésirable, [14]

I .5 .9 Non inflammabilité

À l'exception de toute une famille de LIs inflammables appelée énergétique et composée d'ions de nitrate et de picrate, les LIs sont en général non inflammables, [19]

I.5.10 Masse volumique

Les LIs présentent une masse volumique plus grande que celle de l'eau ou des solvants organiques, avec des valeurs entre 1 à 1,6 g/cm3. Normalement, l'augmentation du numéro carbones dans la chaîne du LI réduit la masse volumique [20-21-22]. L'addition d'un troisième substituant pour le cation imidazolium entraîne une diminution de la masse volumique [21] Pour un cation donné, la densité augmente avec une augmentation de la masse molaire de l'anion $Cl^- < BF_4^- < CF_3CO_2^- < NTf_2^-$. La présence d'impuretés comme l'eau ou les ions halogénures entraîne une diminution de la masse volumique, *[19]*.

I.6. Synthèse et purification

I.6.1. Synthèse

Dans la littérature, on peut trouver de nombreux exemples de synthèse de Lis. La diversité des anions s'explique essentiellement par les méthodes de synthèse sels d'onium (liquides ioniques). La modification d'onium intervient généralement dans l'étape et peut être facilement adaptée. En revanche les cations sont pour la plupart synthétisés par

quaternarisation d'un hétéroatome portant un doublet non liant (azote, phosphore, soufre). Le cœur central du cation et donc souvent le même. En revanche-la diversité des chaines qui peuvent être accrochées est bien plus grande, puisqu'à part les alkylsulfates et les alkylsufonates, les anions sont le plus structurellement figés. *[9]*.

I.6.1.1. Formation des cations

La méthode la plus utilisée pour la synthèse des cations est donc l'alkylation d'un atome possédant un doublet non liant. Les exemples suivants seront développés dans le cas de l'atome d'azote, le plus répandu, mais les mêmes stratégies sont applicables pour les autres hétéroatomes, *[9]*

Ainsi en présence d'halogénoalcanes au reflux de l'acetonitrile, les amines sont transformées en sels d'ammonium possédant un contre anion halogénures. Ainsi il est possible d'obtenir des sels d'onium tels que le chlorure de butylméthylimidazolium [BMIM][Cl], le bromure de butylpyridinium [C4Py][Br], et encore l'iodure de triiméthylbutylammonium [N1114][I], *(Dunod, 2010).*

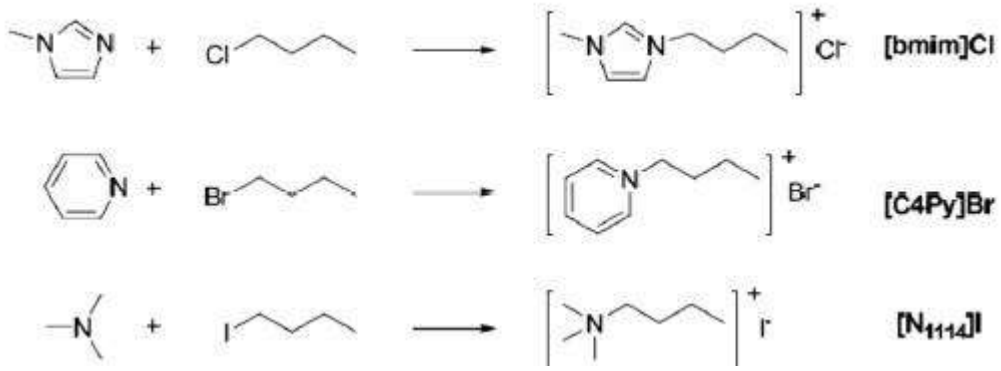


Figure I.5: Synthèse par alkylation d'halogénure d'onium,[6]

D'autres agents d'alkylations peuvent également être utilisés aux mêmes fins. Ainsi les triflates d'alkyles, les sulfates de diméthyle et de diéthyle, le carbonate de diméthyle, les tosylates d'alkyles peuvent conduire à d'autres sels d'onium. Lors de ces préparations, la présence d'halogénure est à éviter, même à l'état de traces, ce qui peut avoir une importance cruciale en fonction de l'application. Dans ce cas les réactions sont exothermiques et nécessitent un contrôle de refroidissement de la température du milieu afin d'éviter l'emballement de la réaction. Dans le cas de carbonates de diméthyle le produit obtenu n'est pas instable et doit être mis en réaction avec un sel d'ammonium. Ainsi, après dégagement de CO2 et de NH3, le sel d'onium correspondant à l'ammonium choisi est obtenu (figure I. 6) *[9]*

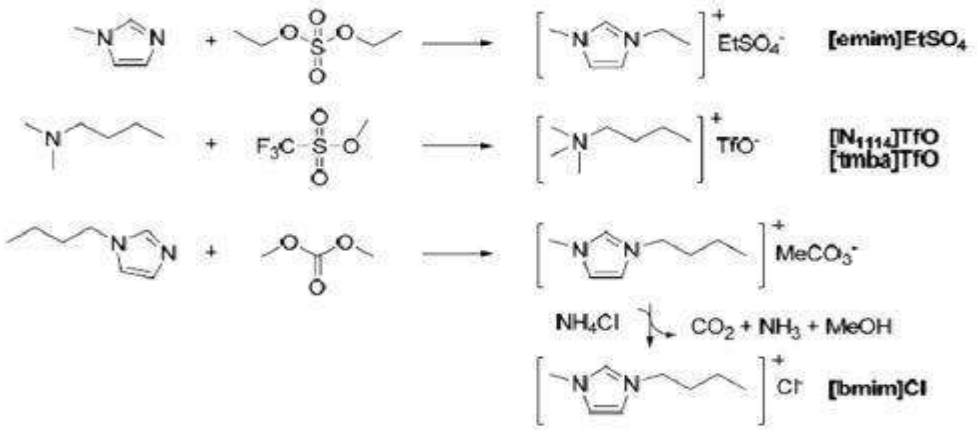


Figure I.6 : Synthèse de sels d'onium sans halogénures [9]

Ainsi, ces différentes méthodes permettent une grande variété de sels d'onium des ions le plus souvent hydrophiles. En revanche, la plupart de ces composés sont des solides à températures ambiantes car les ions sont petits et s'organisent facilement à l'intérieur d'un réseau tridimensionnel cristallin. Il est donc apparu nécessaire de développer des méthodes permettant de changer des ions à partir de ces sels, plus particulièrement des halogénures d'onium, faciles d'accès et peu chers, [9]

I.6.1.2. Modification des anions

La méthode la plus simple et la plus efficace pour modifier l'anion de sel d'onium repose sur un échange entre celui-ci et un sel d'ion alcalin ou alcalino-terreux. Dès lors, les ions vont s'associer par affinité relative selon la règle de la théorie HSAB et les propriétés de solubilité Ainsi l'ajout d'une solution aqueuse saturée N, N-bitriflimidure de lithium dans une solution saturée de chlorure de butylméthylimidazolium conduit à la démixtion d'une phase liquide, constituée exclusivement de [bmim][NTf2]. Le chlorure de lithium reste en solution l'eau. Cette méthode est particulièrement efficace lorsque les espèces mises en jeu ont des propriétés physico-chimiques très différentes, [9]

En revanche, comme cette réaction est en équilibre, pour réaliser un échange structurellement assez proche, il faut déplacer l'équilibre dans le sens de formation produits ajoutant un large excès d'un des réactifs ou en éliminant petit à petit l'un des deux produits formés. Il est ainsi possible de déplacer les équilibres en formant des précipités à l'aide d'un sel d'argent ou en formant des gaz à l'aide d'acide fort, [9]

Dans le cas des acides, il faut que l'acide introduit soit plus fort que l'acide produit. Par exemple pour déplacer un chlorure, il est possible d'utiliser l'acide triflique, triflimidique tetrafluoroborique ou hexafluorophosphorique. En revanche, l'ajout d'acide (pKa=4.8) ou fluorhydrique (pKa=7) ne conduiront pas aux acétates ou fluorures correspondants, [9]Une

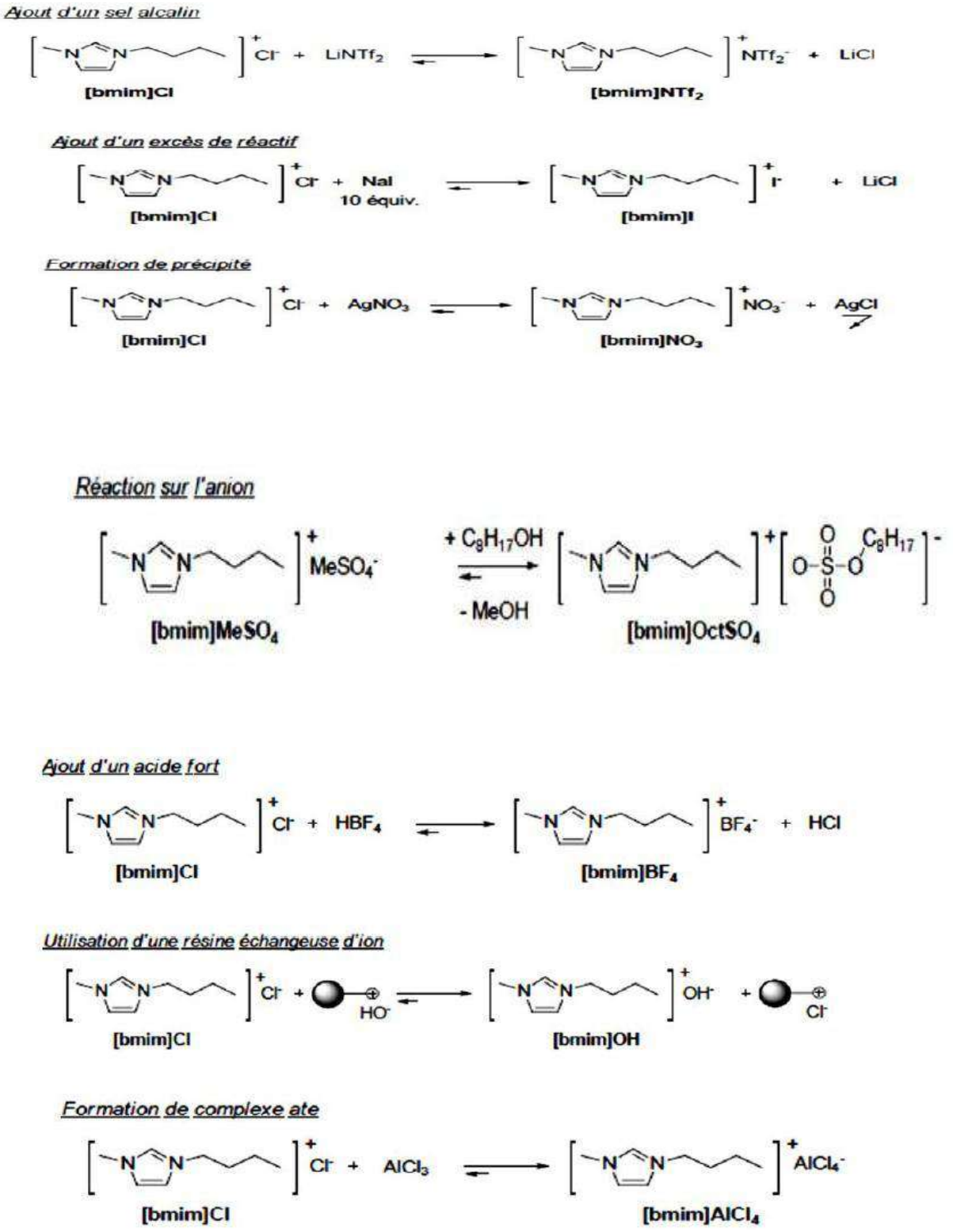
autre méthode permettant d'obtenir des sels d'onium originaux est l'emploi des résines échangeuses d'ions. Malgré la grande efficacité de cette méthode les résines restent couteuses et leur emploi sera réservé à des cas bien particuliers, [14]

Il est également possible de réaliser des réactions directement sur les anions sans procéder à un échange. Ainsi, des complexes peu coordinants peuvent être formé en ajoutant une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis, [9]

Des sels d'onium portant des groupements ferrates ($FeCl_4^-$), stannates ($SnCl_3^-$), aluminates ($AlCl_4^-$) sont alors obtenus. Sensibles à l'eau, ces sels d'onium peuvent néanmoins être attractifs pour des réactions nécessitant l'ajout d'acide de Lewis (Friedel-Crafts) car les ates complexes se décomplexent transitoirement, [9]

Finalement, le dernier type de réactions possibles concerne les ions éthyl- méthylsulfates dont la réaction avec d'autres alcools réalise la transesterification pour conduire aux sulfates avec des longues chaines alkyles. Ces composés sont alors beaucoup plus hydrophobes, [9]

En fin, en combinant toutes ces méthodes, il est possible de choisir à volonté l'anion et le cation désiré. De cette manière, en prenant simplement parmi la quinzaine de cation et la vingtaine d'anions communément utilisés, plus de 300 solvants peuvent être préparés possédant une diversité de propriétés physico-chimiques incroyables, [23]



FigureI.7: Modification de l'anion des sels d'onium, [9]

I.6.2. Purification

La pureté des LIs est un paramètre important pour la plupart des applications car la présence d'impuretés peut grandement affecter les propriétés physico-chimiques des LIs. Le schéma réactionnel qui régit la synthèse des liquides ioniques indique la présence possible de plusieurs sortes d'impuretés: les réactifs organiques de départ (alkylimidazole), l'eau et les ions halogénures, [2]

Les impuretés volatiles peuvent théoriquement être facilement éliminées du liquide ionique non volatil par évaporation mais ce procédé peut être lent. Les facteurs qui influencent la durée nécessaire pour l'élimination de toutes les substances volatiles sont leur quantité, leurs points d'ébullition, leurs interactions avec le liquide ionique et la viscosité du liquide ionique. En particulier, les alkylimidazole sont des composés difficiles à éliminer même à haute température et sous pression réduite en raison de leurs températures d'ébullition élevées (par exemple, le méthylimidazole Tébullition = 198 °C) et des fortes interactions avec le liquide ionique. La purification par distillation ne peut être envisagée que sous des conditions de températures élevées et sous un vide très poussé, [2]

Il est possible de mesurer la quantité d'eau présente dans les LIs par dosage Karl-Fischer, par spectroscopie infrarouge, par spectroscopie UV ou par spectrométrie de masse. La détection de traces d'halogénures est généralement réalisée par un test au nitrate d'argent mais ces impuretés peuvent être également quantifiées par analyse élémentaire, par chromatographie ionique, ou par électrophorèse capillaire. La présence des alkylimidazoles réactifs de départ, peut être détectée par un test colorimétrique au chlorure de cuivre, [2]

I.7.utilisation des liquides ioniques

De par la variété de leurs propriétés physico chimiques, les liquides se sont affirmés au cours de cette dernière décennie comme de bon solvant pour la synthèse organique. Ils permettent en effet, de par la grande variété de leurs propriétés physico chimiques, de solubiliser à la fois les molécules ioniques et polaires ainsi que les composés organiques classiques. Il parait actuellement plus de 40 articles par jour utilisant les liquides ioniques comme solvants, et environ 150 revues sur le sujet par an. Il est donc impensable de confiner de manière exhaustive les différentes utilisations des liquides ioniques en tant que solvant [24]

Certes de par leur faible volatilité, les liquides ioniques se révèlent des alternatives intéressantes aux solvants moléculaires classiques. La sécurité des procédés s'en trouve grandement améliorée car tous les liquides ioniques sont ininflammables. De plus la

contamination atmosphérique devient négligeable, ce qui réduit considérablement les conséquences pour la santé des opérateurs. Malgré tout, si la plupart des liquides ioniques sont peu toxiques, il est difficile d'admettre que des sels dont l'anion est un cyanure ou un mercurate soient qualifiés de « éco compatibles ».

I.7.1. Application dans l'industrie chimique

I.7.1.1. Applications en électrochimie

Les propriétés des liquides ioniques telles que leur très large domaine d'électroactivité, leur forte conductivité, et leur grande stabilité thermique ont fait de ces nouveaux milieux des candidats de choix dans la recherche de nouveaux systèmes d'énergie (cellule photovoltaïque batterie...). Pour exemple, Caja et coll. ont montré, dans la recherche des batteries aux ions Li+ qui constitue un axe très important des batteries rechargeables, que les liquides ioniques, utilisés comme électrolyte, permettaient d'avoir une conductivité cinq fois supérieure aux électrolytes à base de solvant organique et de sel [25]De plus, leurs domaines d'électroactivité peuvent atteindre 4,5 V comparé à 1,2 V pour les électrolytes aqueux et ils offrent une très bonne stabilité thermique et une meilleure solubilité que les composés usuels à base d'ammonium quaternaire.

I.7.1.1.1 Catalyse acide

La synthèse organique et la catalyse sont certainement les deux domaines en expansion dans l'utilisation des liquides ioniques. Il existe de nombreuses applications des liquides ioniques dans ces domaines [26] D'un point de vue chimique, le principal potentiel des liquides ioniques est d'augmenter le rendement et la cinétique de la réaction et d'améliorer la chimio- et la régiosélectivité par rapport aux solvants organiques.

D'un point de vue pratique et économique, la grande variété de liquides ioniques permet d'améliorer les réactions selon les propriétés propres à chaque liquide. De plus, il est possible de séparer plus facilement le produit de la réaction et le catalyseur utilisé permettant ainsi un possible recyclage des liquides ioniques (aspect environnemental). Une des premières applications des liquides ioniques fut naturellement l'utilisation de chloroaluminates à la fois en tant que solvant et acide de Lewis. En effet en modifiant la stœchiométrie entre le chlorure d'aluminium et le chlorure d'ammonium il est possible d'obtenir un liquide ionique basique (R < 1), neutre (R = 1), ou acide (R > 1), [18].

Dès lors, les substitutions électrophiles aromatiques telles que les réactions d'alkylations de Friedel Crafts, nitration et chloration aromatiques peuvent être réalisée sans ajout

supplémentaire d'acide de Lewis. En revanche en utilisant cette méthode, les régiosélectivités sont tout à fait similaires à ce qui peut être obtenu par des méthodes plus traditionnelles. De plus les liquides ioniques à base de chloroaluminates restent extrêmement sensibles à l'humidité et sont difficilement recyclables.

I.7.1.1.2. Réactions catalysées par des complexes de métaux de transition

Comme précédemment mentionné, les liquides ioniques sont de bons solvants pour toutes les espèces chargées. En particulier les catalyseurs à base de complexes de métaux de transition sont pour la plupart solubles dans les liquides ioniques. Les phénomènes d'accélération sont tout à fait similaires à ceux obtenus pour les substitutions nucléophiles.

Dans de nombreux cas, la présence de liquides ioniques peut modifier en profondeur la nature du catalyseur et donc du cycle catalytique. Par exemple, en utilisant des sels d'imidazolium une faible quantité de base suffit à déprotoner l'hétérocycle en position (2) [27]

Dès lors, le carbène se forme et peut se lier fortement au métal de transition utilisé. Le complexe métal-carbène possède alors une activité bien différente du précurseur utilisé. Également, les sels d'ammonium sont connus pour stabiliser des nanoparticules de métal de transition, ainsi en présence de bromure de tétrabutylammonium, le palladium s'agrège en nanoparticules qui catalysent les réactions de couplage avec des cinétiques souvent très importantes. Malgré tout, si ces modifications des catalyseurs sont souvent macroscopiquement bénéfiques à la réaction et aux sélectivités, leur nature réelle est souvent méconnue. Il est également possible de tirer parti des différentes propriétés de solubilité des liquides ioniques.

En effet, si la majorité ne sont pas miscibles dans des solvants peu coordinants tels que l'hexane ou l'éther diéthylique, les sels possédant des petits anions qui sont pour la plupart miscibles à l'eau, ceux comportant un anion hydrophobe formeront quand à eux deux phases distinctes. Par exemple, dans les créations de liaisons carbone, l'utilisation de bromure de phosphonium portant une longue chaîne perfluorée à permis d'éliminer facilement les sels d'ammonium formé lors de la réaction de Sonogashira. Cette réaction entre un halogénure aromatique (ici bromure) et un alcyne vrai est catalysée traditionnellement par un complexe de palladium en association avec un sel de cuivre.

Le produit est récupéré par extraction à l'hexane après réaction alors que le bromure d'ammonium formé est éliminé par un lavage à l'eau à contre-courant. Le complexe de palladium est conservé dans la phase liquide ionique sans perte notable d'activité. Malgré tout, en présence de sel d'imidazolium, le même principe de lavage peut être appliqué mais l'activité est largement diminuée, probablement par formation de carbène de palladium. Cette

propriété permet de réaliser des procédés mettant en jeu plusieurs phases distinctes. Ainsi, les principes généraux de la catalyse multiphasique peuvent être appliqués avec les liquides ioniques. Il est ainsi possible de piéger dans une phase liquide ionique les catalyseurs à base de métaux de transition. De 1996 à 2004, la société Eastman Chemical Company a confiné un catalyseur à base d'étain dans un sel de phosphonium pour réaliser l'isomérisation du 3,4-epoxybutène en 2,5-dihydrofurane avec une productivité de 1400 tonnes par an. Globalement, le procédé mettait en œuvre 3 réacteurs continus mélangés suivi d'un évaporateur et d'un train de distillation, [28]

De plus un extracteur en continu à contre-courant assurait le recyclage du catalyseur. Un autre exemple de catalyse biphasique utilisant un liquide ionique est le procédé dimersol réalisant la dimérisation d'alcène linéaire, typiquement le propène ou le butène. Cette réaction qui conduit aux alcènes branchés est traditionnellement catalysée par un complexe cationique de nickel. Il s'est avéré qu'en utilisant un contre ion aluminate et comme solvant des chloroaluminates la réaction pouvait être menée entre -15°C et 5°C. A ces températures, le catalyseur se situe dans une phase distincte qui peut être facilement recyclée après une simple séparation de phase. De nettes améliorations au niveau de l'activité et la sélectivité sont également observées ce qui a permis de réaliser une extension à des oléfines moins réactives. Enfin, la taille du réacteur a pu être réduite en comparaison avec le procédé en phase homogène ce qui facilite le contrôle de la réaction. Plusieurs autres procédés utilisent ce concept de solubilité différentielle

I.7.1.1.3. Biocatalyse

La biocatalyse est une méthode particulièrement attrayante du fait de la grande activité et la grande stéréospécificité des enzymes En revanche, les enzymes ne sont actifs que sur un nombre limité de substrat qui doivent être soluble en milieu aqueux pour pouvoir être transformé. Dès lors de nombreuses équipes se sont tournées vers l'utilisation d'autres solvants pour effectuer des réactions enzymatiques. Les premiers exemples de biocatalyse dans les liquides ioniques sont apparus au début des années 2000 et concernait principalement l'utilisation de sels d'ammonium et d'imidazolium. L'intérêt principal au début était tout simplement de remplacer les solvants organiques par d'autres liquides non volatils qu'il serait possible de recycler. Les enzymes sont des objets biologiques dont l'activité est intimement liée à la structure tridimensionnelle, [29]

En effet, il est fréquent que la transformation fasse intervenir des résidus dans une poche active qui sont à la fois proches spatialement mais éloignés dans la séquence de la protéine. La conformation est maintenue par de nombreuses interaction inter et intra moléculaires (pont

disulfure, liaison hydrogène). Dès lors, l'utilisation de solvants différents, ici les liquides ioniques, peuvent engendrer une dénaturation de la protéine et consécutivement une inactivité de l'enzyme. De manière générale, il s'est avéré que les liquides ioniques ne conduisaient pas systématiquement à la dénaturation des protéines. La présence d'une faible quantité d'eau était souvent nécessaire à l'activité catalytique mais il y a de nombreux cas ou l'enzyme fonctionne dans un liquide ionique anhydre. [30]

I.7.2 Applications dans le domaine des procèdes de séparation et de l'analyse

Les différentes propriétés originales des liquides ioniques, présentent un très intérêt dans le domaine des procédés de séparation et de l'analyse chimique. Leurs capacités dissoudre des composés organiques apolaires aussi bien que des composés ioniques en ont fait des milieux de choix pour les sciences séparatives. L'extraction liquide - liquide est certainement le domaine dans lequel l'évaluation des liquides ioniques est la plus avancée. L'étude des liquides ioniques dans le domaine des techniques chromatographiques et électrocinétiques est encore peu investiguée, toutefois un grand intérêt lui est porté ces dernières années, [31]

Enfin, une application des liquides ioniques comme matrice a été récemment étudiée.

I.7.2.1 Extraction liquide - liquide

Les propriétés physico - chimiques des liquides ioniques telles que la pression de vapeur négligeable, la non miscibilité avec d'autres solvants, et la bonne solubilité des composés organiques et inorganiques, en font un milieu de choix pour les techniques d'extraction - liquide et de micro extraction en phase liquide (LPME), [32]

L'évaluation des liquides ioniques comme alternative aux solvants organiques, a porté dans un premier temps sur l'étude de l'extraction de composés inorganiques ioniques. Ils ont été les premiers à rapporter la très grande efficacité de l'utilisation du [BMIM][PF6] et [BMIM][NTf2] dans l'extraction du Sr^{+2} avec l'utilisation de l'éther-couronne dicyclohexano 18-6 comme agent ex tractant. De nombreuses études similaires ont ensuite été réalisées selon la nature du liquide ionique (longueur de la chaîne alkyle, nature de l'anion...). ont l'extraction des composés Ag+,Hg^{2}+, Cu^{2}+, Pb^{2}+, Cd^{2}+ et Zn^{2}+ dans du [BMIM][PF6] avec de la dithizone comme agent chélatant . Ils ont montré que l'extraction était plus efficace dans le liquide ionique que dans le chloroforme. De plus, il est possible de recycler facilement le liquide ionique par dés extraction des ions métalliques en faisant varier le PH, [32]

Les liquides ioniques ont aussi été appliqués pour de nombreuses extractions composés

organiques comme les dérivés de benzène substitués ou les hydrocarbures poly aromatiques polycycliques (HAP). Ont évalué en détail les propriétés du [BMIM][PF6] et ont déterminé le coefficient de distribution [BMIM][PF6]/eau et [BMIM][PF6]/heptane de quarante composés différents PH, [33]

Une comparaison faite avec le coefficient de partage octal/eau a montré une affinité des composés aromatiques basiques (amines aromatiques) pour la phase liquide ionique et moins bonne affinité des composés acides (dérivé d'acides aromatiques et phénols) pour la phase liquide ionique.

I.7.2.2 Micro-extraction en phase liquide (LPME)

La non-volatilité et les propriétés de miscibilité des liquides ioniques ont d'intéresser à ces nouveaux milieux pour réaliser des micro-extractions sur goutte pendante. On a une étude de trois liquides ioniques [C_nMIM][PF6] (avec n = 4, 6,8) comparé avec l'octal en LPME des hydrocarbures poly aromatiques (HAP) [34]Les résultats montrent amélioration de l'extraction avec les liquides ioniques comparés à l'octal, et une augmentation de l'efficacité de l'extraction avec les liquides ioniques à chaînes alkyles plus grandes.

I.7.2.3 Chromatographie en phase gazeuse (GC)

Les propriétés des liquides ioniques telles que leur non-volatilité, leur bonne solubilité leur polarité, leur grande viscosité et le fait qu'ils soient ininflammables, ont fait de composés, des candidats uniques dans la recherche de nouvelles phases stationnaires chromatographie en phase gazeuse. La première application des liquides ioniques comme phase stationnaire en GC a été réalisée par Barber et coll, [35]

Mais c'est au cours des années 80 que cet axe de recherche a connu un réel essor par les travaux de l'équipe de Poole. Cependant, les études réalisées avec des liquides ioniques à base de cation alkyl ammonium et alkylphosphonium ont montré des limites telles que leur instabilité thermique et leur fenêtre de température relativement faible à l'état liquide. Plus récemment, l'émergence des liquides ioniques à base de cation imidazolium et pyridinium, a permis, avec succès, de réaliser de nouvelles phases stationnaires stables avec des sélectivités particulières. Armstrong et coll. ont étudié le comportement chromatographique de plusieurs composés en utilisant le [BMIM][PF6] et le [BMIM][Cl] comme phase stationnaire.

I.7.2.4 Chromatographie en phase liquide (LC)

Les précurseurs dans l'évaluation des liquides ioniques en chromatographie en phase liquide ont été l'équipe de Poole [36]Ils ont étudié les propriétés des nitrates et des thiocyanates de différents tétraalkylammonium. Les résultats ont montré que ces liquides

ioniques ont des propriétés marquées d'accepteur de protons et une très faible capacité de donneur de protons.

1.7.2.5 Electrophorèse capillaire (CE)

La recherche d'un éventuel potentiel des liquides ioniques dans le domaine de l'électrophorèse capillaire date de moins d'une dizaine d'années et n'a été étudié que par un petit nombre d'équipes dans le monde. Il existe actuellement une vingtaine d'articles sur ce sujet qui mettent en évidence de nouveaux systèmes d'interactions dans un large domaine d'applications. Les propriétés des liquides ioniques telles que leur non volatilité, leur stabilité thermique, et surtout leur faculté à solubiliser des composés organiques et inorganiques, en ont fait des composés d'intérêt en électrophorèse capillaire. Cependant, leur forte viscosité et leur forte conductivité sont les inconvénients majeurs des liquides ioniques et impliquent que ces nouveaux milieux ne peuvent pas être utilisé purs, mais uniquement en tant que composant de l'électrolyte support.

La grande solubilité des liquides ioniques dans les solvants organiques et la certains à - être solubles dans l'eau, ont permis une investigation de ces nouveaux milieux capillaire milieu aqueux (CE), mais aussi en milieu organique. Dans toutes les applications qui citées dans la suite de ce paragraphe, l'utilisation des liquides ioniques dans l'électrolyte support provoqué une baisse, puis une inversion du flux électro osmotique [37]Ce phénomène est dû à la modification dynamique de la paroi du capillaire, elle-même due aux interactions électrostatiques du cation des liquides ioniques et des groupements silane de la paroi du capillaire .Yanes et coll. ont montré qu'à une certaine concentration en liquide ionique (90 mM pour le [BMIM][BF4]), le flux se stabilise ce qui pourrait s'expliquer par une (saturation) complète de la paroi du capillaire, [38]

1.7.4. Utilisation comme liquides technologiques

Les liquides ioniques peuvent être utilisés en chimie des polymères comme additifs permettant de disperser plus facilement le catalyseur de polymérisation ou comme dans les peintures afin d'améliorer les finitions tout en garantissant un meilleur séchage. Les liquides ioniques sont également utilisés pour dissoudre des polymères naturels tels que la cellulose. Si les efficacités sont gigantesques et le taux de récupération avoisine le 100%, la cellulose ainsi régénérée ne peut plus vraiment être utilisée dans les domaines traditionnel de la papeterie elle perd sa structure fibreuse.

Malgré tout cette application représente potentiellement une application au recyclage quelques dizaines de milliards de tonnes de cellulose utilisés chaque année.

Enfin, Linde a développé récemment un système de piston liquide ou «ionique» permettant de comprimer des gaz de manière isotherme en utilisant les liquides comme «pistons liquides». Cela est rendu possible par la très faible compressibilité des liquides ioniques.

Le système pilote mis en place peut produire jusqu'à 500 m^3 de gaz comprimé à 250 bar par heure tout en diminuant le nombre de pièce mécaniques en mouvement et en tension par 60. En fin, les applications des liquides ioniques comme fluides technologique sont multiples. Ils servent de lubrifiants, de matrice pour la spectrométrie de masse, de miroir liquide dans l'espace, d'agent de transport, dans les cellules photovoltaïques, de phase stationnaire en chromatographie, d'agent anti feu dans les polymères. Au final les liquides ioniques ne sont pas une solution miracle, mais en partant sans a priori peuvent conduire à des solutions technologiques originales et très compétitives, [39]

1.7.5. Application dans l'industrie pharmaceutique

Cette dernière approche, décrite depuis 5 ans environ et encore exploratoire, consiste en un subtil « design » des propriétés physicochimiques de principes actifs de façon à accroître leur biodisponibilité. En effet, de nombreuses molécules présentent de faibles solubilités en milieu aqueux, ainsi que d'éventuels aspects de polymorphisme à l'état solide, rendant l'administration malaisée et impliquant une lourde recherche en vue de mettre au point leur préparation, leur présentation et leur conservation sous forme de médicaments (comprimés, gélules, capsules, sachets,...).

L'idée fondatrice de ces travaux repose sur la combinaison saline de l'espèce active avec un partenaire ionique (lui-même pouvant également être actif) de telle façon que le sel formé soit un liquide ionique à température ambiante. L'immense modularité des liquides ioniques permet de finement ajuster solubilité et stabilité et par conséquent d'augmenter la biodisponibilité des espèces, tout en s'affranchissant des problèmes liés aux matériaux solides (solubilisation, dispersion, polymorphisme) ce qui permet d'envisager de nouveaux modes d'administration [39]

Par exemple, la lidocaïne (antalgique) qui porte une fonction amine a été combinée avec le docusate (émollient) pour donner un sel liquide aux propriétés analgésiques amplifiées par rapport à ses deux composants. De même l'ibuprofène (AINS), qui est un anti-inflammatoire disposant d'une fonction acide forme un sel liquide à température ambiante avec une amine à longues chaînes aux propriétés antibactériennes, donnant une composition combinant deux effets complémentaires pour certaines pathologies. Ces séduisants travaux, essentiellement

menés aux USA (Robin Rogers, Sanjay Malhotra) et en Australie (Douglas McFarlane), sont validés par des tests sur animaux et doivent encore être perçus comme préliminaires. Cette démarche est cependant à rapprocher des élégantes études menées à Toulouse sur les amphiphiles bioactifs cationiques par Isabelle Rico-Lattes et Émile Perez. Enfin, et de manière liée aux aspects discutés sur les bio-polymères, les remarquables capacités de solubilisation des liquides ioniques sont également la source de nouvelles approches concernant la galénique des substances solides. Celles-ci peuvent être dissoutes puis précipitées ou recristallisées en milieu ionique pour donner des particules plus fines que dans les procédés usuels, ce qui améliore de façon sensible leur biodisponibilité et permet de contrôler l'éventuel polymorphisme. À l'Ecole des Mines d'Albi, cette approche est actuellement explorée par l'équipe de Maria-Ines Ré, ainsi que l'association liquide ionique-CO2 supercritique pour la génération de particules et de nano cristaux (Jean-Jacques Letourneau, Albi), **[40]**

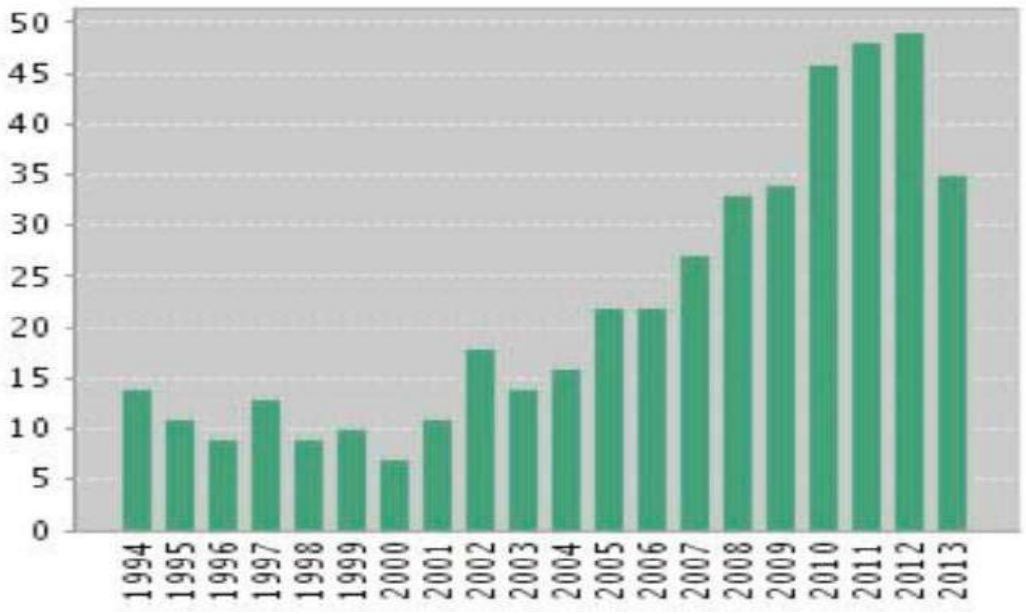


Figure I.8 : Évolution du nombre de références indexées dans la base de données Web of Science concernant l'utilisation des liquides ioniques, [2]

La figure illustre le nombre de recherches effectuées sur les mots-clefs: liquide(s) ionique(s)+ molécule(s) pharmaceutique(s), le 05 juillet de 2013.

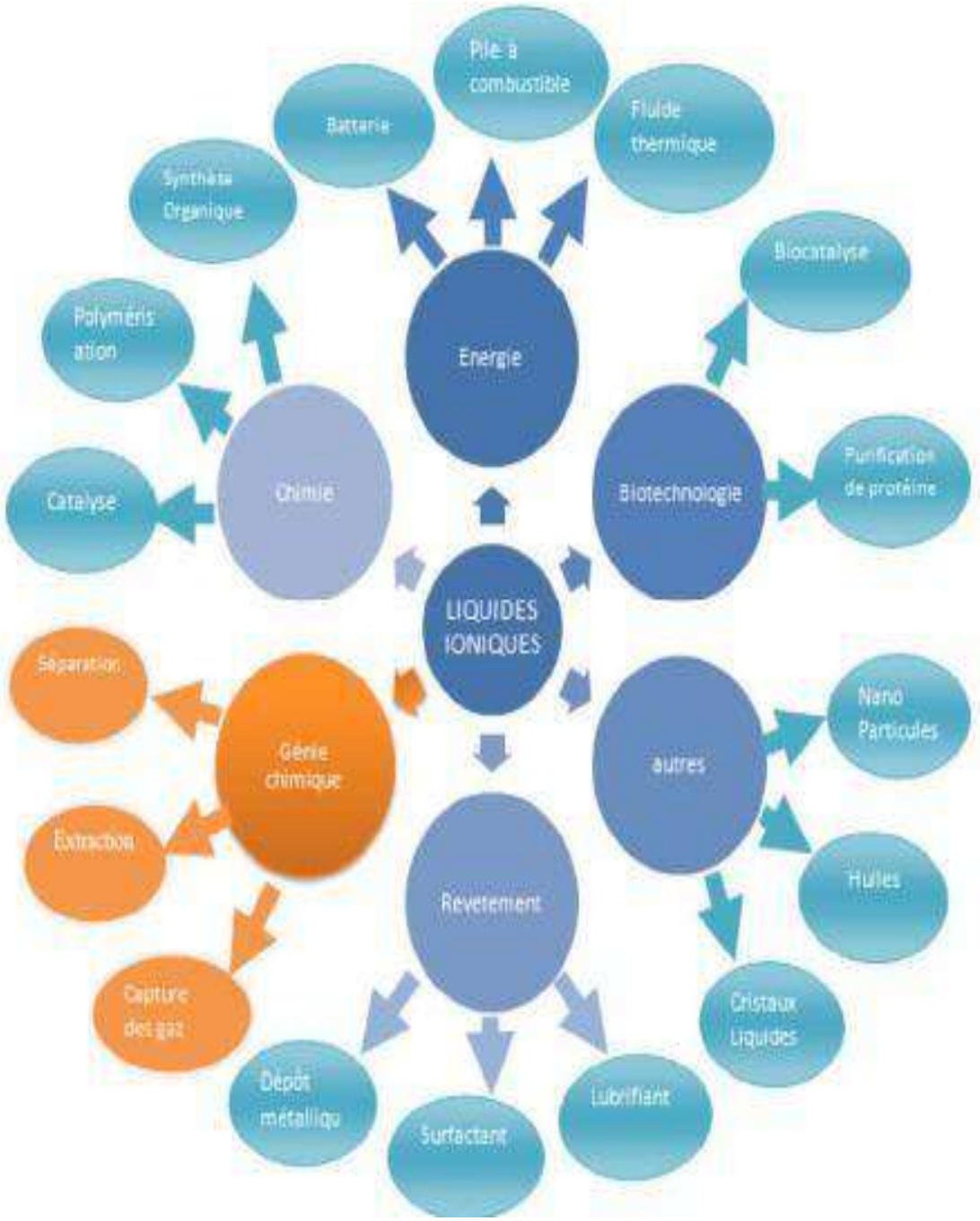


Figure I.9 : Diverses applications des liquides ioniques [2]

Exemple d'application

- **LASSBio-294 : le problème posé**

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est caractérisée par l'infarctus du myocarde en présence d'œdème et de congestion périphérique. Le traitement employé

comprend l'utilisation de médicaments qui peuvent augmenter la contractilité du myocarde avec des effets positifs isotropes, tels que, les glycosides cardiaques combinés avec les diurétiques. Malheureusement, l'utilisation des glycosides cardiaques est limitée à cause de leur faible gamme thérapeutique. Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques et des antagonistes adrénergiques sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. De plus, des inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE) spécifique pour l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), comme les dérivés pyridazinoniques, sont également employés comme cardiotoniques [39]

Cette étude concerne la molécule 2-thiénylidène 3,4-méthylène ou 3,4-méthylène dioxybenzoyl-2-thiénylhydrazone ou N-(1E)-1-aza-2-(2-thiényl) vinyle)-2H-benzo [3,4-d] 1,3-dioxolan-5-ylcarboxamide, $C_{13}H_{10}N_2O_3S$, dénommée LASSBio-294 (Figure1.8).

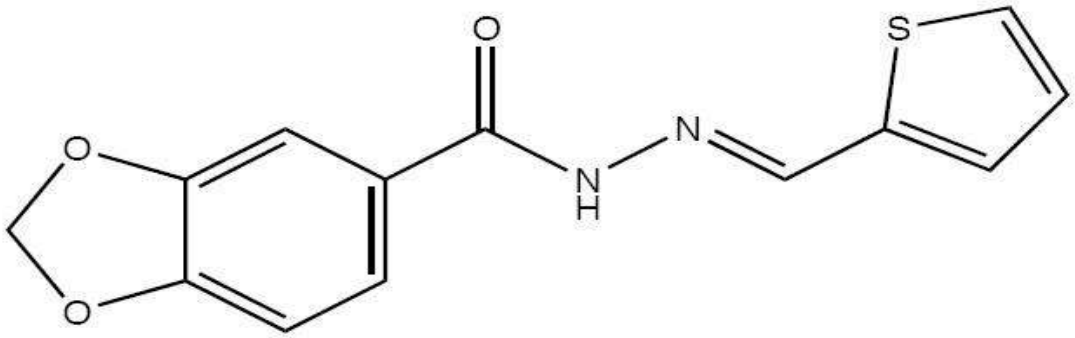


Figure I.10 : Structure moléculaire de la molécule LASSBio-294, [41]

Il s'agit d'un nouveau principe bioactif pharmaceutique de la classe des Nacylhydrazone développé et synthétisé au Brésil grâce à une stratégie de simplification moléculaire [42]. Lors de ce développement, la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques pour le traitement de maladies cardio-vasculaires a été envisagée : molécules plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.

La stratégie de simplification moléculaire pour l'obtention du LASSBio-294 est basée initialement sur la structure d'une pyridazinone (1) (Figure 1.9). Celle-ci est capable de promouvoir des effets combinés de vasodilatation et inotropes positifs. Puis, la rupture par simplification moléculaire de la liaison en "a" et l'élimination du centre stéréogénique en "b" ont permis d'identifier la similarité structurelle entre les dérivés N-acylhydrazone (NAH) (2) et les composés cardiotoniques. L'inclusion de l'anneau 1,3-benzodioxolyle ou safrole (3)

attaché au groupe acyle du NAH et le remplacement du noyau phényle attaché à l'imine l'anneau de 2-thiényl (bioisostère) a abouti à la conception du LASSBio-294. Le safrole est le principal composant chimique de l'huile de Sassafras (Ocotea pretiosa and Piper hispidinervum), un type d'huile très abondant au Brésil et qui est utilisé comme matière première pour la synthèse de molécules bioactives [41]

Des essais in vitro sur un cœur isolé de rat Wistar ont suggéré un nouveau mécanisme pour l'effet cardiotonique positif du LASSBio-294. Ceci serait lié à l'absorption de Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (RS) sans changement de la sensibilité des protéines contractiles au Ca^{+2} (effet maximale à 25 μM) [43]L'étude sur les fibres musculaires squelettiques de grenouilles Rana pipiens a démontré la capacité du LASSBio-294 à augmenter l'inotropisme et à réduire la fatigue musculaire. Ces effets ont été expliqués par la stimulation de la pompe de Ca+2 du RS et par l'augmentation des niveaux cellulaires de AMPc due à l'inhibition de la PDE [42]Sur l'aorte isolée de rat

Wistar cette molécule a induit la vasodilatation (IC50 74 μM) en augmentant les taux de guanosine mono phosphate cyclique (GMPc) intracellulaire par inhibition de la PDE 5 [43]. Ces résultats suggèrent que cette molécule est utile pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et de la fatigue musculaire.

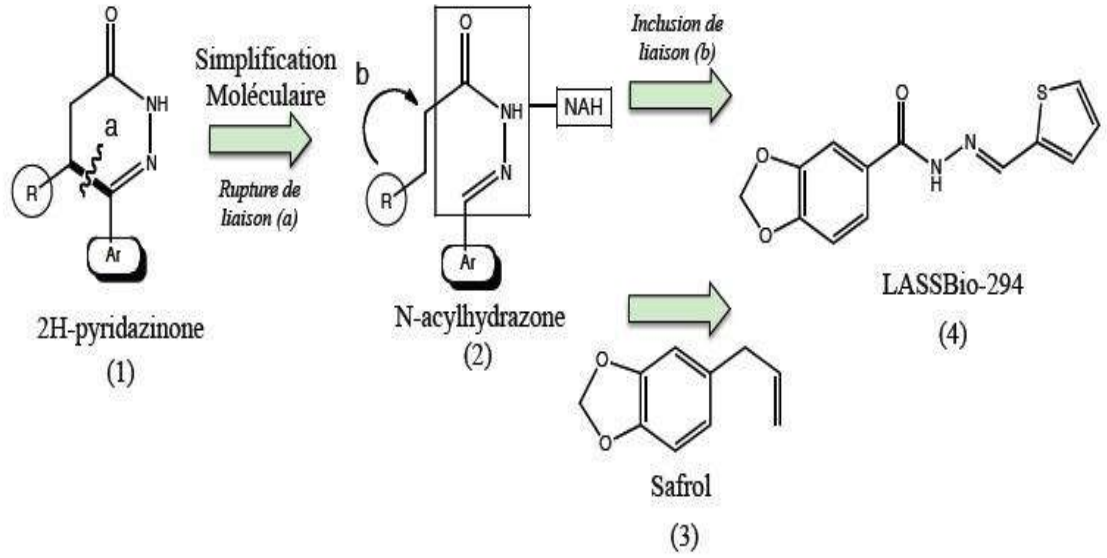


Figure 1.11: Illustration du processus de simplification moléculaire pour la formation du LASSBio-294 Modifiée de [41]

I.8. Les Avantages des liquides ioniques

Les liquides ioniques présentent :

- Un point de fusion variable en fonction des ions choisis**.**
- Une viscosité modulable (similaire à de l'huile d'olive).
- Une grande stabilité thermique (stables à haute température jusqu'à 200 °C ou 400 °C suivant certains).
- Une grande stabilité chimique.
- Une faible pression de vapeur saturante.
- Une large fenêtre électrochimique.
- Une polarité modulable (comprise entre l'acétonitrile et l'eau).
- Ininflammables (moins de contraintes pour la manipulation et le stockage).
- Hydrophiles et hydrophobes.
- Bons conducteurs.
- Mécaniquement stables vis-à-vis de l'eau et de l'oxygène.
- Grand pouvoir de solvatation.
- Meilleur rendement suivant les réactions.
- Meilleure sélectivité en diminuant les produits secondaires suivant les réactions. Une solubilité adaptable, . [46]

Conclusion

Dans ce chapitre on a essayé de réaliser une étude bibliographique sur liquides ioniques par la projection de la lumière sur leur définition, leur historique et on a présenté certaines propriétés physico-chimiques des LIs. L'ensemble de ces propriétés en font des milieux de choix pour le développement de la chimie verte. Ce chapitre montre que les LIs possèdent des propriétés physico-chimiques intéressantes.

Depuis plus d'une décennie, l'engouement pour les liquides ioniques ne cesse d'augmenter. Ceci est dû à leurs propriétés physico-chimiques qui, au cours des années, leur ont permis de trouver des applications en tant qu'électrolytes en électrochimie mais surtout en tant que solvant et/ou catalyseur en chimie de synthèse.

Chapitre II

Méthodes et Outils Utilisés en Modélisation

II Les outils utilisés pour la modélisation

II .1 La méthode QSAR

II.1.1 Introduction

Les relations quantitatives structure-activité **QSAR** ***(Quantitative Structure Activity Relationship)*** représentent une tentative de corréler des descripteurs structuraux de composés avec des activités. Ces descripteurs physico-chimiques, qui incluent des paramètres pour tenir compte de l'hydrophobie, la topologie, les propriétés électroniques, et des effets stériques, sont déterminés de manière empirique ou, plus récemment, par des méthodes de calcul. Les activités utilisées dans QSAR incluent des mesures chimiques et des dosages biologiques**, [46].**

QSAR sont actuellement appliquées dans de nombreuses disciplines, avec plusieurs relatives à la conception de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

II.1.2 Définition

Quantitatives structure-activité **(QSAR)** (parfois **QSPR:** structure-propriété de relation quantitative) est le processus par lequel la structure chimique est quantitativement corrélée avec un processus défini comme l'activité biologique ou la réactivité chimique, **[46].**

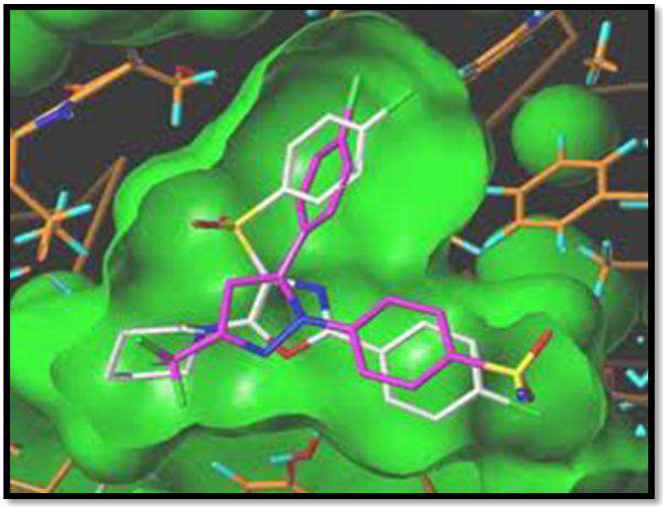


Figure II.1. Un ligand de premier ordre avec **QSAR**, **[46].**

Ainsi par exemple l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration d'une substance nécessaire donnant une certaine réponse biologique. En outre, lorsque les propriétés physico-chimiques ou structurelles sont

exprimées par des chiffres, on peut former une relation mathématique, ou des relations quantitatives structure-activité, entre les deux. L'expression mathématique peut alors être utilisée pour prédire la réponse biologique des structures chimiques, **[47]** :

Activité = *f* (propriétés physico-chimiques et \ou structurales).

II.1.3 Historique

- **19ème siècle :** Début de **QSAR**.

- **1863 :** Des chercheurs appartenant à l'AFA0 Cros à l'Université de Strasbourg ont montrés que la diminution de la solubilité des alcools dans l'eau entrainait une augmentation de la toxicité de ces alcools pour les mammifères, **[48]**.

- **1890 :** Hans Horst Meyer de l'Université de Marburg et Charles Ernest Overton de l'Université de Zurich, travaillant indépendamment, ont noté que la toxicité des composés organiques dépend de leur caractère lipophile, **[48]**.

- **1894-1987 :** Louis Hammett à fait une corrélation entre les propriétés électroniques des acides et des bases organiques avec leurs constantes d'équilibre et leurs réactivité. En envisageons la dissociation de l'acide benzoïque (réaction 1), Hammett a observé que l'ajout de substituant sur le noyau aromatique de l'acide benzoïque a un effet ordonné et quantitatives sur la constante de dissociation (réactions 2-3). Hammett a également observé que les substituants ont un effet similaire sur la dissociation des acides organiques et d'autres bases (cas de la dissociation des acides phénylacétique schématisées par les réactions 4-7), **[48].**

II.1.4 Le principe des méthodes QSAR/QSPR

Le principe des méthodes QSPR/QSAR est d'établir une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série de composés chimiques de structures similaires ; dans notre cas liquides ioniques ; à l'aide de méthodes d'analyses de données. La forme générale d'un tel modèle est la suivante : Propriété/ Activité = f (D1, D2,… Dn …) tell que D1, D2, …Dn sont des

descripteurs des structures moléculaires.

L'objectif d'une telle méthode est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour la propriété /activité mesurée.

II.1.5 Analyse de données

Un nombre relativement important de caractéristiques ou de descripteurs moléculaires est calculé pour le codage, qui peut cependant manquer de pertinence sur l'interprétation structurale. Il existe donc un problème de choix de variable, qui peut se résoudre par des méthodes d'apprentissage, appliquées comme étape de post-traitement ou de prétraitement. Parmi ces méthodes, les machines à vecteurs de support, les décisions, ou les réseaux de neurones peuvent être utilisées pour induire un modèle d'apprentissage prédictif, **[48]**.

La première étape dans la modélisation par **QSAR** est la représentation des structures moléculaires par des nombres nommés des descripteurs moléculaires. Elles sont informatisées en employant le quantum-produit chimique, approches information-théorétiques, graphique théorétiques, ou géométriques. La théorie de graphique de produits chimiques est en grande partie appliquée à la caractérisation des structures chimiques aussi bien qu'au structure-propriété et corrélations de structure-activité au moyen de prétendus index topologiques (TIs), **[48]**.

II.1.6 Domaine d'applicabilité:

Comme les modèles QSAR sont utilisés pour la prise de décisions relatives aux augmentations de gestion des produits chimiques, la fiabilité des prévisions du modèle une préoccupation croissante.

Un modèle QSAR/QSPR ne peut pas être considéré comme un modèle universel, qu'il est développé sur un nombre limité de composés qui ne couvrent pas tout l'espace chimique. Par conséquent l'activité/propriété prédite d'un composé, chimiquement dissimilaire au jeu d'apprentissage, ne pourra pas être considérée fiable .Le domaine d'applicabilité (DA) permet de définir la zone dans laquelle un composé pourra être prédit avec confiance. Le DA correspond donc à la région de l'espace chimique incluant les composés du jeu d'apprentissage et les composés similaires, proches dans ce même espace [49].

Ils existent plusieurs méthodes pour la détermination de domaine d'applicabilité modèle QSPR/QSAR parmi ces méthodes on trouve la méthode de« leverage ».

Méthode de « leverage » : cette méthode est basée sur la variation des résiduels standardisés de la variable dépendante avec « leverage » (la distance entre les valeurs des descripteurs et leurs moyennes). Si un composé a un résiduel et un leverage qui dépasse le

seuil h*=3p/n (ou p est le nombre de descripteurs plus 1 et n le nombre d'observations), ce composé est considéré en dehors du domaine d'applicabilité du modèle élaboré.

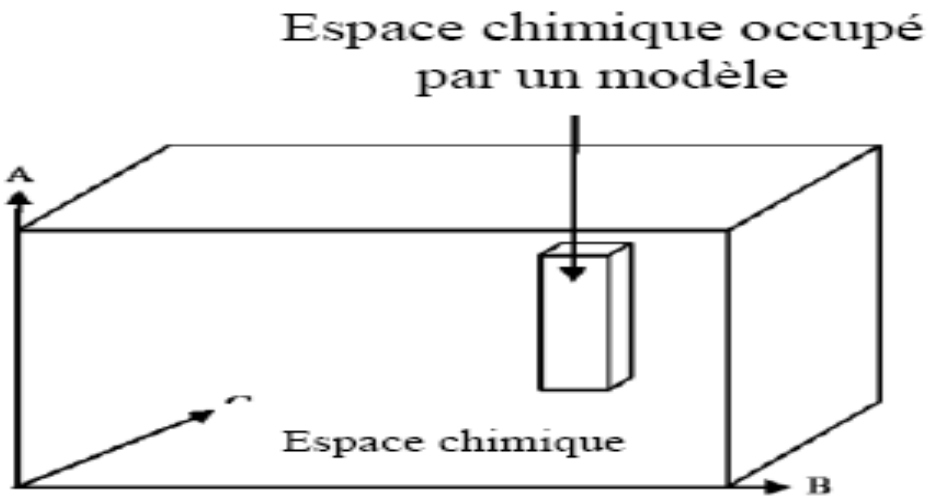


Figure II.2 : représentation schématique du domaine d'applicabilité d'un QSPR/ QSPR N.N. [49]

II.1.7 Applications du QSAR

II.1.7.1 En chimie

Une des premières applications de **QSAR** concernent la prédiction des points d'ébullition. Il est bien connu par exemple que pour une famille de composés chimiques, particulièrement en chimie organique, il existe une corrélation forte entre la structure et les propriétés observées. On peut citer comme exemple simple la relation entre le nombre de carbones dans les alcanes et leur point d'ébullition. Il existe une tendance nette à l'augmentation de la température d'ébullition avec le nombre d'atomes de carbone, ce qui sert de moyen prédictif pour les points d'ébullition des alcanes les plus lourds. Les méthodes de Hammett, de Taft et prédiction de pk_a sont des applications particulièrement intéressantes **, [48].**

II.1.7.2 En biologie

L'activité biologique des molécules est mesurée habituellement au moyen d'essais afin d'établir le niveau d'inhibition d'une transduction de signal ou d'une voie métabolique particulière. Les produits chimiques peuvent être biologiquement actifs par mesure de leur toxicité. La recherche de médicament implique parfois l'utilisation de **QSAR** afin d'identifier les structures chimiques pouvant présenter de bons effets inhibiteurs sur des spécifique et

possèdent une faible toxicité (activité non-spécifique). Le coefficient de partition log *P* qui fait partie des intérêts spécifiques de la prédiction est une mesure importante pour l'identification de la « similarité médicamenteuse » selon la règle des cinq de LIPINSKI **, [48].**

Alors que de nombreuses analyses **QSAR** traitent des interactions d'une famille de molécules avec une enzyme ou un site récepteur, la QSAR peut aussi être utilisée pour étudier les interactions entre les domaines structuraux des protéines. Les interactions entre protéines peuvent être quantitativement analysées pour des variations structurales résultant d'une mutagenèse. La réduction du risque de paradoxe RAS fait partie de l'apprentissage automatique, et particulièrement la prise en compte du fait que seul un nombre fini de données est disponible. En général, tous les problèmes **QSAR** peuvent être partagés entre une partie codage et une partie apprentissage **, [48].**

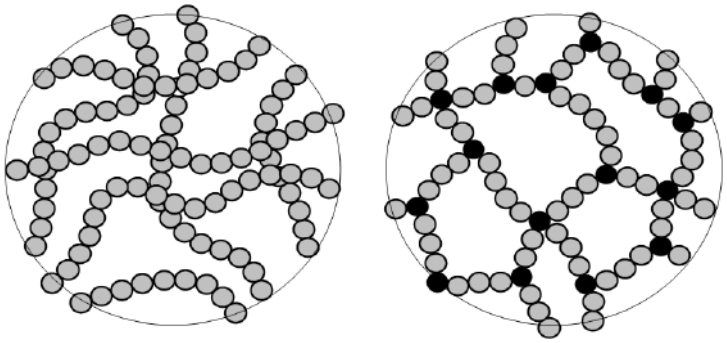


Figure II.3. Relation structure-propriétés : chaînes linéaires (cas des polymères thermoplastiques, schéma de gauche) et réseau de molécules (thermodurcissables, à droite), **[48]**.

Les descripteurs sont des quantités numériques basées sur divers invariants ou caractéristiques moléculaire graphiques, leur formulation étant basée sur la caractérisation de la structure chimique par la théorie de graphique, **[48]**.

Les descripteurs basés sur les propriétés pharmacophores mettent en relation les propriétés physicochimiques des atomes avec la topologie de la molécule. Ces propriétés pharmacophoriques sont essentiellement les atomes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, les charges, les centres hydrophobes et les cycles aromatiques. La distance topologique entre deux éléments du pharmacophore donne une empreinte pharmacophorique qui pourra être utilisée pour la recherche de molécules de topologie similaire, **[48]**.

D'autres descripteurs de type QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) sont

des modèles prédictifs qui ont pour objectif d'estimer la capacité d'une molécule à devenir un médicament suffisamment stable dans l'organisme pour être actif et concernent par exemple la lipophilie d'une molécule, **[49].**

II.1.8 Méthodes utilisées pour le développement de modèles QSAR/QSPR

II. 1.8.1 Méthodes de régression linéaire et multilinéaire

II.1.8.1.1 Aperçu général

L'établissement de modèles QSAR/QSPR peut être réalisé à l'aide des cinq principes qui sont :

a) Un nombre maximal de données expérimentales (le plus grand nombre de références) doivent être caractérisées par des valeurs de descripteurs originaux complémentaires.

b) Les valeurs des descripteurs doivent être obtenues de la même source et, de préférence, mesurées selon le même protocole expérimental ou calculées en utilisant le même logiciel.

c) Le nombre de descripteurs dans les modèles de régression multiples doit être minimisé, sans perte d'information, ce que mettent en évidence les critères statistiques (valeurs tests t et F…).

d) Dans les modèles RLM, les descripteurs utilisés doivent être orthogonaux.

e) Pourvu que les autres critères soient similaires, la nature physique ou chimique du descripteur sélectionné doit être la plus proche de la propriété ou du phénomène étudié En réalité, il est difficile de se conformer pratiquement aux 5 principes énoncés. Cependant, la négligence de plusieurs d'entre eux peut conduire à des équations inutiles sans pouvoir prédictif sinon très limité.

II. 1.8.1.2 Evaluation préliminaire des données

Avant d'entamer le développement effectif des équations de régression QSAR et QSPR, il est hautement recommandé d'examiner la qualité statistique des données de départ, à la fois les données à corréler (variable dépendante) et les descripteurs utilisés dans la corrélation (variables indépendantes).

On distingue habituellement dans un tel prétraitement des données des analyses [50]

Dans l'analyse univariée, il est recommandé de vérifier la conformité des données à la distribution normale. Une précaution particulière doit être prise lors de la procédure de

régression subséquente si les valeurs de la propriété étudiée, ou d'un descripteur, ne suivent pas la loi de Laplace-Gauss.

Pour un ensemble de descripteurs différents, il est nécessaire d'effectuer une analyse des données bivariées, c'est-à-dire de calculer le coefficient de corrélation linéaire R entre chacune des paires de l'ensemble des descripteurs. Si R est statistiquement significatif (R>0,95), ces deux descripteurs ne peuvent être utilisés simultanément lors de l'analyse par RLM.

II.1.8.1.3 Régression linéaire multiple

Un modèle de régression linéaire multiple entre une variable expliquée Y et p explicatives X_1,……, X_p, s'écrit pour tout i=1,……, n : ou les y_i, x_{i1}, x_{i2},…, x_{ip} sont des données respectivement relatives aux variables Y, X_1, X_p.

Les estimateurs sont calculés en utilisant la méthode des moindres carrés ordinaires.

Les variables aléatoires représentent les termes d'erreur non observables du modèle. On peut estimer ces erreurs par les résidus ordinaires et la différence entre les valeurs yi et les valeurs estimées y (de Laplace-Gauss).

II .2 les réseaux de neurones artificiels

II.2.1 Introduction

Un réseau de neurones artificiel (RNA) est un processeur massivement distribué en parallèle, composé d'unités de traitement simples, qui a une propension naturelle pour stocker la connaissance empirique et de la rendre disponible à l'usage. Il ressemble au cerveau humain sur deux aspects:

- La connaissance est acquise par le réseau de son environnement à travers un processus d'apprentissage.
- Les forces de liaison inter neuronale, connues sous le nom de poids synaptiques, sont employées pour stocker la connaissance acquise.

II.2. 2 Notions fondamentales sur les réseaux de neurones artificiels

II.2.2.1 Analogie entre neurone biologique et neurone artificiel

L'idée de réseaux neuraux artificiels a été inspirée de la manière par laquelle les neurones biologiques traitent les informations. Ce concept est utilisé pour mettre en œuvre des logiciels de simulations des processus massivement parallèles qui impliquent des éléments de traitement connectés dans une architecture de réseau. L'apprentissage dans le cerveau humain

se fait à travers un réseau des neurones qui sont connectés par l'axone, les synapses et des dendrites (figure II. 3). [51]

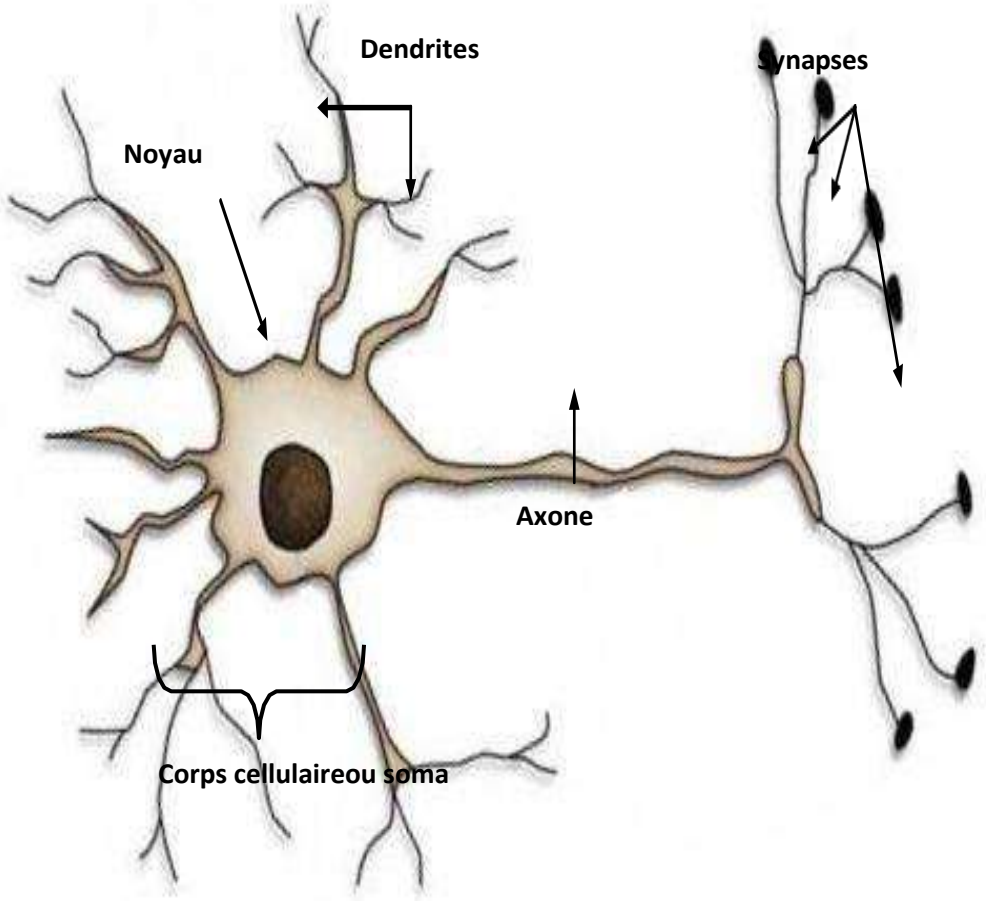


Figure II.4: Schéma d'un neurone biologique (Si-Moussa, 2010

Le neurone biologique est donc une cellule composée d'un corps cellulaire et d'un noyau. Le corps cellulaire se ramifie pour former ce que l'on nomme les dendrites. C'est par les dendrites que l'information est acheminée de l'extérieur vers le soma, corps du neurone. L'information traitée par le neurone chemine ensuite le long de l'axone (unique) pour être transmise aux autres neurones. La jonction entre deux neurones est appelée la synapse. Une résistance de synaptique variable affecte le flux d'informations entre deux neurones biologiques. Les dendrites, recueillent, via les synapses, les signaux électrochimiques ou les potentiels d'action venant d'autres cellules ou l'extérieur et les achemine vers le corps cellulaire ou le soma. Le soma, en outre son rôle concernant le métabolisme de la cellule, collecte et concentre les informations et en fait une sommation dite "spatiotemporelle".

Si le potentiel somatique dépasse un certain seuil, il y a émission d'un potentiel d'action, qui correspond à une oscillation électrique très brève. L'axone est un prolongement cellulaire chargé de faire passer l'information nerveuse à d'autres cellules à travers les synapses grâce à son arborisation terminale. Les synapses se trouvent au point de contact entre neurones, elles convertissent les impulsions nerveuses en signaux chimiques c'est-à-dire en molécules de neurotransmetteur.

En effet, l'arrivée d'un potentiel d'action à l'extrémité d'un axone entraîne le passage d'une quantité de neurotransmetteurs dans l'intervalle synaptique. Ils permettent alors un passage pondéré de l'influx nerveux. Le nombre de synapses par neurone varie considéra blement de plusieurs centaines à une dizaine de milliers.

Le neurone artificiel (figure II.5) reçoit les entrées qui sont analogues aux impulsions électrochimiques que les dendrites de neurones biologiques reçoivent d'autres neurones. Il est donc un opérateur mathématique très simple qui traduit la représentation mathématique d'un neurone biologique. Il possède des entrées qui peuvent être les sorties d'autres neurones, ou des entrées de signaux extérieurs, et une sortie. La valeur de la sortie résulte du calcul de la somme des entrées, pondérées par des coefficients (dits poids synaptiques) et du calcul d'une fonction non linéaire bornée de cette somme pondérée. Cette fonction (dite fonction d'activation) est le plus souvent une fonction sigmoïde, mais peut également être une gaussienne, un échelon. [51]

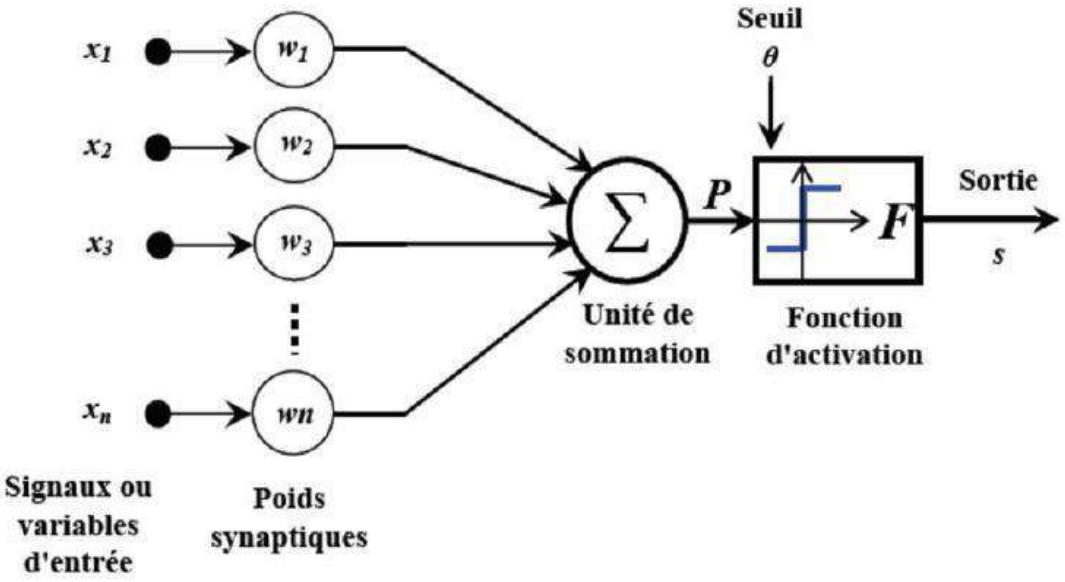


Figure II.5: Schéma d'un neurone artificiel [51]

La figure suivante fait le parallélisme entre le neurone formel ou artificiel et le neurone biologique. On remarque dans cette description schématique, que chaque composant ou constituant du neurone formel trouve son inspiration biologique.

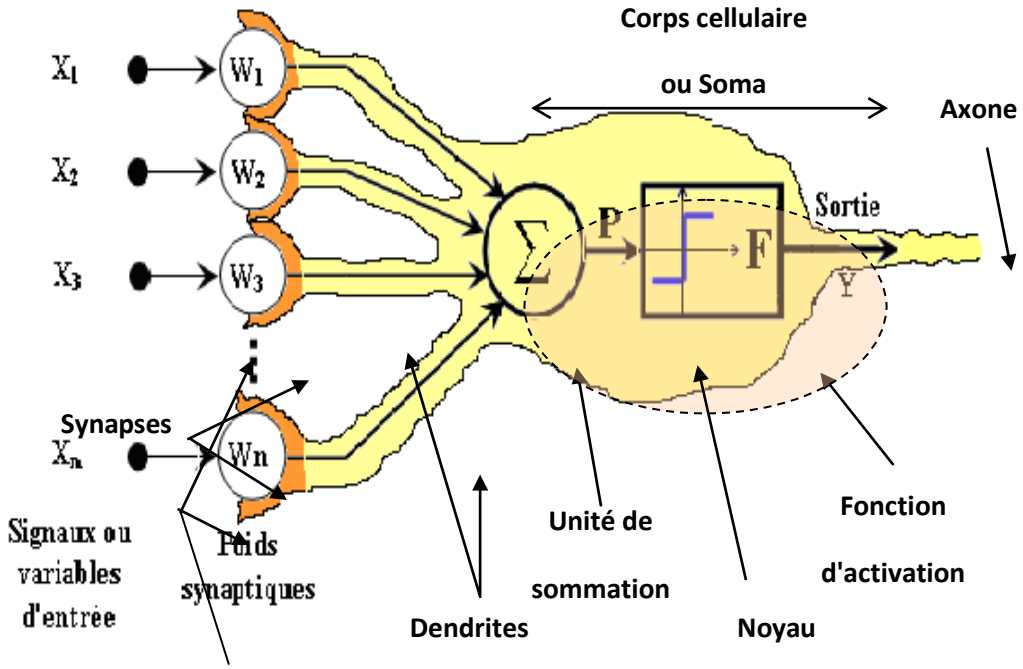


Figure II.6 : Comparaison entre un neurone biologique et un neurone formel [51]

II.2.3 Architecture et connexionnisme des réseaux de neurones

C'est-à-dire de la composition des fonctions non linéaires réalisées par chacun des neurones, Les connexions entre les neurones qui composent le réseau décrivent la «topologie» du modèle, Selon le mode de connexion des neurones, On distingue les réseaux suivants :

II.2.3.1 Réseau de neurones non bouclés

Un réseau de neurones non bouclé est donc représenté graphiquement par un ensemble de neurones connectés entre eux, l'information circulant des entrées vers les sorties sans retour en arrière.

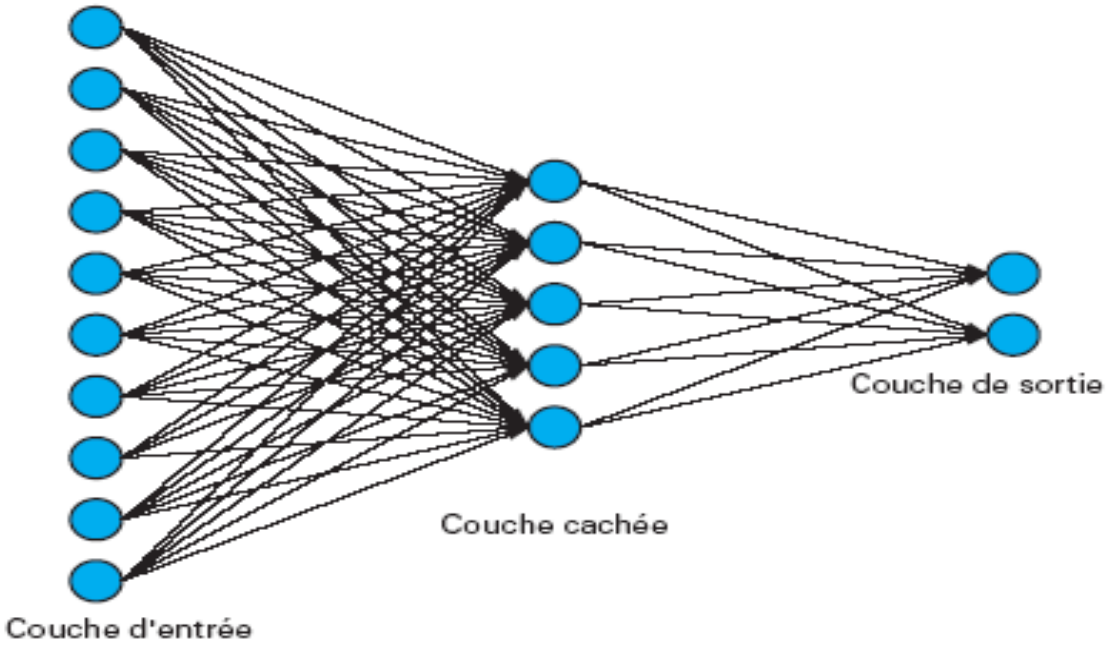


Figure II.7 : Schéma Réseau multicouche non bouclé classique.[52]

II.2.3.2 Réseaux de neurons bouclés

Un réseau de neurone et dit bouclé ou récurrent lorsque des sorties de neurones d'une couche sont connectées aux entrées d'une couche d'indice inférieur**.** Autrement dit, lorsqu'on se déplace dans le réseau en suivant le sens des connexions, il est possible de trouver au moins un chemin qui revient à son point de départ. La sortie d'un neurone du réseau peut donc être fonction d'elle-même ; cela n'est évidemment concevable que si la notion de temps est explicitement prise en considération. Raison pour la quelle ce type de réseaux sont appelés dynamique.

Ainsi, à chaque connexion d'un réseau de neurones bouclé est attaché, outre un poids

comme pour les réseaux non bouclé, un retard, multiple entier de l'unité de temps choisie [52] Une grandeur, à un instant donné, ne pouvant pas être fonction de sa propre valeur au même instant, tout cycle du graphe du réseau doit avoir un retard non nul.

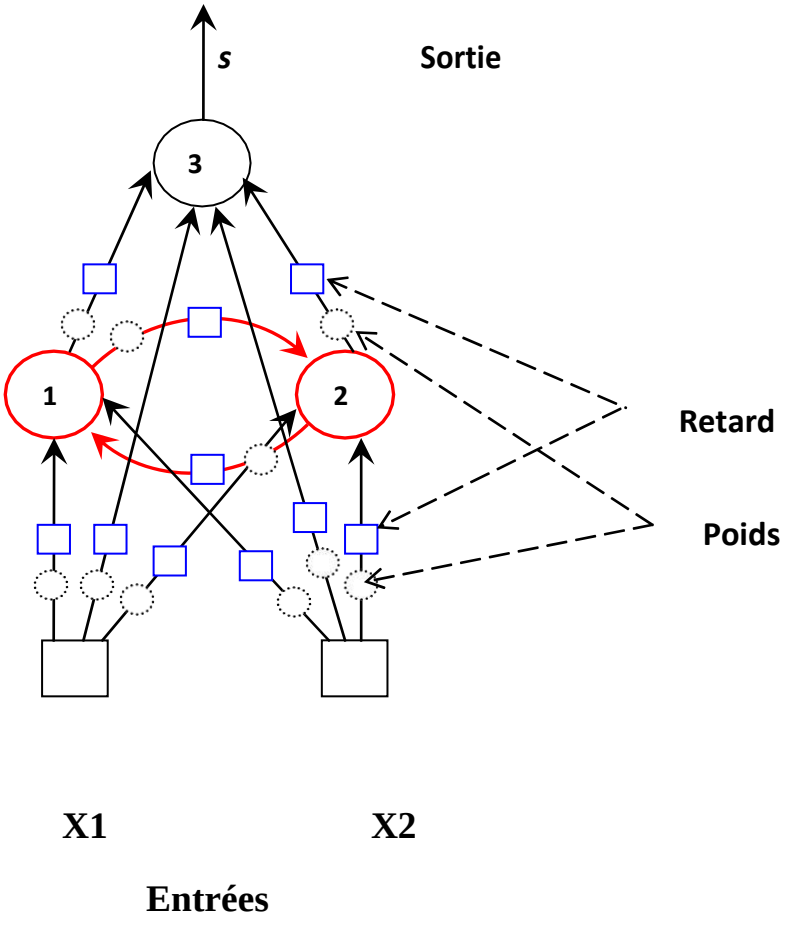


Figure II.8 : Un réseau de neurone bouclé à deux entrées contenant une boucle ente les neurones (1) et (2).[52].

II.2.4 Notions fondamentales sur les réseaux de neurones artificiels

Les réseaux de neurones formels étaient, à l'origine, une tentative de modélisation mathématique des systèmes nerveux, initiée dès 1943 par McCulloch et Pitts. Un ***neurone formel*** est une fonction non linéaire paramétrée, à valeurs bornées, de variables réelles. Le plus souvent, les neurones formels réalisent une combinaison linéaire des entrées reçues, puis appliquent à cette valeur une « fonction d'activation» *f*, généralement non linéaire. La valeur obtenue *y* est la sortie du neurone. Un neurone formel est ainsi représenté sur la Figure II .8.

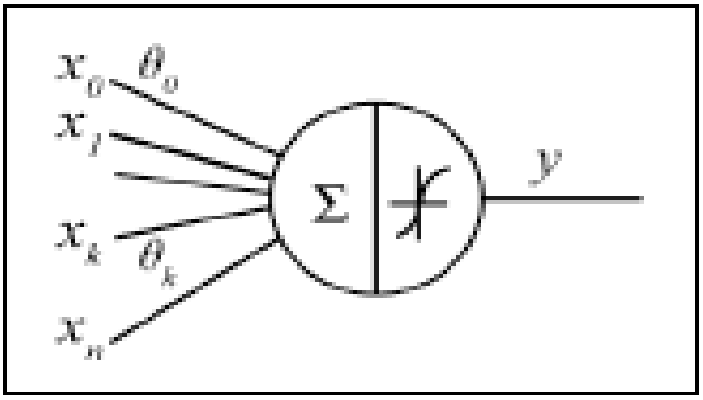


Figure II.9 : représentation d'un neurone formel (Dreyfus G. et al. 2002).

- un réseau de neurones non bouclé, organisé en couches (multicouche comporte N_e variables, une couche de N_c neurones cachés, et N_s neurones de sortie).

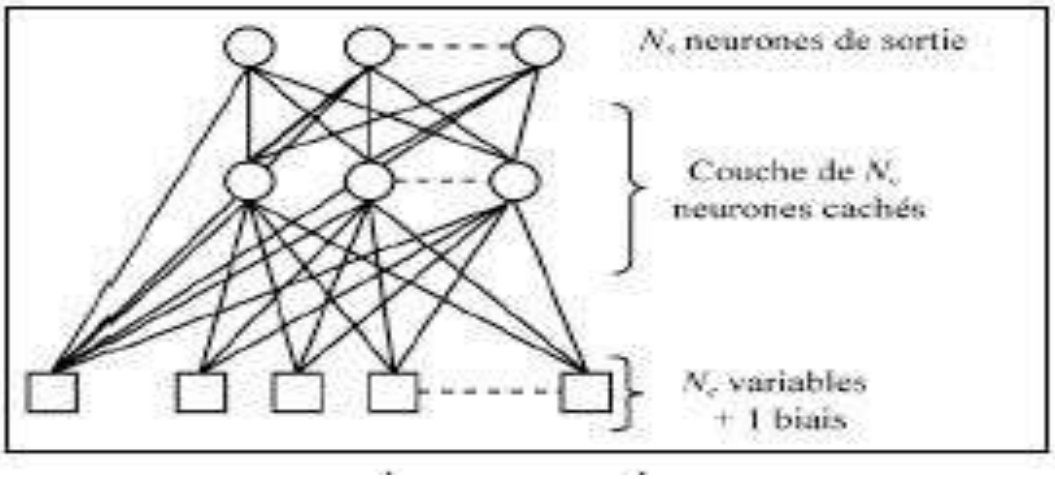


Figure II.10 : Représentation d'un réseau de neurones [52]

II.2.5 Propriétés des réseaux de neurones

Les réseaux de neurones ont pour but de modéliser des processus, à partir d'exemples de couples entrées / sorties. Ils ont la propriété d'***approximation universelle*** un réseau de neurones comportant un nombre fini de neurones cachés, de même fonction d'activation, et un neurone de sortie linéaire, est capable d'approcher uniformément, avec une précision arbitraire, toute fonction bornée suffisamment régulière, sur un domaine fini de l'espace de ses variables. De plus, il s'agit d'***approximateurs parcimonieux*** : une approximation par un

réseau de neurones nécessite en général moins de paramètres que les approximateurs usuels linéairement avec le nombre de variables pour un réseau de neurones, alors qu'il croît exponentiellement pour un modèle linéaire par rapport aux paramètres. Cette propriété est très importante, car les réseaux de neurones demandent de ce fait moins d'exemples que d'autres approximateurs pour l'apprentissage.

II.2.6 Procédure de modélisation neuronale

Le modèle boite noire constitue la forme la plus primitive de modèle mathématique : il est réalisé uniquement à partir de données expérimentales ou d'observations ; il peut avoir une valeur prédictive, dans un certain domaine de validité, mais il n'a aucune valeur explicative [52]

A l'opposé, un modèle de connaissance, que l'on pourrait qualifier de boite blanche, est issu de l'analyse des phénomènes physiques, chimiques, biologiques, etc., dont résulte la grandeur que l'on chercher à modéliser. Ces phénomènes sont mis en équation à l'aide des connaissances théoriques disponibles au moment de l'élaboration du modèle. La démarche scientifique s'efforce, dans la mesure du possible, de construire des modèles de connaissance : l'élaboration d'un modèle de connaissance nécessite l'existence d'une théorie, alors qu'un modèle boite noire requiert seulement la disponibilité de mesures.

Entre la boite noire et le modèle de connaissance se situe le modèle semi- empirique, ou modèle boite grise, qui contient à la fois des équations résultant d'une théorie, et des équations purement empiriques, résultant d'une modélisation de type boite noire [52]

Les réseaux de neurones constituent le plus souvent des modèles boite noire, néanmoins dans certaines conditions, ils peuvent être utilisés avec profit dans le cadre de modèles boite grises.

Un modèle statique est régi exclusivement par des équations algébriques ; un modèle dynamique, en revanche, obéit à des équations différentielles et à des équations algébriques[52]. Nous examinerons en bref, exclusivement, dans ce qui suit la conception d'un modèle statique type boite noire, réalisé à l'aide de réseaux de neurones bouclés (MLP) du fait qu'il a un lien direct avec le thème de ce travail.

L'objectif de la modélisation boite noire est de trouver, à partir des données ou des mesures disponibles, une relation déterministe, si elle existe, entre les variables d'entrées du modèle x et la grandeur à modéliser y.

La procédure de développement d'un réseau de neurone qui répond à modélisation statique peut se résumer aux points suivants:

1. Sélection des données
2. Collecte des données
3. Séparation des bases de données,
4. Normalisation des données,
5. Choix du type de réseau de neurones,
6. Choix du nombre de neurones dans la couche cachée
7. Choix de la fonction de transfert
8. Estimation des paramètres ou apprentissage,
9. Validation et généralisation.

II.2.6.1 Sélection des données

Lorsqu'on conçoit un modèle à partir de mesures, il est indispensable que l'ensemble des variables d'entrée soit aussi réduit que possible ; en effet, à chaque entrée du modèle correspond un nombre de paramètres égal au nombre de neurones cachés. Il est donc nécessaire

- que la représentation des entrées soit aussi compacte que possible.
- que la représentation des entrées contienne tous les facteurs pertinents par rapport à la grandeur à modéliser, mais seulement ceux-ci. En effet, la présence de variables qui ont, sur la grandeur à modéliser, moins d'influence que les perturbations ou le bruit, entraîne celle de paramètres superflus et introduit des variations non significatives sur les variables d'entrées, qui constituent autant de sources d'erreur pour le modèle [52]

Avant la conception d'un modèle neuronale, il convient donc de choisir une des variables d'entrée selon une sélection revêt deux aspects:

- Réduction de la dimension de l'espace de représentation des variables du modèle.
- Elimination des entrées qui n'ont qu'une faible influence sur la sortie.
-

II.2.6.2 Collecte des données

Une fois les entrées pertinentes du modèle sont biens connues, l'objectif de cette étape

est de les recueillir, à la fois pour développer (l'apprentissage) le réseau de neurones et pour le tester. La base de donnée reconstituée doit être représentative des données susceptibles d'intervenir en phase d'utilisation du système neuronal.

II.2.6.3 Séparation des bases de données

Afin de développer un modèle neuronal, il est nécessaire de disposer d'au moins deux bases de données : une base pour effectuer l'apprentissage et une autre pour valider le réseau obtenu et déterminer ses performances. On peut utiliser une troisième base de données, si elle est disponible, pour tester le réseau. Il n'y a pas de règle précise pour déterminer le partage de manière quantitative des données. Il résulte souvent d'un compromis tenant compte du nombre de données dont on dispose, l'essentiel, est que la base de données consacrées à l'apprentissage doit être la plus importante. Il est important de souligner que les sous-ensembles formés à partir de la base de données de départ devront être représentatifs de celle-ci.

II.2.6.4 Normalisation des données

Avant tout apprentissage, il est indispensable de normaliser et de centrer toutes les variables d'entrée. En effet, si des entrées ont des grandeurs très différentes, celles qui sont petites n'ont pas d'influence sur l'apprentissage. Il existe plusieurs approches de normalisation des données dont le choix dépend de la nature des données et de la fonction à approximer.

II.2.6.5 Choix de type du réseau de neurones

Comme il s'agit d'une modélisation statique type boite noire pour approcher une fonction bornée et continue, la meilleure approche neuronale envisageable est celle des MLP à une seule couche cachée.

II.2.6.6 Choix du nombre de neurones dans la couche cachée

Il n'existe pas de règle permettant de prévoir à l'avance le nombre de neurones dans la couche cachée. On pourrait penser qu'en plaçant un grand nombre de neurones dans la couche cachée, on obtiendrait systématiquement de meilleurs résultats. Mais il convient de prendre garde d'une part au temps de calcul (plus le nombre de neurones placés dans la couche cachée est important, plus le temps de calcul est long), d'autre part au risque de sur apprentissage (diminue la capacité de généralisation du réseau) ou de sous apprentissage lorsque leur nombre est insuffisant.

D'autre part, nous savons que le nombre des paramètres croit linéairement avec le

nombre des variables d'entrées du modèle (parcimonie). Il va falloir donc trouver un compromis ente la parcimonie et le sur ou le sous apprentissage.

II.2.6.7 Choix de la fonction de transfert

La fonction de transfert neuronale, que l'on appelle aussi fonction d'activation, est la fonction mathématique appliquée à la sortie de chaque neurone. Là encore, il n'existe pas de méthode permettant de prévoir a priori quelle sera la fonction qui donnera les meilleurs résultats. Mais pour les MLP, il faut des fonctions de type sigmoïde pour les neurones de la couche cachée et généralement une fonction linéaire pour le neurone de la couche de sortie.

II.2.6.8 Estimation des paramètres ou apprentissage

Le critère d'arrêt de l'apprentissage est souvent calculé à partir d'une fonction de coût, caractérisant l'écart entre les valeurs de sortie obtenues et les valeurs désirées. Ce qui permet un arrêt adéquat de l'apprentissage pour obtenir de bonnes performances de généralisation.

L'obtention des paramètres architecturaux optimaux se fera par comparaison des performances obtenues pour différentes architectures de réseaux de neurones.

II.2.6.9 Validation et généralisation

La validation consiste à tester le réseau après ou au cours de l'apprentissage avec des teste permettront au modèle d'éviter les situations de sous ou de sur apprentissage. En revanche la généralisation s'effectue avec des données tout à fait nouvelles et différentes de la base de données de départ. Elle permet de savoir si le réseau a développé une capacité de généralisation assez performante.

II.3 Les modèles du coefficient d'activité

II.3.1 Coefficient d'activité

Lorsque pour le calcul des propriétés d'un mélange réel l'état standard de chaque corps i est pris comme étant le corps i pur à la mêmes pression P, température T et dans la même phase (gaz, liquide ou solide) que le mélange réel, les potentiels chimiques réel μ_i (fugacité f_i) et du corps pur μ_i^* (fugacité f_i^*) sont liés par la relation [53]

$$:\mu_i - \mu_i^* = RTLn\left(\frac{f_i}{f_i^*}\right) = \text{RTLn } a_i \qquad \text{II.1}$$

Par définition, le potentiel chimique μ_i^{id}du corps i dans une solution idéale et le potentiel chimiqueμ_i^* du corps i pur, tous les deux définis à la même pression P et température T, et pour la même phase, sont liés par la relation

$$\mu_i^{id} = \mu_i^* + RTLn\, z_i \qquad \text{II.2}$$

Avec z_i la fraction molaire du corps i dans le mélange idéal.

On peut alors écrire, en considérant une solution idéale à la même pression, température et composition, et dans la même phase (gaz, liquide ou solide) que le mélange réel :

$$\mu_i - \mu_i^{id} = RTLn\left(\frac{f_i}{f_i^{id}}\right) = \text{RTLn}\left(\frac{a_i}{z_i}\right) \qquad \text{II.3}$$

Avec $f_i^{id} = z_i f_i^*$ la fugacité en solution idéale.

Le rapport entre la fugacité réelle et la fugacité en solution idéale est appelé coefficient d'activité, il est noté γ_i : Coefficient d'activité :

$$\gamma_i = \frac{f_i}{f_i^{id}} = \frac{f_i}{z_i f_i^*} = \frac{a_i}{z_i} \qquad \text{II.4}$$

Le coefficient d'activité est adimensionnel rapport sans unité, il exprime l'écart entre le potentiel chimique μ_i d'un corps dans un mélange réel et le potentiel chimique μ_i^{id} de ce corps dans la solution idéale a la même pression P, température T et composition (fractions molaires z_i) dans la même phase (gaz, liquide ou solide) :

$$\mu_i - \mu_i^{id} = RTLn\gamma_i \qquad \text{II.5}$$

Le coefficient d'activité exprime également l'écart entre le potentiel chimique μ_i d'un corps dans un mélange réel et le potentiel chimique μ_i^* de ce corps pur dans la même phase, à la même pression et température : μ_i

$$-\mu_i^* = RTLn\,(z_i\gamma_i\,) \qquad \text{II.6}$$

Par définition, le coefficient d'activité d'un corps dans une solution idéale est donc égal à 1 : Dans une solution idéale :

$\gamma_i^{id} = 1$ et $a_i^{id} = z_i$

Pour un corps pur :

$\gamma_i^* = 1$ et $a_i^* = 1$

La solution idéale correspond au cas idéal dans lequel les molécules du mélange s'attirent ou se repoussent entre elles, toutes espèces confondues, de la même façon que les molécules de chacun des constituants considéré pur s'attirent ou se repoussent entre elles.

Lorsque les molécules d'un mélange réel s'attirent plus entre elles que dans la solution idéale, les activités de tous les composants sont inférieures aux fractions molaires : dans ce cas $\gamma_i < 1$ et $a_i^* < z_i$.

Inversement, lorsque les molécules d'un mélange réel se repoussent plus entre elles que dans la solution idéale, les activités de tous les composants sont supérieures aux fractions

molaires : dans ce cas $\gamma_i > 1$ et $a_i^* > \mathrm{z}_i$.[53]

II.3.1 Aperçu sur les modèles du coefficient d'activité :

Les modèles de coefficient d'activité (γ) sont des modèles basés sur le calcul des grandeurs d'excès (notamment le potentiel chimique). La force de ce type de modèles est de prendre en compte les interactions variées (unlike interactions) et de différentes "forces" entre les molécules (liaisons hydrogène, dipôle-dipôle, Van der Waals, ioniques...). Cependant, en conséquence, ces modèles ne prennent en compte que les phases denses, où les interactions sont les plus fortes.

Il est important de préciser que ce type de méthodes suppose la connaissance des données thermodynamiques des corps purs pour chaque composé (par exemple les enthalpies/entropies de changement d'état), au contraire de l'utilisation des équations d'état.[55]

Ensuite, les modèles de coefficient d'activité séparent généralement en deux contributions les causes de non-idéalité :

–la contribution enthalpique (ou résiduelle),

–la contribution entropique (ou combinatoire).

Enfin, il existe deux grandes catégories de modèles : les modèles semi-prédictifs (nécessitent des paramètres ajustables) et les modèles prédictifs (pas besoin de ce type de paramètres, ou pas sous cette forme contraignante), voire aussi tableau II.1, et paragraphes suivants.

TableauII.1:Modèles à coefficient d'activités.

semi-prédictifs	**Prédictifs**
Van Laar	contribution de groupe :
Margules	UNIFAC
Wilson	UNIFAC (modifié)
Hildebrand	Scatchard Hildebrand
Polynomial γ	Flory-Huggins
NRTL	ModèlesCOSMO :
NRTL	COSMO-RS
NRTL-SAC	ADF-COSMO
UNIQUAC	COSMO-SAC

II.3.2 Les modèles semi-prédictifs

Les modèles semi-prédictifs sont des modèles nécessitant des données expérimentales. Généralement, des paramètres d'interaction sont établis à partir de celles- ci, et permettent l'usage de la méthode de manière plus large (à toutes les températures désirées).

Il existe plusieurs types de modèles semi-prédictifs, avec des approches plus ou moins complexes. Parmi les modèles les plus simples, on retrouvera les équations :

–de Van Laar,

–de Margules,

Ensuite, on trouve des modèles plus complexes basés sur le concept de composition locale, comme les modèles :

–de Wilson,

–NRTL (et variantes),

–UNIQUAC.

II.3.3 Les modèles prédictifs

En Chimie ou en Génie des Procédés, il est souvent nécessaire d'obtenir des informations sur les coefficients d'activité des solutions pour lesquelles peu, voire pas, de données sont disponibles. Afin de permettre des estimations qui s'affranchissent au maximum de données expérimentales, des modèles dits prédictifs ont été mis au point. Les plus connus d'entre eux sont certainement les modèles de contribution de groupes comme UNIFAC et ses dérivés. Les modèles COSMO, basés sur des calculs de chimie quantique ont été récemment développés et se montrent généralement intéressants en liquide-liquide et liquide-vapeur. On s'intéressera dans cette partie principalement aux modèles UNIFAC, UNIFAC modifié (Dortmund) et COSMO-SAC, une déclinaison des modèles de type COSMO.[56]

II.3.3.1 Les modèles COSMO

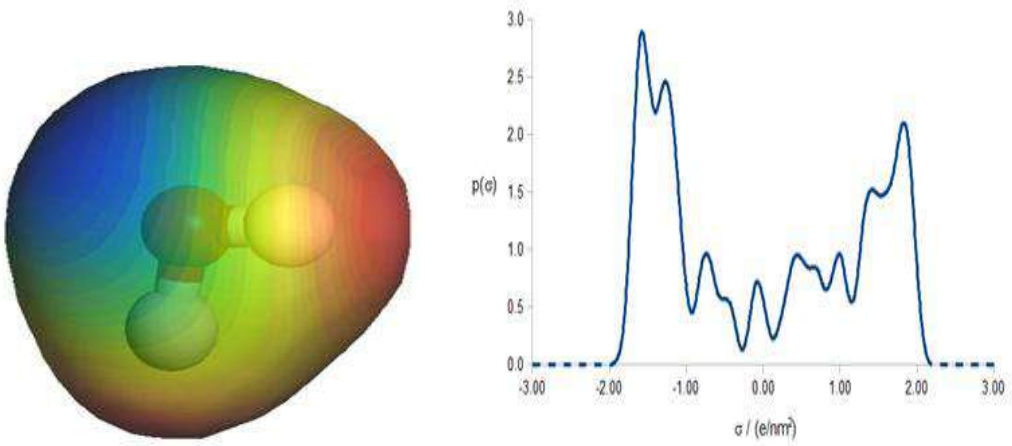
Développés assez récemment, les modèles COSMO, COnductor-like Screening MOdel, sont une alternative intéressante aux modèles de contribution de groupes. Il y a plusieurs variantes de ce type de modèles, comme COSMO-RS, ADF-COSMO ou encore COSMO-SAC.

La première version est COSMO-RS, conçue initialement pour la prédiction de pressions de vapeur saturante ou de LogP. Cette méthode a par la suite été reprise par [29] pour apporter quelques modifications dans le schéma de principe (COSMO-SAC), ce qui nous intéresse

dans notre travail COSMO-RS.

II.3.3.2 *COSMO-RS*

COSMO-RS est un modèle entièrement prédictif pour les propriétés thermodynamiques des fluides et des solutions qui combine une approche de thermodynamique statistique et une approche de chimie quantique. Dans le modèle COSMO, une molécule X est considérée initialement dans un état idéal électrostatiquement. À la surface de cette molécule, à l'interface avec le conducteur, se trouve une densité de charge de polarisation σ. Afin de déterminer cette densité autour de la molécule, des calculs de chimie quantique sont exécutés. Cela établit la structure électronique de la molécule (répartition des électrons), en prenant en compte les atomes qui la constituent et sa forme géométrique. Dans les méthodes de type COSMO. [57]



(a) Molécule d'eau (b) Profil σ

Figure II.11:Molécule d'eau dans les modèles de type COSMO.[57]

Cette première étape est obligatoire. Elle doit être reproduite pour chaque molécule étudiée, ou être déjà connue (résultats disponibles dans une base de données par exemple). Les résultats ainsi obtenus prennent la forme d'une distribution de charges ("cartographie" de la densité surfacique de charge électronique), que l'on appelle σ − profile (voir exemple figureII.11(b)). Dans COSMO-RS, l'écart énergétique entre la position de la molécule dans un conducteur parfait et un solvant réel est exprimé. Pour ce fait, le modèle prend en compte des interactions "pair-à-pair" entre les surfaces moléculaires qui interagissent. Avant d'exprimer plus précisément, sous forme d'équations, les termes combinatoires et résiduels de cette méthode, il est primordial d'intégrer le principe de densité surfacique de charge et le

découpage des molécules en segments. Dans COSMO-SAC comme dans les autres modèles COSMO, ce qui représente une molécule X est la répartition de charge électronique à sa surface. Cette répartition est obtenue à partir des calculs de chimie quantique qui optimisent la géométrie de la molécule, et établissent la répartition des charges électroniques autour de celle-ci.

Plus en détails, ce que l'on appelle σ − profile, et qui représente une molécule dans ces modèles prend la forme d'une fonction densité de probabilité (p(σ)).

Elle relie la valeur de la densité surfacique de charge σ (en e/Å) à sa probabilité de présence. Dans la pratique, les calculs de chimie quantique conduisent à un inventaire des différentes surfaces Ai trouvées et de leurs densités électronique correspondantes σi. Si on note Atot la surface totale de la molécule, on peut exprimer :

$$Atot = \sum Ai \qquad (II.7)$$

La probabilité de présence de Ai est :

$$p(\sigma) = Ai/Atot \qquad (II.8)$$

La figure II.11(b) illustre une telle distribution.

En d'autres termes, le profil σ d'une molécule comprend les informations chimiques principales nécessaires pour prédire les interactions électrostatiques, de liaison hydrogène et de dispersion de la molécule dans un fluide .Les σ-profiles se sont révélés être un descripteur moléculaire efficace pour établir des modèles QSPR qui sont capables de prédire les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques des LIs

Le modèle COSMO-RS est particulièrement utile pour la modélisation des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide, mais aussi pour la prédiction des pressions de vapeur des composés purs, enthalpies et entropies des fluides.

II.3.3.3 Les calcules *COSMO-RS*

Les calculs COSMO-RS ont été effectués selon une procédure multisitep. Les géométries et les calculs COSMO de solvatation continuum de la densité électronique de chaque cation et de l'anion des ILs ciblés ont été optimisés et les fichiers COSMO ont été obtenus à l'aide du programme TURBOMOLE [34]. Dans ce but, les calculs de la théorie de la fonction de la densité (DFT) ont été effectués avec BPVP 86 fonctionnelle [35] en utilisant la base de la valence à trois zêta potentielles (TZVP) et la résolution de l'identité standard (RI). Après optimisation des géométries, les fichiers COSMO contenant les charges de

criblage idéales sur la surface moléculaire ont été générés et ensuite utilisés pour obtenir les profils σ des cations et des anions des ILs. Les calculs COSMO-RS ont été effectués à l'aide de COSMOthermX (Version C2.1) à l'aide du paramètre

Fichier BP_TZVP_C20_0111 (COSMOlogic GmbH & Co KG, Leverkusen, Allemagne) [58]. Les LIs ont été modélisés sous la forme d'un mélange équimolaire de cations et d'anions où LIs ont été traité comme un mélange équimolaire de cations et d'anions [58].

II.3.3 Les descripteurs moléculaires basés sur profils σ des LIs

La première étape du développement actuel du modèle QSPR consiste à construire des descripteurs moléculaires appropriés à partir des profils σ des cations et des anions des LIs étudiés. Généralement, le profil σ des cations se situe dans la région non polaire (-1.0 <σ <1.0) e / nm^2), et la région donneur de liaison hydrogène (σ <-1.0 e / nm 2). Cependant, pour les anions, les pics de σ sont habituellement dans la région d'accepteur de liaison hydrogène (σ <1,0 e / nm^2) et la région non polaire (-1,0 <σ <1,0) e / nm^2). La position, la largeur et la hauteur des pics varient en fonction de la nature des cations et des anions, de la longueur de chaîne alkyle et de la présence de groupes fonctionnels dans la chaîne alkyle [58].

Les σ-profile de descripteurs (S σ) des deux cations et des deux anions comme exemples typiques utilisés dans cette étude avec les divisions de zone σ-profils sont présentés à la FigureII.12 .

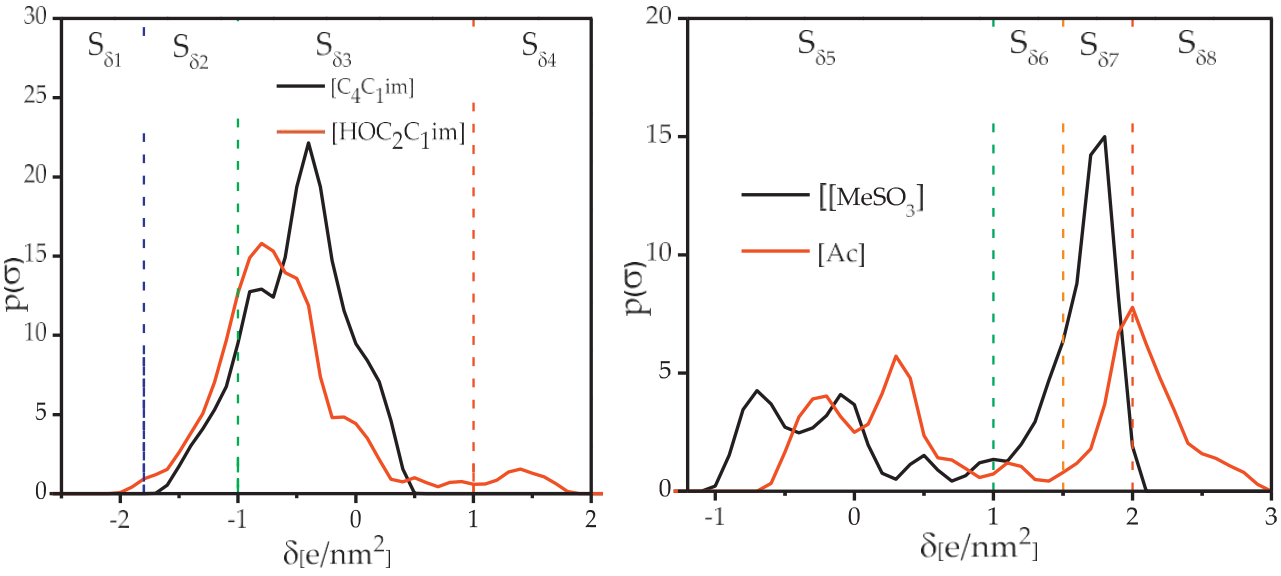


Figure II .12 σ-profile des cations:1-(2-hydroxyéthyl)-3-methylimidazolium ([HOC2C1im]), 1-butyl-3-méthylimidazolium ([C 4 C 1 im]) et des anions : méthane sulphonate([MeSO3]) et acétate([Ac]).[GONFA].[58]

La figure II.12 (a) montre le profil σ du cation 1-butyl-3-méthylimidazolium ([C 4 C 1 im]) s'étend de -1,7 à 0,5 e / nm^2 avec un pic maximal d'environ -0,5 e / nm^2. Cela montre que [C 4 C 1 im] a à la fois le caractère de donneur de liaison hydro-génique en raison de l'hydrogène acide attaché au cation d'imidazolium et du caractère non polaire en raison des chaînes alkyle [40]. Cependant, dans le cas du 1- (2-hydroxyéthyl) -3-méthylimidazolium ([HOC 2 C 1 im]), le profil σ est plus étendu de (-2,1 à 1,9) e / nm^2 et le pic maximal est également déplacé vers la région polaire (-0,9 e / nm^2).

L'introduction de la fonction hydroxyle augmente la capacité du donneur de liaison hydrogène du cation 1- (2-hydroxyéthyl) -3-méthylimidazolium. Par conséquent, pour prendre en considération les effets des groupes fonctionnels, nous avons divisé les profils σ des cations comme le montre la Fig. 1 (a) et le tableau 1. Ainsi, S σ1 représente un fort caractère de donneur de liaison hydrogène des cations, en particulier pour les cations fonctionnalisés; S σ2 représente le comportement faible des donneurs de liaison à l'hydrogène; S σ3 montre le caractère non polar des cations. S σ4 représente le comportement d'accepteur de liaison hydrogène des cations; Principalement pour les cations contenant un groupe fonctionnel avec un caractère accepteur de liaison hydrogène tel qu'un groupe fonctionnel hydroxyle. Les valeurs S σ des cations 1- (2-hydroxyéthyl) -3-méthylimidazolium et 1-butyl-3-méthylimidazolium sont fournies dans le tableau 1. Les valeurs de S σ indiquent que le cation de 1- (2-hydroxyéthyl) -3-méthylimidazolium a à la fois un donneur de liaison à hydrogène fort et un caractère accepteur alors que le 1-butyl-3-méthylimidazolium ne présente pas ce comportement.

Le profil σ des anions méthanesulfonate et acétate s'étendent dans la région accepteur de liaison hydrogène (σ> 1,0 e / nm^2) et la région non polaire (-1,0 <σ <1,0) e / nm^2 (figure II.12 (b)). Les pics dans la région non polaire sont dus à la chaîne méthylalkyle (CH3) des anions méthanesulfonate et acétate. En fonction de la capacité d'accepteur de liaison d'hydrogène de l'anion, le profil σ peut se déplacer et changer

À droite (régions acceptrices de liaison hydrogène forte). Par exemple, le profil σ de l'acétate s'est étendu à une région acceptrice de liaison hydrogène forte par rapport à l'anion méthanesulfonate (figure II.12 (b)) en raison de sa basicité plus forte par rapport à l'anion précédent. Ainsi, les valeurs numériques du descripteur moléculaire S σ8 sont plus élevées pour l'acétate que pour le méthanesulfonate. Le descripteur moléculaire S σ8 montre un

comportement d'accepteur de liaison hydrogène fort des anions tandis que S σ5 et S σ6 indique le caractère non polaire des anions. S σ7 montrent le comportement faible accepteur de liaison d'hydrogène des anions. Les valeurs S σ du méthanesulfonate et de l'acétate sont données dans le tableau II .2.[GONFA]

Tableau II .2 Les profiles σ des cations: [HOC2C1im] et [C 4 C 1 im] et des anions :[MeSO3] et [Ac][58]

Cations				
	S_1 (e/nm^2) ($-2.5 \leq S_{\sigma 1} \leq -1.8$)	S_2(e/nm^2) ($-1.8 < S_{\sigma 1} \leq -1.0$)	S_3(e/nm^2) ($-1.0 < S_{\sigma 1} \leq 1.0$)	S_4(e/nm^2) ($1.0 < S_{\sigma 4} \leq 2.0$)
[HOC_2C_1im]	0.0961	3.77365	12.4437	0.78105
[C_4C_1im]	0	2.62295	17.60025	0
Anions				
	S_5 (e/nm^2) ($-1.1 \leq S_{\sigma 5} \leq 1.0$)	S_6 (e/nm^2) ($1.0 < S_{\sigma 6} \leq 1.5$)	S_7 (e/nm^2) ($1.5 < S_{\sigma 7} \leq 2.0$)	S_8 (e/nm^2) ($2.0 < S_{\sigma 7} \leq 3.0$)
[MeSO 3]	4.17565	1.4724	5.03015	0.0952
[Ac]	4.3219	0.39395	1.7661	2.55105

II.5 Conclusion

Les informations sur des molécules étudiées fournies par les modèles COSMO-RS ont permis leurs utilisation pour établir des modèles QSAR reliant ses informations requises sur une telle molécule à son activité biologique ou à ses propriétés thermodynamiques ou physiques qui sont facilement observables à l'échelle macroscopique.

Les réseaux de neurones disposent d'une aptitude d'utiliser ces informations fournies et de trouver un réseau de neurone optimal qui peut décrire la relation entre les variables indépendantes qui sont les descripteurs moléculaires obtenus du profiles σ et la température et la variable dépendante qui est dans notre cas le coefficient d'activité a dilution infinie de l'eau dans les liquides ioniques .[59]

Chapitre III

Modélisation Neuronale, Résultats et Interprétation

III.1 Introduction

Dans ce chapitre nous présentons les résultats de l'estimation de coefficient d'activité à dilution infini de l'eau des liquides ioniques. Notre étude est basée sur la modélisation par les réseaux de neurones en utilisant les descripteurs moléculaires des liquides ioniques voire anions et cations et les températures comme variables indépendantes. Des données expérimentales du coefficient d'activité prises de la littérature ont été utilisées pour 53 différents liquides ioniques constitués d'une combinaison d'anion et de cation ayant un sigma profile connu auparavant (retenu à littérature).

L'estimation neuronale adoptée dans ce travail est basée sur les étapes suivantes :

- ✓ Elaboration de la base de données
- ✓ La normalisation de la base de données
- ✓ Construction d'un réseau de neurone qui donne un bon résultat

III.2 Méthodologie de calcul :

La méthodologie de calcul du coefficient d'activité par les réseaux de neurones est illustrée par l'organigramme de la figure III.1.

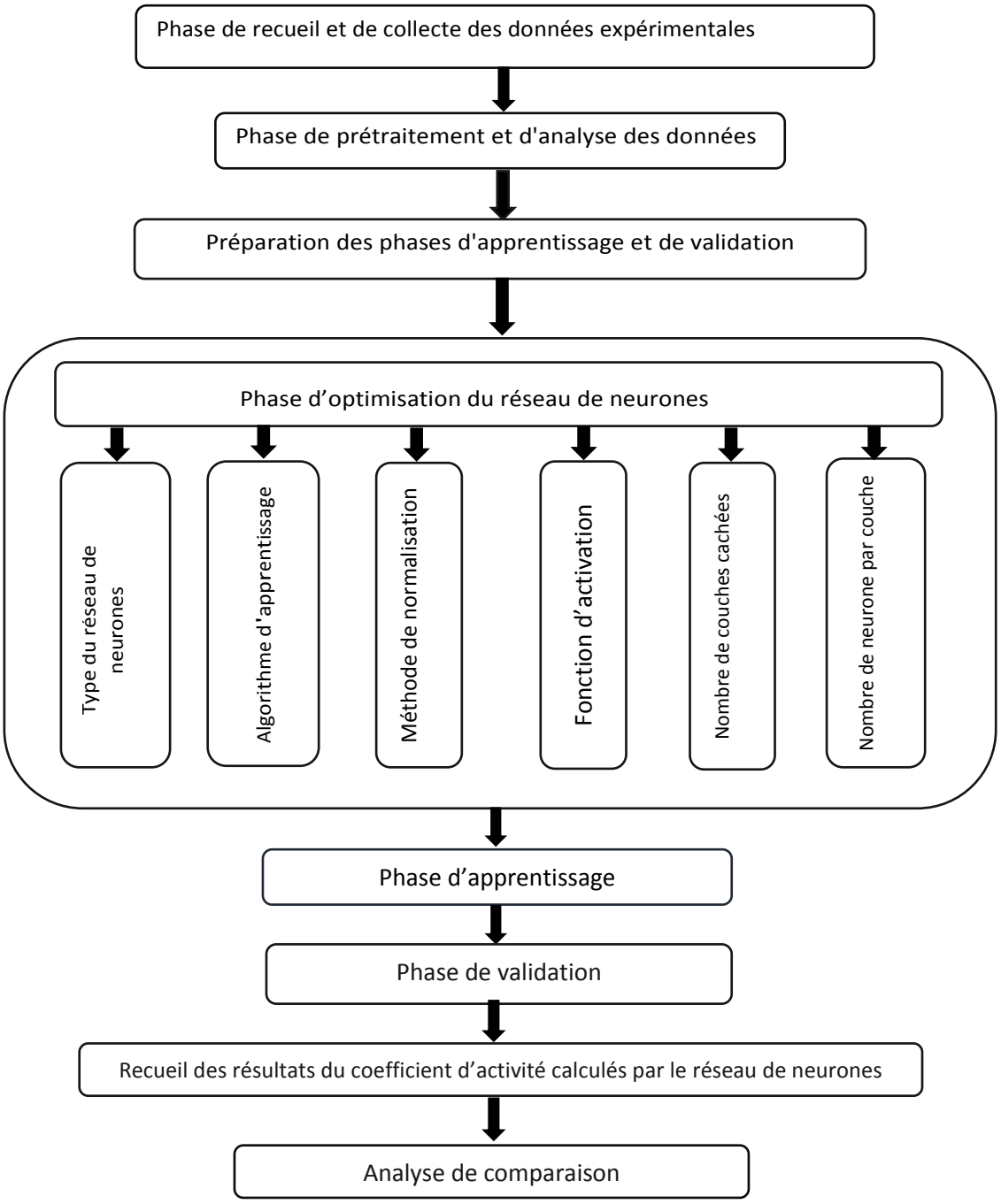


Figure III.1. Méthodologie de calcul du coefficient d'activé par les réseaux de neurones artificiels.

III.3 Elaboration de la base de données.

Les données utilisées dans ce travail concernent des données de mesures expérimentales du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans différents Lis, les données des températures et des descripteurs moléculaires. Ces derniers sont utilisés pour l'estimation neuronale et concernent donc 53 liquides ioniques pour un total de 318 points expérimentaux.

III.4 Structure de la base de données.

Ces données concernent la température (T , K) et des descripteurs moléculaires ($S_{\sigma i}$, e/nm^2) et du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau ($\gamma^{\infty,\ expt}$).le tableau III..1 montre la liste des 53 Lis considérées dans ce travail. Le tableau III.2 montre un échantillon des données expérimentales du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans des Lis 1 et 2.

Tableau III.1: Le nom IUPAC du LI

No	Le nom IUPAC du LI	Abréviation
1	1-butyl-3-methylimidazolium Thiocyanate	$[C_4C_1im][SCN]$
2	1-butyl-3-methylpyridiniumTrifluoromethanesulfonate	$[C_4\text{-}3\text{-}C_1py][CF_3SO_3]$
3	1-butyl-1-methylpyrrolidinium Tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate	$[C_4C_1pyrro][FAP]$
4	1-propyl-1-methylpiperidinium Bis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_3C_1pip][NTf_2]$
5	1-(hydroxypropyl)pyridinium Tris(pentafluoroethyl) trifluorophosphate	$[HOC_3py][FAP]$
6	1-butyl-3-methylimidazolium Trifluoroacetate	$[C_4C_1im][TFA]$
7	1-ethyl-3-methyl-imidazolium Thiocyanate	$[C_2C_1im][SCN]$
8	1-butyl-1-methylpiperidiniumThiocyanate	$[C_4C_1pip][SCN]$
9	1-butyl-4-methylpyridiniumThiocyanate	$[C_4\text{-}4\text{-}C_1py][SCN]$
10	1-butyl-1-methylpyrrolidiniumThiocyanate	$[C_4C_1pyrro][SCN]$
11	1-hexyl-3-methylimidazoliumThiocyanate	$[C_6C_1im][SCN]$
12	N-hexylisoquinoliniumThiocyanate	$[C_6\text{-iqui}][SCN]$
13	1-butyl-1-methylmorpholiniumTricyanomethanide	$[C_4C_1mor][C(CN)_3]$
14	1-butyl-1-methylpyrrolidiniumTricyanomethanide	$[C_4C_1pyrro][C(CN)_3]$
15	1-butyl-1-methylpyrrolidiniumTetracyanoborate	$[C_4C_1pyrro][B(CN)_4]$

16	1-decyl-3-methylimidazoliumTetracyanoborate	$[C_{10}C_1im][B(CN)_4]$
17	1-ethyl-3-methyl-imidazolium Tetracyanoborate	$[C_2C_1im][B(CN)_4]$
18	1-hexyl-3-methylimidazoliumTetracyanoborate	$[C_6C_1im][B(CN)_4]$
19	1-butyl-1-methylpyrrolidiniumTrifluoromethanesulfonate	$[C_4C_1pyrro][CF_3SO_3]$
20	1-butyl-3-methylimidazolium Trifluoromethanesulfonate	$[C_4C_1im][CF_3SO_3]$
21	1-butyl-3-methylimidazoliumTosylate	$[C_4C_1im][TOS]$
22	tri-iso-butylmethylphosphoniumTosylate	$[P_1(i_4)_3][TOS]$
23	N-hexyl-3-methylpyridinium Tosylate	$[C_6\text{-}3\text{-}C_1py][TOS]$
24	1-ethyl-3-methyl-imidazoliumTrifluoroacetate	$[C_2C_1im][TFA]$
25	1-hexyloxymethyl-3-methyl-imidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_6OC_2C_1im][NTf_2]$
26	1,3-dihexyloxymethyl-imidazolium Bis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[(C_6OCH_2)_2im][NTf_2]$
27	1-butyl-4-methylpyridiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_4\text{-}4\text{-}C_1py][NTf_2]$
28	CholineBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[N_{1112}OH][NTf_2]$
29	N-octylisoquinoliniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_8iquin][NTf_2]$
30	1-butyl-1-methylpiperidiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_4C_1pip][NTf_2]$
31	TriethylsulphoniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[S_{222}][NTf_2]$
32	1,3-dimethylimidazoliumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_1C_1im][NTf_2]$
33	1-ethyl-3-methyl-imidazolium Bis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_2C_1im][NTf_2]$
34	1-butyl-3-methylimidazolium Bis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_4C_1im][NTf_2]$
35	1-ethylpyridiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_2py][NTf_2]$
36	1-(3-hydroxypropyl) pyridiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[HOC_3py][NTf_2]$
37	1-(2-methoxyethyl)-1-methylpiperidinium	$[COC_2C_1pip][NTf_2]$

	Bis (trifluoromethylsulfonyl)imide	
38	4-(2-methoxyethyl)-4-methylmorpholiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[COC_2C_1morp][NTf_2]$
39	1-(2-methoxyethyl)-1-methylpyrrolidiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[COC_2C_1pyrro][NTf_2]$
40	1-pentyl-1-methylpiperidiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_5C_1pip][NTf_2]$
41	1-hexyl-1-methylpiperidiniumBis (trifluoromethylsulfonyl)imide	$[C_6C_1pip][NTf_2]$
42	1-butyl-4-methylpyridiniumDicyanamide	$[C_4\text{-}4\text{-}C_1py][N(CN)_2]$
43	4-(2-methoxyethyl)-4-methylmorpholiniumTris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate	$[COC_2C_1morp][FAP]$
44	1-(2-methoxyethyl)-1-methylpiperidinium Tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate	$[COC_2C_1pip][FAP]$
45	1-(2-methoxyethyl)-1-methylpyrrolidiniumTris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate	$[COC_2C_1pyrro][FAP]$
46	1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazoliumTris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate	$[HOC_2C_1im][FAP]$
47	1,3-dimethylimidazoliumDimethyl phosphate	$[C_1C_1im][DMP]$
48	1-butyl-3-methylimidazolium Dimethyl phosphate	$[C_4C_1im][DMP]$
49	1-butyl-3-methylimidazolium Bromide	$[C_4C_1im]Br$
50	1-butyl-3-methylimidazolium Chloride	$[C_4C_1im]Cl$
51	1-butyl-3-methylimidazolium Acetate	$[C_4C_1im][Ac]$
52	1-butyl-3-methylimidazoliumMethanesulfonate	$[C_4C_1im][MeSO_3]$
53	1-ethyl-3-methyl-imidazolium Methanesulfonate	$[C_2C_1im][MeSO_3]$

Tableau III.2: un échantillon des données du coefficient d'activité utilisées pour l'apprentissage et la validation du modèle de RNA

LI	**T**	**S1**	**S2**	**S3**	**S4**	**S5**	**S6**	**S7**	**S8**	γ^{exp}
1	318.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.271000
	328.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.273000
	338.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.275000
	348.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.277000
	358.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.279000
	368.15	0.00	2.62	17.60	0.00	2.96	4.03	1.64	0.04	0.281000
2	318.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.890000
	328.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.857000
	338.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.820000
	348.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.789000
	358.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.765000
	368.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.56	1.29	0.00	0.739000

Pour généraliser notre travail, nous nous intéressons de classer la base de données par ordre croissant de la température (318.15 à 368.15)k .

III.5 Normalisation de la base de données :

La normalisation est une étape importante dans le processus de l'élaboration des données. Elle devient dans la plus part des cas, une exigence pour les matrices des inputs, du fait qu'on utilise souvent des fonctions de transfert bornées de type
sigmoïdes dans les modélisations statiques.

La normalisation utilisée a pour but d'avoir les données normalisées comprises entre [-1 ,1]

Dans notre travail, on a utilisé la base de données qui est représenté en dix colonnes, correspondant respectivement aux descripteurs moléculaire, les températures et les coefficients d'activités. Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation. La normalisation se fait par la fonction (***mapminmax MATLAB version : 2008***), chaque paramètre des entrées et de sortie (x_i) est normalisé (x_{in}) par l'expression suivante:

$$x_{in} = \frac{2 \times [x_i - \min(x_i)]}{[\max(x_i) - \min(x_i)]} - 1$$

III.6 Mise en forme des données .

Dans cette étape les données sont subdivisées en trois sous ensembles :

- ✓ Un ensemble pour l'apprentissage (2/3) ;
- ✓ Un ensemble pour la phase de validation (2/9) ;
- ✓ Un ensemble pour le test (1/9).

III.7 La modélisation du réseau de neurone:

III.7.1 Type de réseau :

Le réseau de type feedforward est le réseau le plus utilisé pour l'approximation des fonctions des données statiques. Il est d'ailleurs le réseau par défaut pour les interfaces graphiques de réseaux de neurones, nntool et nftool, de MATLAB®. Par conséquent, le réseau de type feedforward, fonction newff de MATLAB®, a été notre choix.

III.7.2 Nombre de couches cachées :

Le nombre de couches final obtenues par la stratégie d'essai et erreur, le critère d'arrêt est la capacité de généralisation. Cette dernière est évaluée en calculant un vecteur du

meilleur ajustement linéaire [α, β, R] de la sortie calculée par le RNA en fonction de la sortie cible pour un ensemble de données non utilisée dans la page d'apprentissage. Le nombre final de couches cachées obtenu dans ce travail par cette stratégie est un.

III.7.3 L'algorithme d'apprentissage et la fonction d'activation :

L'algorithme d'apprentissage utilisé est de Levenberg-Marquardt (la fonction trainlm de MATLAB®) avec l'option d'apprentissage atténué pour éviter le surapprentissage. La procédure commence par deux fonctions de transfert sigmoïde logarithme hyperbolique (fonction **logsig**de MATLAB®) pour les couches cachées et la fonction linéaire (fonction **purelin** de MATLAB®) pour la couche de sortie

-Le calcul du coefficient d'activité est schématisé par la figureIII.2

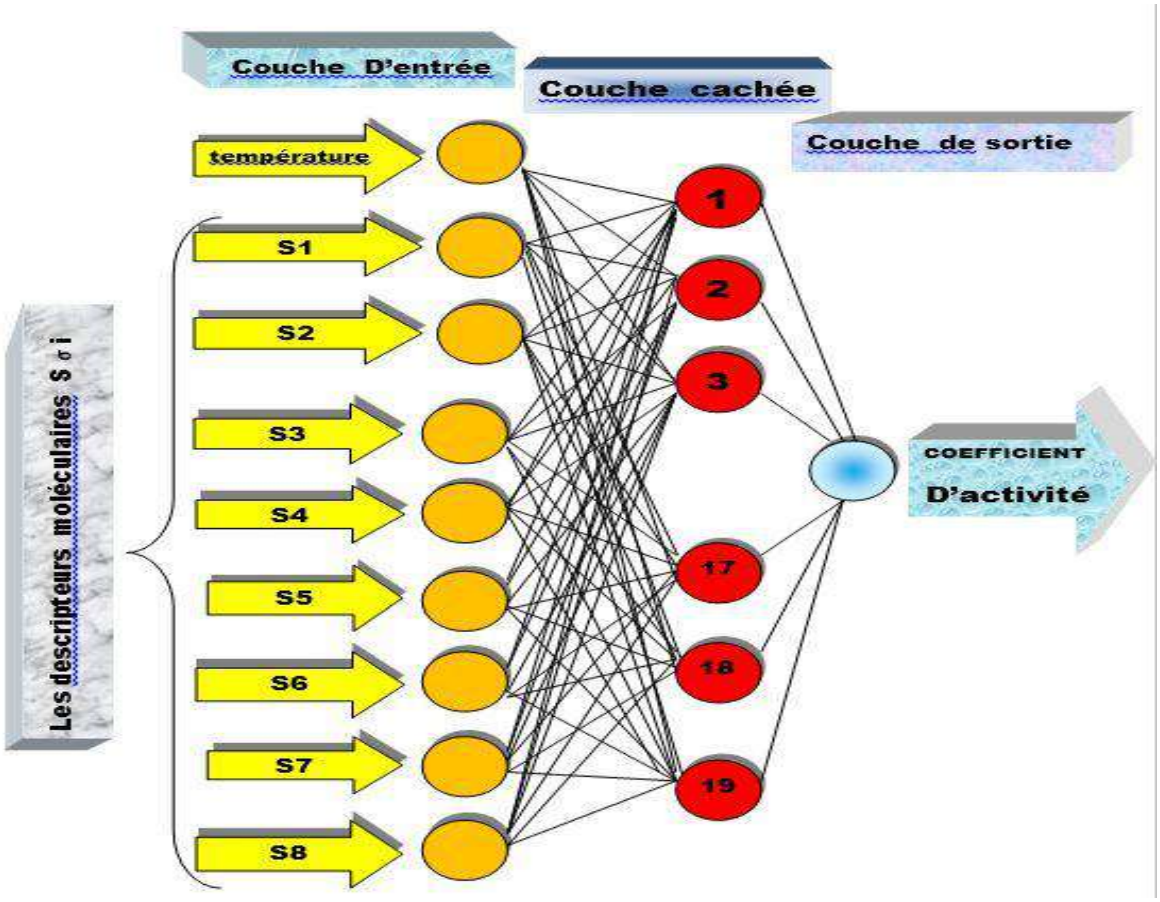


Figure III.2. : *Topologie du réseau de neurones artificiels pour la modélisation du coefficient d'activité dans les liquides ioniques*

La structure du RNA optimisé est résumée dans le tableau suivant :

Tableau III. 3 topologie du RNA optimisé pour *la prédiction* du coefficient d'activité .

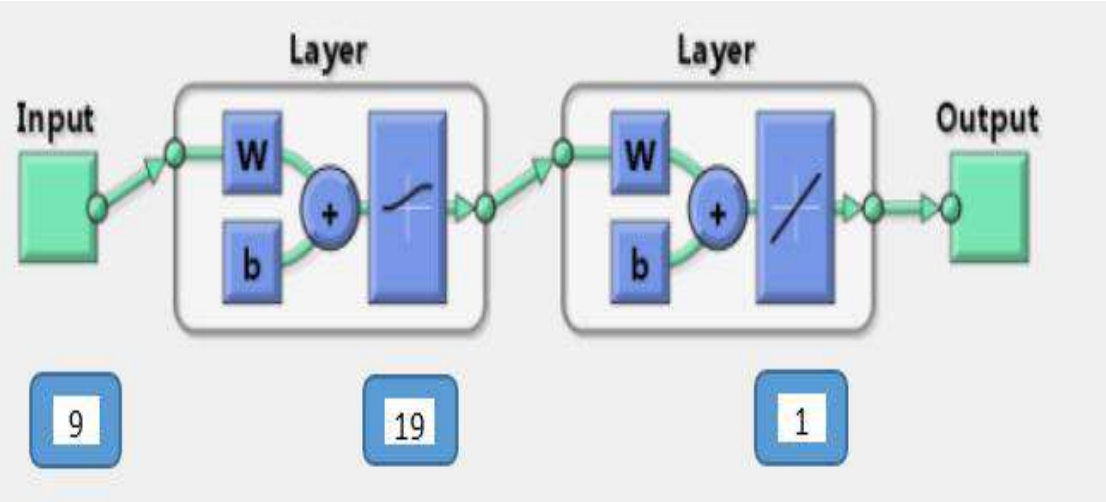
Type du réseau	**FFNN-BP (Fonction *newff de* MATLAB®)**	
Couche	**N.**	**Fonctiond'activation**
Couche entrée	**9**	----------
Couche Cachée	**19**	Sigmoïde tangente hyperbolique (Fonction ***logsig****de* MATLAB®)
Couche sortie	**1**	Linéaire (Fonction ***purelin****de* MATLAB®)
Algorithme d'apprentissage	**Rétropropagation de Levenberg-Marquardt. (Fonction MATLAB®)**	
		
L'erreur=1.6717		

Tableau III.4 : *Poids et biais du RNA :*

1er tableau :(couche d'entrée- couche cachée)

Connexions **Couche d'entrée-Couche cachée**									
Poids									**biais**
W^{I}_{J1}	W^{I}_{j2}	W^{I}_{j3}	W^{I}_{j4}	W^{I}_{j5}	W^{I}_{j6}	W^{I}_{j7}	W^{I}_{J8}	W^{I}_{j9}	b^{Bi}_{j}
-0.2723	-1.9762	0.4275	4.3381	0.9693	1.6776	0.0427	-0.4951	0.5433	2.0580
-0.0735	1.3022	1.9507	-15.6438	-0.2597	-1.3159	-5.8457	-3.2016	-6.2151	-7.0730
0.2882	4.5684	6.4227	-4.8791	-4.2249	2.5649	-10.9484	-5.7829	-2.4855	-5.9912
0.0826	0.5372	0.5397	1.2796	-1.1917	3.7319	1.6356	3.8351	-3.6918	-0.8549
1.0664	1.9057	1.9224	-9.3738	6.0191	-0.3120	5.3383	-1.7651	0.4827	-4.1570
-0.6113	-0.5056	-0.2039	0.1213	-0.8210	4.8734	0.3331	-0.8922	1.3704	-6.0169
1.0696	0.5744	-0.2466	2.9158	2.8745	4.4891	-4.1439	-2.4280	1.5622	-6.5832
0.2239	7.6306	-15.4174	6.8033	5.5052	-6.3637	2.6050	-0.9677	-10.0880	5.8466
-1.3854	0.7679	-6.5008	-0.6168	-1.8197	9.4236	-2.9128	4.2534	4.1014	6.1526
0.1590	-1.3005	3.2377	4.2085	-2.5944	-2.6086	1.8762	-4.0756	-4.5260	-5.1078
-0.1112	2.0836	10.1515	-8.1513	-1.9573	2.7735	-3.2281	0.0395	-2.7455	-4.7130
0.0641	0.8984	-0.2010	-14.1503	-0.7332	-1.7330	-5.3011	-3.3554	2.8323	0.3918
-2.3609	2.4555	-0.2638	1.6034	-1.3015	0.4324	7.1998	1.6687	4.3089	-6.1296
-0.7836	-0.8526	-0.8734	-10.3362	1.2005	-4.1790	3.0839	5.9437	0.0527	0.3128
-0.2994	4.5513	-1.5863	6.5641	2.1512	-1.9100	-7.5739	3.0471	-0.5906	-2.8687
-2.5678	2.6197	0.2340	2.3274	-1.8213	2.5337	4.0938	2.3792	1.8011	- 5.3160
-0.0897	-0.4886	0.5578	4.3767	-0.8625	2.2218	0.6571	0.6034	-1.7123	0.3342
0.9773	-0.4796	-3.1777	-1.5703	1.7750	-1.8801	-0.9070	-1.0491	1.1646	7.4241
-3.1172	6.2614	-4.7140	10.6405	-3.8303	8.0803	2.8160	1.1104	3.3775	-6.4840

Tableau III.4 : (suite)

2ème tableau :(couche cachée- couche de sortie)

Connexions **2ème Couche - Cachée desortie**	
Poids	Biais
W^{b2}_{j1}	bok
3.7987	-5.8764
-9.0982	
-3.1132	
0.7597	
-0.4966	
10.558	
2.7680	
2.7677	
0.1830	
8.5699	
7.0299	
7.8727	
7.2455	
-0.2162	
2.3160	
-5.9749	
-7.0026	
-3.6466	
0.4889	

III.7.4 la validation .

La validation des RNA optimisé est réalisée à l'aide des courbes de régression linéaire du coefficient d'activité calculé par RNA optimisé en fonction du coefficient d'activité expérimentale en utilisant la fonction postreg de MATLAB.

La figure III.3 montre la courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculé par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour la phase de validation avec un vecteur de régression approchant l'idéal [*mv*(pente), *bv*(ordonnée à l'origine), *Rv*(coefficient de corrélation)]

La figure III.4montre la courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour la phase de l'apprentissage avec un vecteur de régression approchant l'idéal [*mapp*(pente), *bapp*(ordonnée à l'origine), *Rapp*(coefficient de corrélation)]

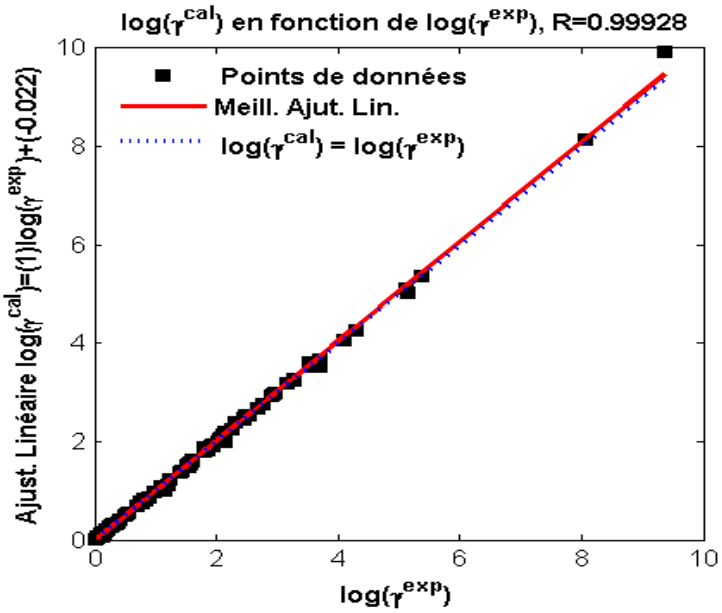


Figure III.3: Courbe de validation d'une régression linéaire de logarithme du coefficient d'activité calculée par RNA optimisé avec le coefficient d'activité expérimentale.

- Lorsque on utilise la fonction postreg elle nous donne le résultat suivant :

```
>> [mv,bv,rv] = postreg(ycalv,yexpv)

mv =

    1.0145


bv =

   -0.0225


rv =

    0.9993
```

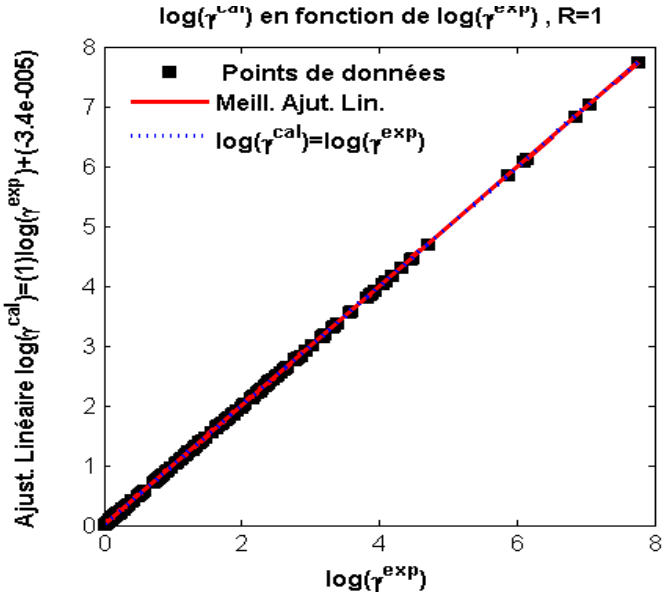


Figure III.4: Courbe de l'apprentissage d'une régression linéaire de logarithme du coefficient d'activité calculée par RNA optimisé avec le coefficient d'activité expérimentale.

Lorsque on utilise la fonction postreg elle nous donne le résultat suivant :

```
>> [mapp,bapp,rapp] = postreg(ycalapp,yexpapp)

mapp =

    1.0001


bapp =

 -3.4055e-005


rapp =

    1.0000
```

III.8. Comparaisons et évaluation de la capacité de prédiction

Afin de montrer la qualité de corrélation et la capacité de prédiction du modèle neuronale optimisé, nous présentons les résultats de prédiction, ainsi qu'une comparaison des résultats de corrélations, entre le modèle neuronal de ce travail et des modèles de régression linéaire multiple développés par Gonfa et al. [58]. Cette comparaison concerne le coefficient de corrélation R^2 et la racine de l'erreur quadratique moyenne (Root Mean Square Deviation) RMSD ;

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(ln\left(\gamma_i^{\infty,exp}\right) - ln\left(\gamma_i^{\infty,cal}\right)\right)^2} \qquad (III.1)$$

III.8 .1 Capacité d'interpolation et d'extrapolation du RNA

Afin d'étudier la capacité de généralisation du modèle neuronale, nous avons calculé le coefficient d'activité pour six LIs (1,10,20,30,40,50) qui appartiennent au domaine de températures expérimentales [323.15, 333.15, 343.15, 353.15 et 363.15K] (pour tester la capacité d'interpolation) et des températures (315.15 et 370.15K) qui n'appartient pas au domaine de températures expérimentales [318.15-368.15K] (pour tester la capacité d'extrapolation). Les neuf colonnes de tableau III.9 représentent les entrées du RNA. Les résultats de calcul du coefficient d'activité montrés dans la dernière colonne représentent la sortie de RNA. Les figures III.5 à III.10 montrent la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans les Lis (1,10,20,30,40,50) . Dans ces figures les triangles représentent les coefficients d'activités à des températures obtenus expérimentalement, les carrés représentent les coefficients d'activité prédits aux températures [315.15 323.15, 333.15, 343.15, 353.15, 363.15et 370.15 K]. L'allure des courbes (alignement des points expérimentaux avec les points prédits) montrent une capacité de prédiction acceptable.

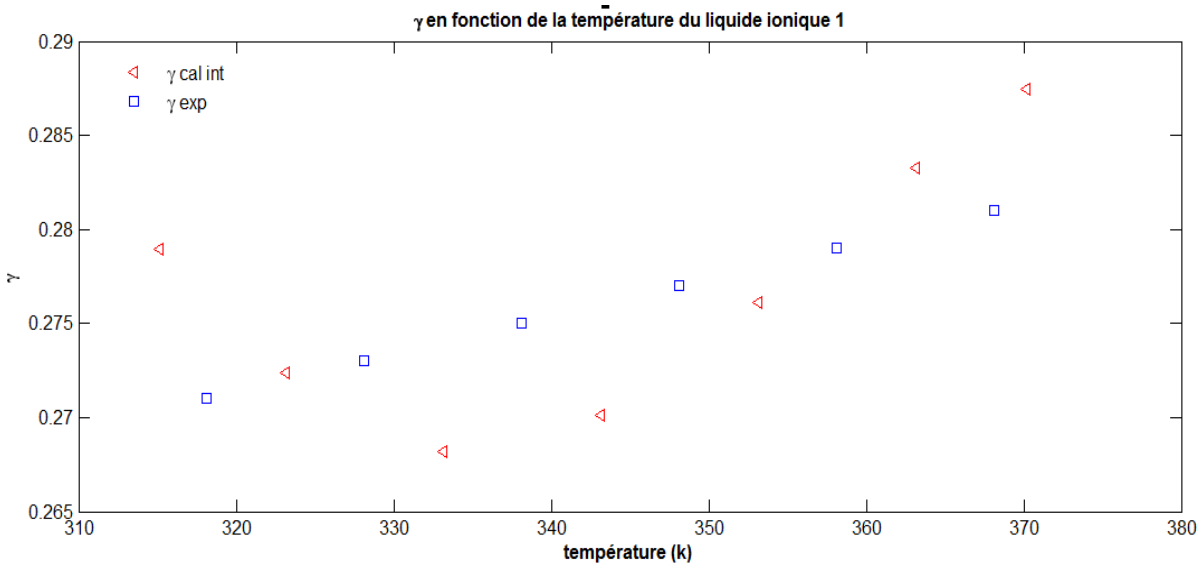


Figure III.5 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 1

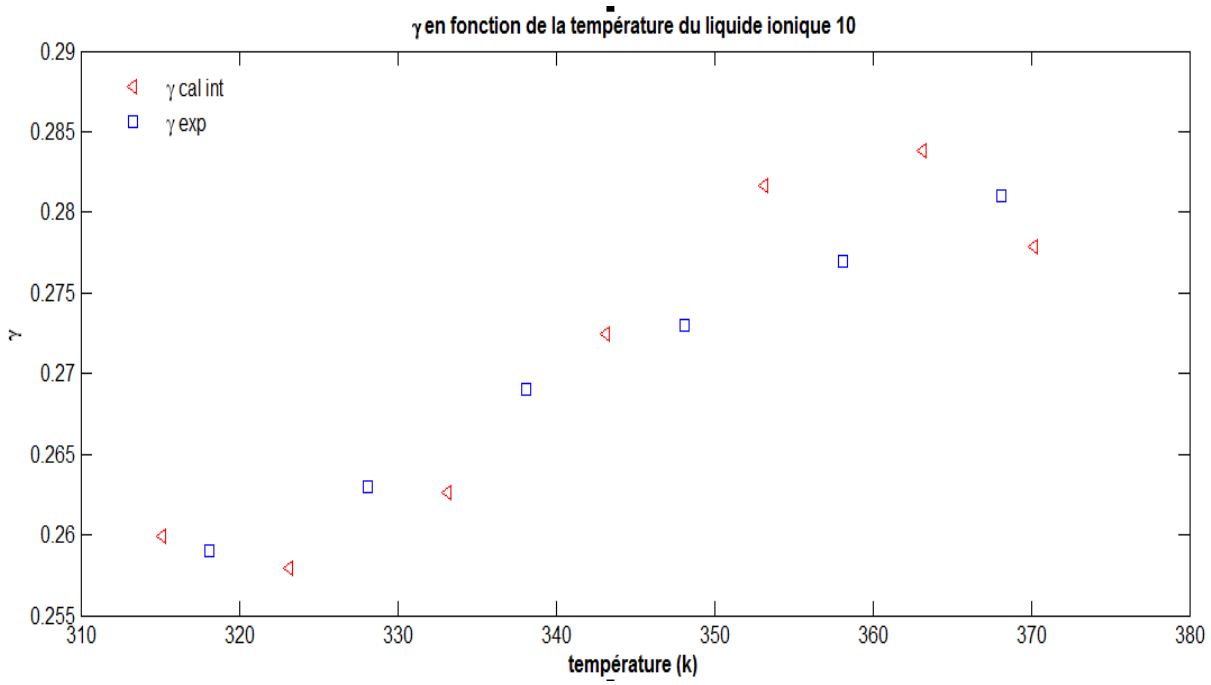


Figure III.6 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 10

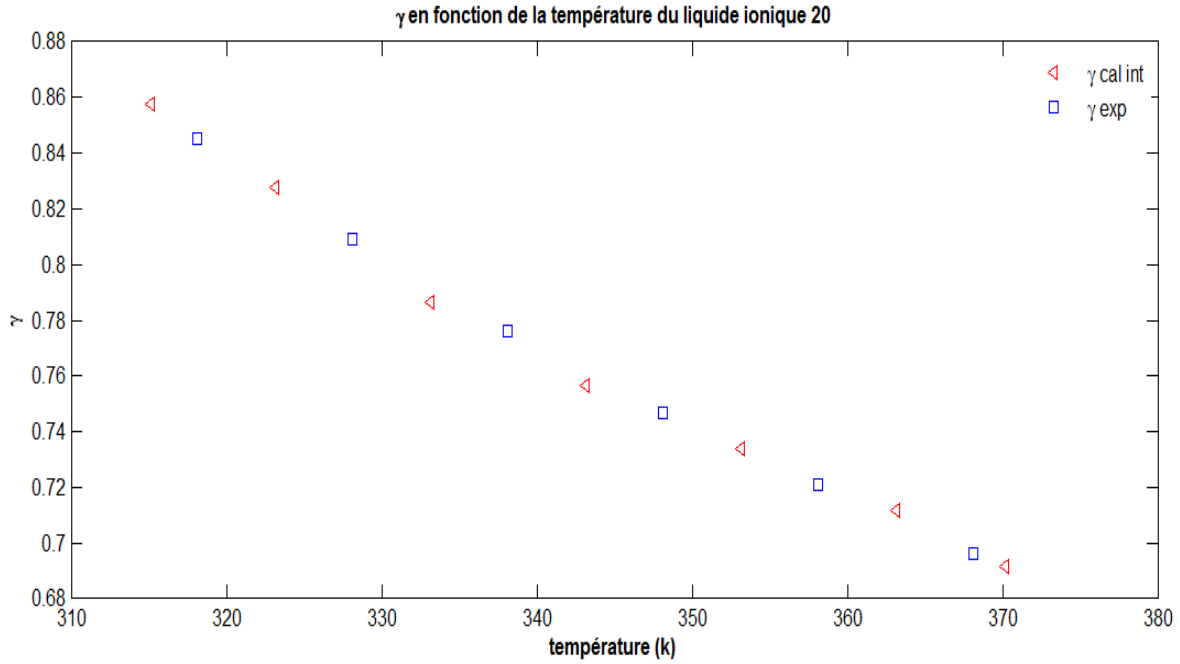


Figure III.7 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 20

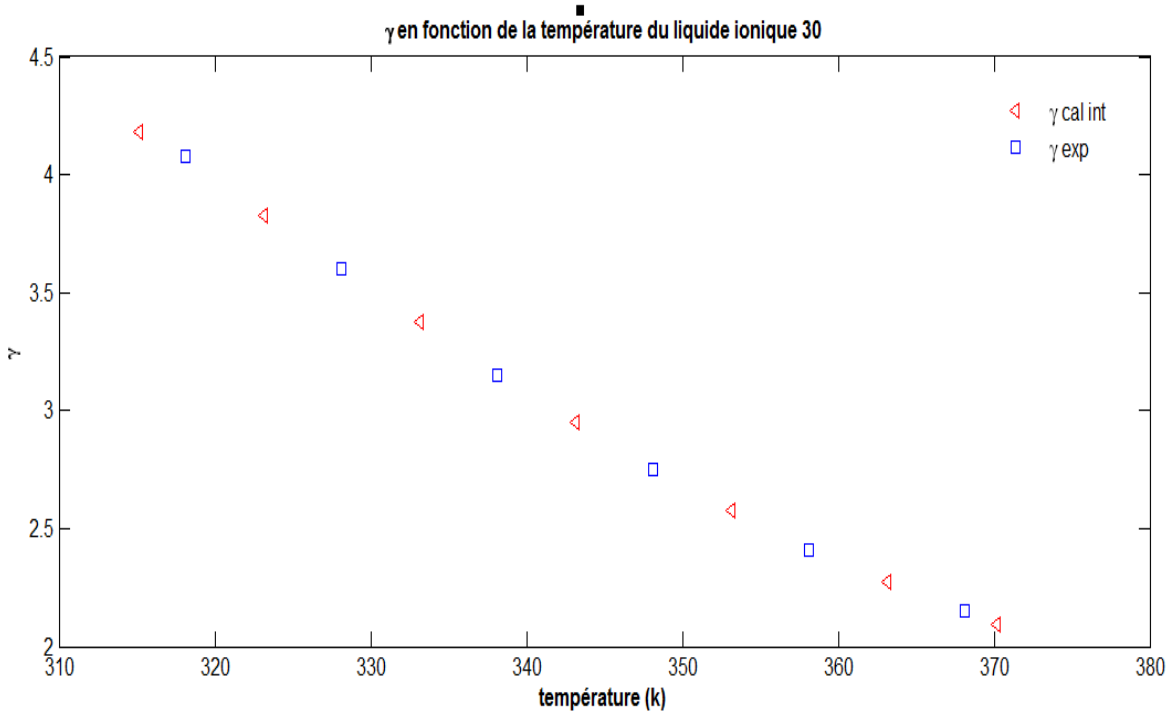


Figure III.8 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 30

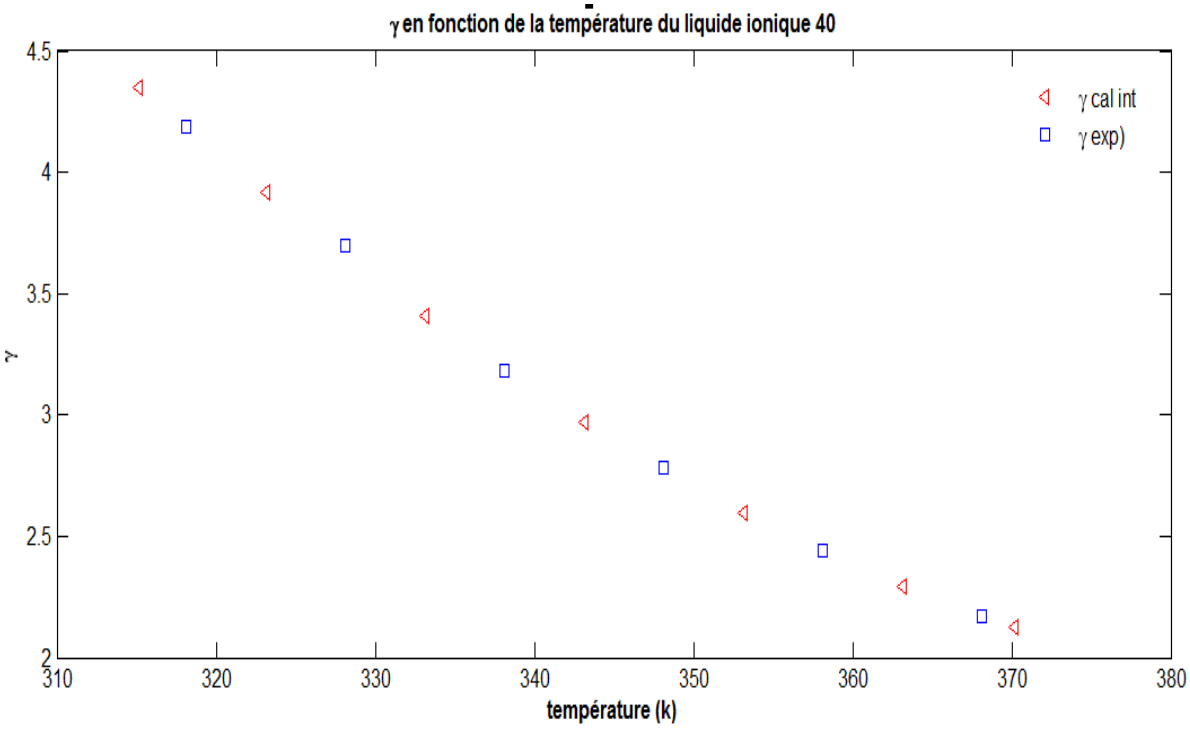


Figure III.9 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 40

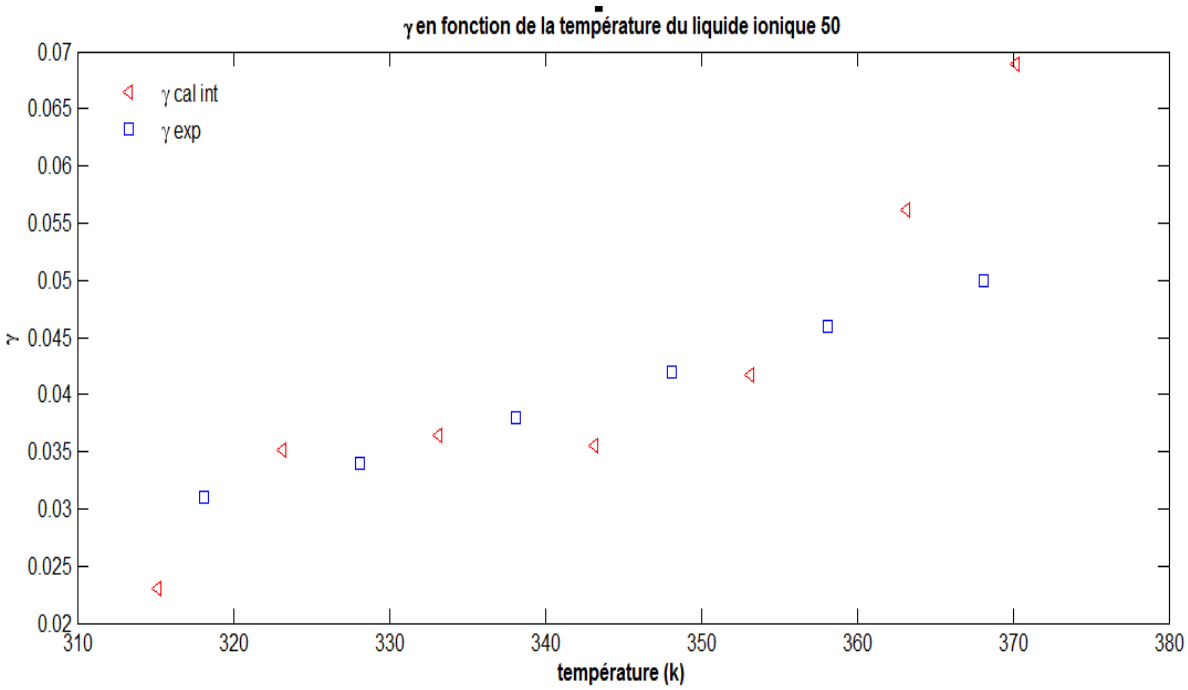


Figure III.10 la capacité de prédiction du modèle neuronale du coefficient d'activité a dilution infini de l'eau dans LI 50

Tableau III.5 : Données utilisées pour tester la capacité d'interpolation et d'extrapolation du modèle neuronal

LI	T	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	$\gamma^{cal\ int}$
1	315.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2789
	323.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9600	4.0302	1.6415	0.0374	0.2724
	333.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2682
	343.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2701
	353.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2761
	363.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2833
	370.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2875
10	315.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2599
	323.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2580
	333.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2627
	343.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2725
	353.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2816
	363.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2838

	370.15	0.0000	0.9855	20.8247	0.0000	2.9603	4.0302	1.6415	0.0374	0.2779
20	315.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8376	4.0425	0.1932	0.0000	0.8578
	323.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8376	4.0425	0.1932	0.0000	0.8276
	333.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.3765	4.0425	0.1932	0.0000	0.7866
	343.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8765	4.0425	0.1932	0.0000	0.7563
	353.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8365	4.0425	0.1932	0.0000	0.7340
	363.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8375	4.0425	0.1932	0.0000	0.7117
	370.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	11.8376	4.0425	0.1932	0.0000	0.6917
30	315.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	1.0719	5.2518	0.0308	0.0000	4.1834
	323.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	3.8271
	333.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.7195	5.2518	0.0308	0.0000	3.3726
	343.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.0195	5.2518	0.0308	0.0000	2.9492
	353.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.0795	5.2518	0.0308	0.0000	2.5794
	363.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.0715	5.2518	0.0308	0.0000	2.2718
	370.15	0.0000	1.2644	20.2954	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	2.0931
40	315.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	4.3493
	323.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	3.9196
	333.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	3.4098
	343.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	2.9673
	353.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	2.5960
	363.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	2.2958
	370.15	0.0000	1.2883	22.0825	0.0000	15.0719	5.2518	0.0308	0.0000	2.1251
50	315.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0230
	323.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0352
	333.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0365
	343.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0356
	353.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0417
	363.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0561
	370.15	0.0000	2.6229	17.6002	0.0000	0.0000	0.0000	4.6633	0.6177	0.0690

III.8.2 Comparaisons

La comparaison de la qualité de corrélation entre le model neuronale de ce travail et les deux modèle de régression linéaire multiple proposés par Gonfa et al [58] est présentée sous forme de diagramme et de tableau relatifs aux paramètre statique.

Les modèles proposé par Gonfa et al [58]

Model I : $\ln(\gamma_\omega^\infty) = \beta_0 + \sum_1^8 \beta_i S_{\sigma i} + \frac{\beta_{\sigma 9}}{T} + \epsilon$ (III.2)

$$\ln(\gamma_\omega^\infty) = -2.36645 - 2.23814\, S_{\sigma 1} - 0.15587\, S_{\sigma 2} + 0.02130\, S_{\sigma 3} + 0.19680\, S_{\sigma 4} + 0.09125\, S_{\sigma 5} + 0.04010\, S_{\sigma 6} - 0.37014\, S_{\sigma 7} - 1.10910\, S_{\sigma 8} + 533.3423/\mathrm{T} \quad \text{(III.3)}$$

Model II : $\ln(\gamma_\omega^\infty) = \beta_0 + \sum_1^8 \beta_i S_{\sigma i} + \epsilon$ (III.4)

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{318} = -0.91677 - 2.92909\, S_{\sigma 1} - 0.17253\, S_{\sigma 2} + 0.02312\, S_{\sigma 3} + 0.22141\, S_{\sigma 4} + 0.10779\, S_{\sigma 5} + + 0.07191\, S_{\sigma 6} + 0.40314\, S_{\sigma 7} + 1.1987\, S_{\sigma 8} \quad \text{(III.5)}$$

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{328} = -0.86722 - 2.73193\, S_{\sigma 1} - 0.16401\, S_{\sigma 2} + 0.02228\, S_{\sigma 3} + 0.21439\, S_{\sigma 4} + 0.10064\, S_{\sigma 5} + 0.05758\, S_{\sigma 6} + 0.3902\, S_{\sigma 7} + 1.16066\, S_{\sigma 8} \quad \text{(III.6)}$$

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{338} = -0.82396 - 2.28193\, S_{\sigma 1} - 0.15844\, S_{\sigma 2} + 0.02168\, S_{\sigma 3} + 0.19489\, S_{\sigma 4} + 0.09383\, S_{\sigma 5} + 0.04526\, S_{\sigma 6} + 0.37631\, S_{\sigma 7} + 1.12403\, S_{\sigma 8} \quad \text{(III.7)}$$

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{348} = -0.77501 - 2.06121\, S_{\sigma 1} - 0.15414\, S_{\sigma 2} + 0.02062\, S_{\sigma 3} + 0.1927\, S_{\sigma 4} + 0.08757\, S_{\sigma 5} + 0.03278\, S_{\sigma 6} + 0.36224\, S_{\sigma 7} + 1.09\, S_{\sigma 8} \quad \text{(III.8)}$$

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{358} = -0.75059 - 1.8714\, S_{\sigma 1} - 0.14422\, S_{\sigma 2} + 0.02022 S_{\sigma 3} + 0.18855\, S_{\sigma 4} + 0.08139 S_{\sigma 5} + 0.02124\, S_{\sigma 6} + 0.35007\, S_{\sigma 7} + 1.05678 S_{\sigma 8} \quad \text{(IIII.9)}$$

$$ln(\gamma_\omega^\infty)_{368} = -0.71017 - 1.58925\, S_{\sigma 1} - 0.1341 S_{\sigma 2} + 0.01968\, S_{\sigma 3} + 0.17216\, S_{\sigma 4} + 0.07525\, S_{\sigma 5} + 0.00877\, S_{\sigma 6} + 0.34072\, S_{\sigma 7} + 1.0304 S_{\sigma 8} \quad \text{(III.10)}$$

Les figures : III.11 *Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de model I de ce travail , III.12 Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de model I de* Gonfa et all. [58] *, III.13* représentent la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de model II de ce travail , III.14 représentent la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de model II de Gonfa et al [58]

Les tableau : III.6 Les paramètres statistiques de model I de ce travail , III.7 Les paramètres statistiques de model I de Gonfa et all. [58] , III.8 Les paramètres statistiques de model II de ce travail , III.9 Les paramètres statistiques de model II de Gonfa et all. [58] , .

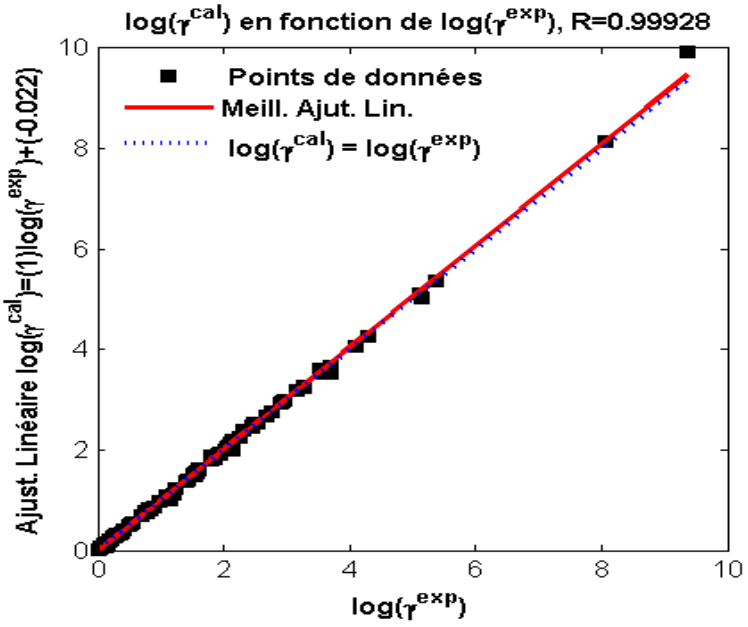


Figure III.11 Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de ce travail

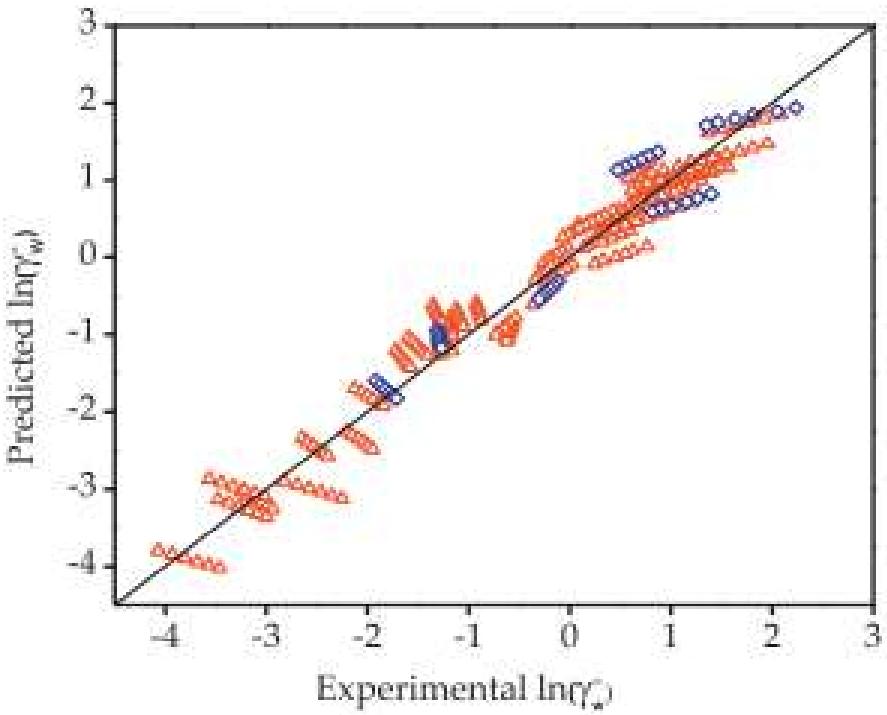
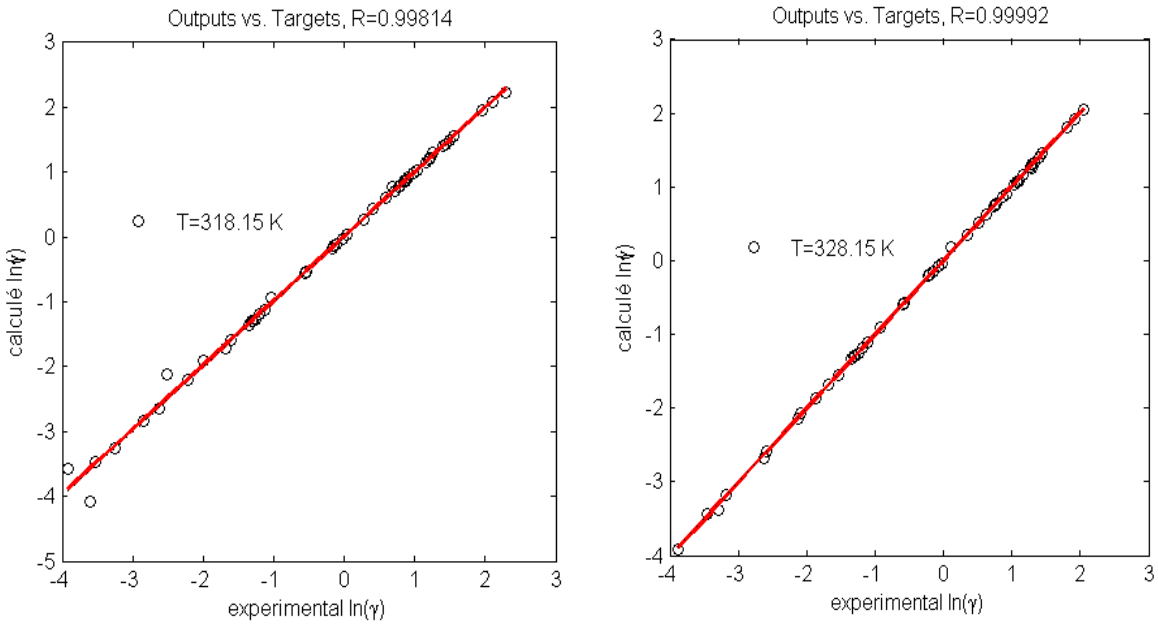


Figure III.12 : *Courbe de régression linéaire du coefficient d'activité calculée par le RNA optimisé avec du coefficient d'activité expérimentale pour toute la base de données de Gonfa et al.[58]*



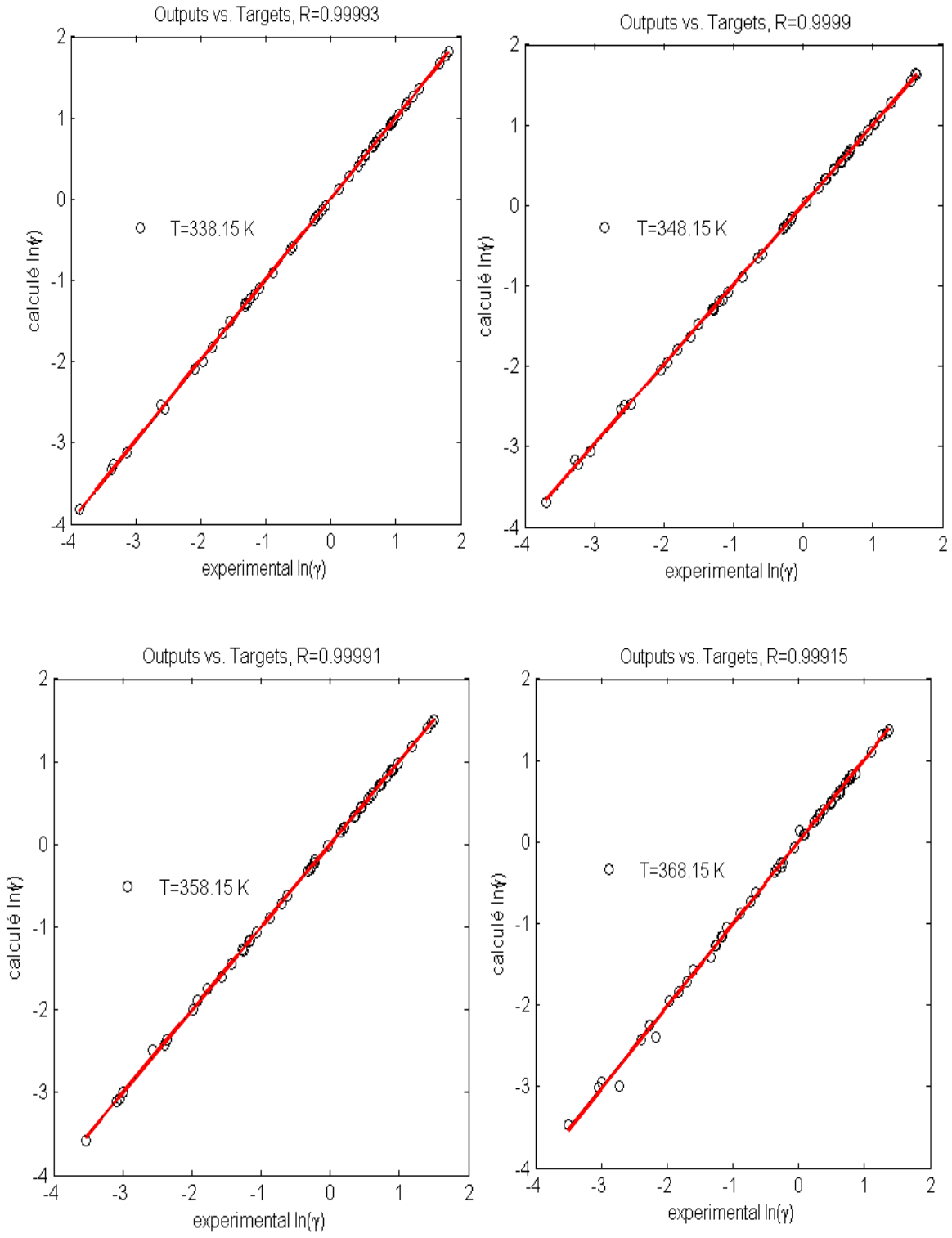
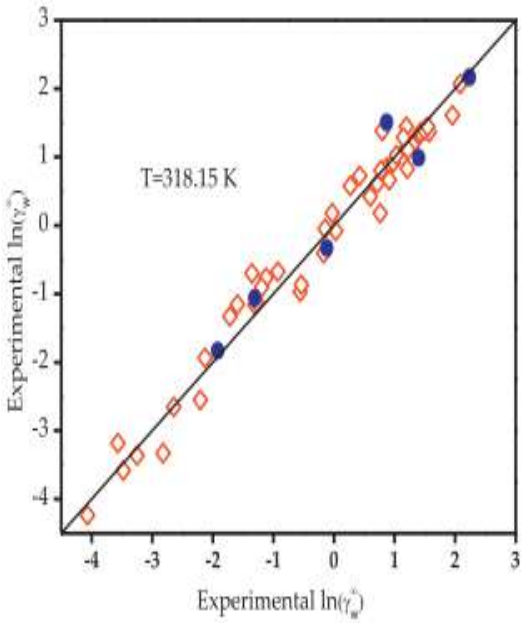
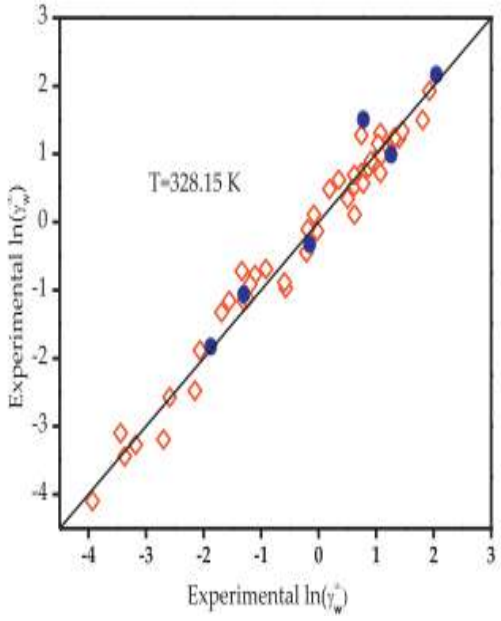
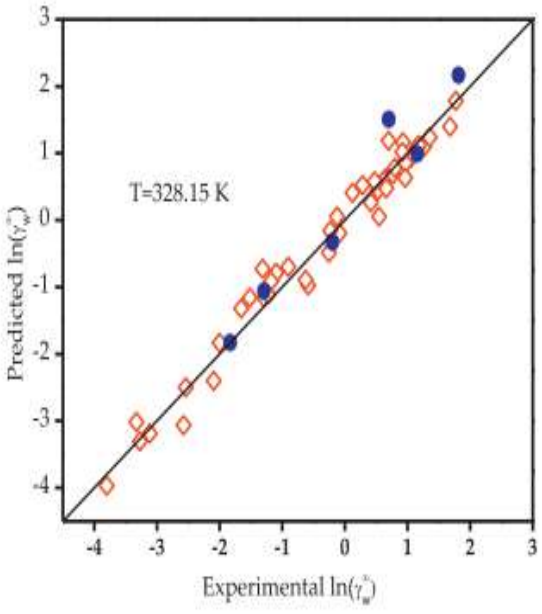
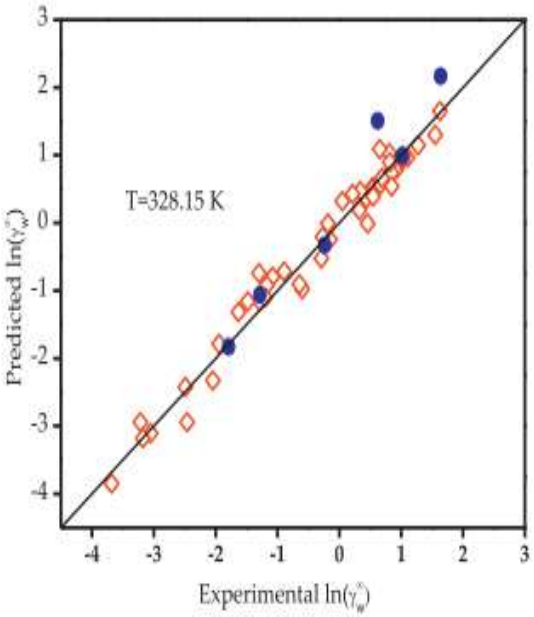


Figure III .13 la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de ce travail


T=318.15 K
Experimental ln(γ_w^*)
Experimental ln(γ_w^*)


T=328.15 K
Experimental ln(γ_w^*)
Experimental ln(γ_w^*)


T=328.15 K
Predicted ln(γ_w^*)
Experimental ln(γ_w^*)


T=328.15 K
Predicted ln(γ_w^*)
Experimental ln(γ_w^*)

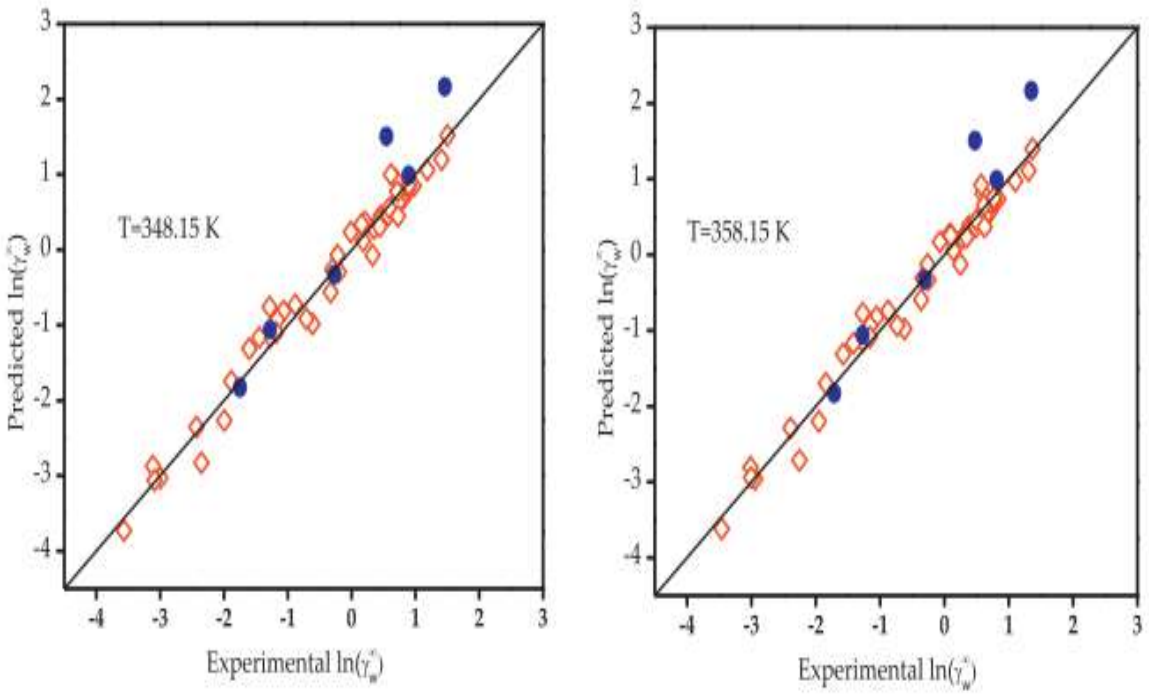


Figure III.14 la prédiction de valeur expérimentale de logarithme du coefficient d'activité en fonction de valeur calculé de logarithme du coefficient d'activité à déférentes températures de Gonfa et al [58]

Tableau III .6: Les paramètres statistiques de ce travail

	Apprentissage		Validation	
	RMSD	R	RMSD	R
	1.8767e-05	1	0.0045	0.9992

Tableau III .7: Les paramètres statistiques de model I de Gonfa et al [58]

	Apprentissage		Validation	
	RMSD	R^2	RMSD	R^2
	0.2722	0.9657	0.3460	0.9313

Tableau III .8: Les paramètres statistiques de model II de ce travaille

	Apprentissage		Validation	
T/K	RMSD	R	RMSD	R
318.15	2.5774e-06	1	0.0217	0.9992
328.15	7.0997e-06	1	0.0012	0.9996
338.15	2.5045e-05	0.9999	1.9494	0.9999
348.15	4.5701e-05	0.9999	6.6044e-04	0.9999
358.15	1.8463e-05	1	1.7314e-04	0.9999
368.15	1.3408e-05	0.9999	0.0038	0.9997

Tableau III .9: Les paramètres statistiques de model II de Gonfa et al. [58]

	Apprentissage		Validation	
T/K	RMSD	R^2	RMSD	R^2
318.15	0.3043	0.9719	0.4111	0.9476
328.15	0.2820	0.9731	0.3853	0.9484
338.15	0.2654	0.9735	0.3610	0.9487
348.15	0.2292	0.9740	0.3323	0.9510
358.15	0.2292	0.9704	0.3093	0.9520
368.15	0.2199	0.9752	0.2976	0.9513

- Il est clair que la supériorité du model neuronal par rapport aux modèles de régression linière multiple a deux aspect :
  - ✓ Un seule modèle neuronale pour toute la base de donnée, alors que les modèles de

régression sont données par température

- ✓ La précision de la qualité quantifie en terme de RMSD et du coefficient de corrélation est nettement meilleure pour le model neuronale

III.9 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons décrit en détail une procédure pour la modélisation neuronale du coefficient d'activité à dilution infini de l'eau dans liquide ionique. Nous avons également décrit la méthode d'évaluation de la performance du RNA optimisé sous forme de calcul de vecteur du meilleur ajustement linéaire entre les données expérimentales du coefficient d'activité et celles calculées par le RNA optimisé, et sous forme de calcul d'erreur ou de déviation des valeur calculées par rapport aux valeurs expérimentales et une comparaison de ces erreurs avec celles obtenues par les autres méthodes de modélisation du coefficient d'activité ,

Cette comparaison montre que le modèle neuronal obtenu possède une capacité de corrélation des données expérimentales très bonne.

Cette étude confirme les résultats de travaux antérieurs indiquant que les règles heuristiques, pour le choix du nombre de couches cachées et du nombre de neurones par couche cachées, n'ont aucune crédibilité, du moins pour les réseaux de type feedforward.

La règle la plus raisonnable est la règle d'essai et erreur en allant du réseau à structure simple vers des structures à plusieurs couches cachées, en fixant comme objectif une bonne capacité de généralisation et une performance fixée.

Conclusion générale
Et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Cette étude nous a permis de comprendre les défis auxquels fait face l'industrie pharmaceutique pour le développement de technologies durables visant à réduire les déchets industriels et d'arrêter l'utilisation de substances qui ont des effets négatifs sur la santé humaine et sur l'environnement.

Dans ce travail, nous avons donné un aperçu général sur les liquides ioniques qui présentent une nouvelle génération de solvants moins toxique, moins inflammable et moins polluant. Les liquides ioniques, sels fondus qui satisfont ces critères, sont envisagés comme alternatives des solvants organiques volatiles.

Dans ce travail, un réseau de neurones artificiel de type FeedForward a été créé et utilisé avec succès pour le calcul du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans différents liquides ioniques. Pour fonder un modèle de régression linéaire, 53 liquides ioniques très utilisés ont été étudiés. La température (T) et les descripteurs moléculaires ont été utilisés en tant que paramètres d'entrée.

Le RNA optimal est d'architecture : 9 neurones dans la couche d'entrée, 19 neurones dans la couche cachée et un neurone dans la couche de sortie.

La capacité de prédiction du modèle a été également prouvée par prédiction (interpolation et même extrapolation) du coefficient d'activité à dilution infinie de l'eau dans des liquides ioniques à partir d'un ensemble de données de test sélectionné arbitrairement.

Les résultats obtenus montrent une capacité du modèle résultant à corréler le coefficient d'activité a dilution infinie d'eau dans les liquides ioniques avec un coefficient de corrélation R^2=0.9993, et une Erreur Relative Absolue Moyenne de E=1.67%. Ces résultats s'avèrent très satisfaisants du point de vue de génie des procédés et sont très encourageants pour des futurs projets de modélisation des propriétés chimiques, physiques, ou thermodynamiques ou d'activité des liquides ioniques à partir des descripteurs moléculaires en utilisant les réseaux de neurones artificiels.

L'adaptation de procédés verts respectant l'environnent par l'utilisation des liquides ioniques nous impose la nécessité de consacrer beaucoup de recherches vers ce domaine qui est très promoteur, mais aussi qui est dans le besoin de rassembler le plus grand nombre d'information possibles sur les liquides ioniques afin de pouvoir les adhérer sur le terrain. Et comme perspectives nous suggérons :

- Elargir la base de données de coefficient d'activité pour d'autres LIs;

- Elargir la base de données de coefficient d'activité pour d'autres solvant ;
- De voir l'influence des autres familles de descripteurs sur le coefficient d'activité ;
- Utiliser d'autres propriétés intrinsèques des liquides ioniques tels que les propriétés critiques comme entrées.

Références Bibliographiques

References bibliographiques

[1] **Lancaster. M.,** Green chemistry, an introductory text, Cambridge, Royal Society of Chemistry,(2002).

[2] **Revelli . A.L,** 'Etude thermodynamique des liquides ioniques: Applications à la protection de l'Environnement'. Thèse de doctorat : Génie des Procédés et des Produits. Inst. Nat. Polytech, Lorraine.(2010).

[3] **Park J., Jung Y., Kusumah P., Lee J., Kwon K., et Lee C.K.,** Application of Ionic Liquids in Hydrometallurgy .(2014)

[4] **Grover., B. Singh., M. Bakshi., S. Singh.,** Quantitative structure- Property Relationship in pharmaceutical research Part2. Pharm. (2000)

[5] **Klamt, A. and Eckert, F**.: COSMO-RS: un nouveau procédé efficient pour la prédiction a priori de données thermophysiques de liquides. Fluid Phase Equilibria 172: 43-72 (2000)

[6] **Belvèze L. S.,** 'Modeling and measurement of thermodynamic properties of thèse de Master: Science in Chemical Engineering. University of Notre Dame, Indiana.(2004)

[7] **Kirchner. B., 2009,** Ionic liquids. Springer. (2009).

[8] **Wasserscheid., Welton.T.,** Ionic Liquids in Synthesis; Wiley-VCH: Weinheim, (2003). **Yim J-H., Song H.N., Yoo K-P., and Lim J.S., (2011),** Measurement of CO2 Solubility in Ionic Liquids: [BMP][Tf2N] and [BMP][MeSO4] by Measuring Bubble-Point Pressure, J. Chem. Eng. Data (2011), 56, 1197–1203.

[9] C:\Users\user\Desktop\Nouveau dossier (4)\CLE MOBILIS\Liquide ionique — Wikipédia.htm (consulté 26 août(2016)

[10]**Dunod.P,**'Liquides ioniques'. Http://www.perso.univ rennes1.fr/mathieu.pucheault/_ PDF/Publis/2010_Pucheault_Dunod.pdf (Consulté le 03/05/2017).

[11] **Bouafia H.,,** Etude Thermodynamique des Solvants type Liquides Ioniques : Application à la substitution des solvants polluants. Mémoire : présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER, UNIVERSITÉ KASDI MERBAH OUARGLA.(2013)

[12] **D. R. MacFarlane, M. Forsyth, P. C. Howlett, J. M. Pringle, J. Sun, G. Annat, W.Neil, E. I. Izgorodina**, Accounts of Chemical Research,(**2007)**

M. A. B. H. Susan, M. Yoo, H. Nakamoto, M. Watanabe, Chem. Lett., (**2003)**

[13] **F. Endres, S. Zein El Abedin**, Phys. Chem. Chem. Phys.,(**2006)**, 8, 2101 -2116

[14] **Moutiers G., Billard. I.,** ' Les liquides ioniques : des solvants pour l'industrie'.Technique de L'ingénieur (2011)

[15] **C. A. Angell, N. Byrne, J-P.** Belieres, Accounts of Chemical Research (2008)

[16] **Quijano G., Couvert A., Amrane A.** 'Ionic liquids: Applications and future trends in bioreactor technology'. Bioresource technology. 101, 8923-8930. **(2010),**

[17] U. Schroder, J. D. Wadhawan, R. G. Compton, F. Marken, P. A. Z. Suarez, C. S. Consorti, R. F. de Souza, J. Dupont, New J. Chem., , 24, 1009-1015. **(2000)**

[18] **Gutel T.,** Les liquides ioniques, leur utilisation et leur rôle comme solvants de réaction catalytique, https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00182860, Submitted on (29 Oct 2007).

[19] **Greaves.TL.,Drummond.CJ.** Protic ionic liquids: properties and applications Chemical Reviews108(1):206-237.(2008).

[20] **Jacquemin J.,** Thèse sur Etude thermodynamique de liquides ioniques non aqueux, Archives ouvertes.fr, https://tel.archives-ouveres.fr/tel-00693921, Submitted on (03/05/2012).

[21**] Olivier-Bourbigou,** H.; Magna, L. J. Mol. Catal. A(**2002)**

[22] **Olivier-Bourbigou**, H.; Vallee, C. In Multiphase Homogeneous Catalysis; WileyVCH: Weinheim, (2005)

[23] **Yoshida, Y.; Baba, O.; Saito, G. J. Phys. Chem. B 2007, 111, 4742-4749. [21]Bibal, C.; Santini, C. C.; Chauvin, Y.; Olivier-Bourbigou, H.; Vallée, C**. In PCT Int.Appl.; IFP: France, (2007)

[24**] J. M. Crosthwaite, M. J. Muldoon, J. K. Dixon, J. L. Anderson and J. F. Brennecke** ; J. Chem. Thermo (2005)

[25] **D. M. Fox, J. W. Gilman, H. C. Delong, and P. C. Trulove** ; J. Chem. Thermo 37, pp 900 - 905 **(2005)**.

[26] **A. Jarosik, S. R. Krajewski, A. Lewandowski, P. Radzimski** ; Journal of Molecular Liquids 123, pp 43 - 50 **(2006)**.

[27] F. Endres, M. Bukowski, R. Hempelmann , H. Natter ; Angew. Chem. Int. Ed. 42, pp 3428 - 3430 **(2003)**.

[28] **Baghban A., Ahmadi M.A., et Shahraki B.H.** Prediction Carbon Dioxide solubility in presence of various ionic liquids using computational intelligence approaches,J.of Supercritical Fluids, http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.supflu.2015.01.002 (**2015**)

[29] **Zang, S., Fang, D.-W., Li, J., Zhang. Y., Yue, S,** the estimation of physico Chemical properties of ionic liquid< i> N<-i>propylpyridine rheniumate. Fluide Phase Equilibria **.(2009)**

[30] Lagrost.s . Lewandowski, ,thermo , Welton ; J. Chem. Soc. Dalton Trans (2008)

[31] **H.N.V.Temperley., D.H.Trevena., D.H.Trevena., ,** « Les liquides et leur propriétés traité moléculaire et macroscopique avec applications ».traduction J.CI.LENGRAND .technique et Documentation, Rue Lavoisier-75008 Paris-(1980).

[32] Borra, E. F. et al. ; NATURE 447, pp 979 - 981 **(2007)**

[33] **Haghbakhsh R., Soleymani H., Raeissi S.,** A simple correlation to predict high pressure solubility of carbon dioxide in 27 commonly used ionic liquids, J. of Supercritical Fluids 77 (2013)

[34] **C. Hardacre, J. D. Holbrey, M. Nieuwenhuyzen and T. G. A. Youngs** ; Acc. Chem. Res. 40, pp 1146 - 1155 **(2007)**

[35] **L, Chabane-dammak,** " Etude des propriétés physico-chimiques et de la microstructure des membranes échangeuses d'ions, modifiées ou non, en présence d'un solvant mixte eau-méthanol et à différentes températures ". Universite PARIS XII, (2007)

[36] **Hebrard, F,** Mode de fonctionnement du cobalt dans l'hydroformylation des alcènes catalysée par le système ${$[Co2 (CO) 8]/Pyridine/Liquide Ionique$}$.(2006)

[37] **C, Thibault,** "Analyse bidimensionnelle du transport ionique à travers une membrane échangeuses d'anions ", Université Montpellier II(2008)

[38] **H. Hamani,** " Membranes Echangeuses d'ions : caractérisation physico-chimique d'une membrane Echangeuse se cation modifiée chimiquement avec un polymère conducteur", Mémoire de magister, USTO-MB, (2006)

[39] **Djaafar,**"Caractérisation voltampérométrique d'un matériau polymère ionique", Mémoire de magister, Université M-B Oran, (2009)

[40] **C. Allen ; P. Richard ; A. Ward ; L. van de Water ; A. Masters ; T. Maschmeyer,** " Facile synthesis of ionic liquids possessing chiral carboxylates" ; Tetrahedron Letters 47, 7367-7370 ,(2006)

[41] **M. Hasib-ur-Rahman; M. Siaj; F. Larachi, ''Ionic** liquids for CO2 capture – development and progress"; Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 49, 313-322, (2010)

[42] **D.R.MacFarlane, M.Forsyth, P.C.Howlett, J.M.Pringle, J.Sun, G.Annat, W.Neil, E.I.Izgorodina,** "Ionic Liquids in Electrochemical Devices and Processes: Managing Interfacial Electrochemistry", Acc.Chem.Res.40, 1165–1173, (2007).

[43] **Sudo RT., Zapata-Sudo G., Barreiro EJ., 2001,** The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats. British Journal of Pharmacology. (2001)

[44]R. **Audinos, A. Nassr-Allah, J. R. Alvarez, J. L. Andres, R. Alvarez,** " Electrodialysis in the separation of dilute aqueous solutions of sulfuric and nitric acids" J. Membr. Sci, (1993)

[45] **Kirchner. B,** Ionic liquids. Springer. (2009).

[46] **Revelli A. L., Mutelet F. et Jaubert J. N.** 'Utilisation des liquides ioniques, solvants “verts”, pour la récupération de composés organiques'. Séminaire RP2E, Jeudi 15 Janvier. LTPM, Nancy- Université. **(2009),**

{46] http://fr. wikipedia. org/wiki/Relation quantitative_structure_à_activité b.

[47] **] Todeschini R., Consonni V. -** “Handbook of Molecular Descriptors“. Wiley Verlag Helvetica Chimica (VHC), 11, pp .667. **(2001)**

[48] **Borman S.** - “New QSAR Techniques Eyed for Environmental Assessments“. Chemistry News, 68, pp. 20-23. **(1990)**

[49]] **Corinne H. -** “ Recherche D’inhibiteurs De Haute Affinite De L’adn Polymerase Beta Par Criblage Virtuel Et Rmn “. Thèse de doctorat. Université De Toulouse (France). **(2008)**

[50] **Meng E.C., Shoichet B.K., Kuntz I.D. -** “Automated Docking with Grid-Based Energy Evaluation”. Journal of Computational Chemistry, 13, pp. 505-524. **(1992)**

[51] **Si-Moussa Cherif,** Modélisation des Équilibres de Phases à Pressions Élevées par les Réseaux de Neurones Artificiels, Thèse de Doctorat, École Nationale Polytechnique, Alger. **(2010)**

[52] **Marc P. -** " Réseaux De Neurones ", Thèse de doctorat de l'Université Laval (France). **(2004)**

[53].file:///C:/Users/user/Desktop/Nouveau%20dossier%20(4)/CLE%20MOBILIS/Activit%C3%A9%20chimique%20%E2%80%94%20Wikip%C3%A9dia.htm

[54] **Chen S. S. and Kreglewski A.** , Applications of the Augmented van der Waals Theory of Fluids. I. Pure Fluids. Ber. Bunsen-Ges. 81 (10), 1048. **(1977)**

[55] **Jean-Pierre Corriou,** « Thermodynamique chimique - Définitions et relations fondamentales », Techniques de l'ingénieur, base documentaire : Thermodynamique et cinétique chimique, pack : Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique, univers : Procédés chimie - bio - agro, J 1025, pp. 1-19, (1984)

[56] **Andreas Klamt, Gerard J. P. Krooshof,** Ross Taylor "COSMOSPACE: Alternative aux modèles classiques des coefficients d'activité ", AIChE J., 48(10), 2332-2349, (2002)

[57] **Klamt, A. and Eckert, F.:** COSMO-RS: un nouveau procédé efficient pour la prédiction a priori de données thermophysiques de liquides. Fluid Phase Equilibria 172: 43-72 (2000)

[58] **Girma Gonfa a,*, Mohamad Azmi Bustam a, Azmi M. Shariffa, Nawshad Muhammad b,Sami Ullah ,** Quantitative structure–activity relationships (QSARs) for estimation of activity coefficient at infinite dilution of water in ionic liquids for natural gas dehydration, journal of the Taiwan institute of chemical engineer 66 (2019) 222-229

[59] **Eckert, F. and Klamt, A. :** "Fast Solvent Screening" via la chimie quantique: l'approche COSMO-RS. AIChE J. 48(2): 369-385 (2002)