

N° d'ordre : 01 /2008-M/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche scientifique
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI
BOUMEDIENE



FACULTE DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de **MAGISTER**

EN CHIMIE

Spécialité: Physico Chimie Théorique et Chimie Informatique

Par :

BENALI Rima

Sujet :

***Etude théorique de composés hétérocycliques d'intérêt biologique :
Structures et propriétés moléculaires.***

Soutenu le 13 / 10 / 2008, devant le Jury suivant :

Mme B. KOLLI.....Professeur, U.S.T.H.B.....Président
Mr H. MEGHEZZI.....Professeur, U.S.T.H.B.....Directeur de Thèse
Mr M. BRAHIMI..... Professeur, U. S. T. H. BExamineur
Mme S. DJENNANE.....Maître de Conférences à l'U.S.T.H.BExamineur
Mr M. NAIT ACHOUR....Professeur, U.S.T.H.B Examineur

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Thermodynamique et Modélisation Moléculaire (L. T. M. M.), de la Faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B, sous la direction de Monsieur le Professeur Hacène Meghezzi.

Je tiens en premier lieu à remercier mon Directeur de thèse Monsieur Hacène Meghezzi Professeur à l'U.S.T.H.B, de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je le remercie également pour sa disponibilité, pour ses précieux conseils, je voudrais lui exprimer ma profonde et respectueuse gratitude.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Madame le Professeur Bellara KOLLI de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de cette Thèse.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur Méziane BRAHIMI, Professeur à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.

J'exprime également mes remerciements à Madame Sema DJENNANE, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Monsieur Madjid NAIT ACHOUR, Professeur à l'U.S.T.H.B, a accepté de juger ce travail, je lui exprime mon profond respect.

*Je remercie tous les membres de notre Laboratoire (L. T. M. M.) :
Mmes S. DJENNANE et Y. AKACEM, Melle D. HAMOUTENE, Mrs H. MEGHEZZI et
M. NAIT ACHOUR, Enseignants chercheurs à la Faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B.*

Je remercie également mes collègues de Laboratoire (L. T. M. M.) : N. GUECHTOULI, A. LADJARAFAI, M. R. BELMECHRI, N. DJEBRA, F. IBERSIENE, M. A. BENMENSOUR, N. ACHOUI, K. ZAIIOUA, M. AZAYEZ, S. BOUNAB, S. OUMGHAR, A. AMAR, M. ZEROUKI et K. SIDI SAID pour leur amitié et leur soutien moral.

Mes plus sincères remerciement vont également à : Samia KADOUR, Nabila TRIAKI, Naziha BENAMROUCHE et Kahina SIDI SAID.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mme le Professeur Bellara KOLLI, Professeur à l'U.S.T.H.B, pour son aimable collaboration.

Je remercie toute ma famille : mon père, ma mère, mes frères et mes sœurs pour leur soutien, leur encouragement et leur aide.

Je remercie la Direction de la Faculté de Chimie, ainsi que les Enseignants, le personnel administratif et technique pour leur bienveillance.

Abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique.	TAL	: Triacétique lactone.
ARN	: Acide ribonucléique.	TST	: Transition State Theory.
AM1	: Austin Model 1.		
B3LYP	: Becke à trois paramètres, Lee, Yang et Parr.		
B88	: Becke (1988).		
CNDO	: Complete Neglect of Differential Overlap.		
CI	: Configuration Interaction.		
DFT	: Density Functional Theory.		
GTO	: Gaussian type orbitals.		
GGA	: Generalized Gradient Approximation.		
HOMO	: Highest occupied Molecular Orbital.		
INDO	: Intermediate Neglect of Differential Overlap.		
IRC	: Intrinsic Reaction Coordinate.		
IR	: Intermédiaires réactionnels.		
LCAO	: Linear Combination of atomic orbitals.		
LYP	: Lee, Yang et Parr.		
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.		
LDA	: Local density approximation.		
LSD	: Local Spin Density.		
MK	: Merz- Kollman		
MPn	: Moller Plesset d'ordre n.		
MNDO	: Modified Neglect of Differential Overlap.		
NDDO	: Neglect of Diatomic Differential Overlap.		
NPA	: Natural population Analysis		
PM3	: Parametric Model 3.		
PW91	: Perdew et Wang (1991).		
P86	: Perdew (1986).		
RDN	: Recouvrement Différentiel Nul.		
STO	: Slater type orbitals.		
TS	: Transition state.		

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Introduction Générale	1
Bibliographie.....	5
 <u>Chapitre I</u> : Méthodes de calculs Quantiques	8
 I-1) Equation de Schrödinger.....	9
<i>I-1-a) Approximation de Born-Oppenheimer</i>	10
<i>I-1-b) Approximation orbitalaire</i>	11
 I-2) Les méthodes ab initio	12
<i>I-2-a) La méthode Hartree-Fock</i>	12
<i>I-2-b) Les méthodes post Hartree-Fock</i>	16
I-2-b- α) La méthode de perturbation Moller Plesset MPn	17
I-2-b- β) La méthode d'interaction de configuration (CI)	17
 <i>I-2-c) Les bases d'orbitales atomiques</i>	18
I-2-c- α) Bases de Slater ou STO	19
I-2-c- β) Bases Gaussiennes ou GTO.....	20
I-2-c- δ) Bases Contractées	21
I-2-c- γ) Les pseudopotentiels de cœur	23
 I-3) Les Méthodes semi empiriques.....	24
<i>I-3-a) Approximation du RDN</i>	25
<i>I-3-b) Les méthodes semi empiriques de type NDDO</i>	26
α) Enthalpie de formation	26
β) Géométries.....	27
γ) Moments dipolaires.....	28

I-4) La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	30
<i>I-4-a) Fondements de la théorie.....</i>	30
<i>I-4-b) Théorèmes de Hohenberg et Kohn</i>	30
Ø Premier théorème	31
Ø Deuxième théorème.....	31
<i>I-4-c) Les équations de Kohn-Sham (KS)</i>	31
<i>I-4-c-α) Les fonctionnelles LDA</i>	33
<i>I-4-c-β) Les fonctionnelles GGA</i>	34
<i>I-4-c-γ) Les Fonctionnelles hybrides</i>	36
<i>I-4-d) Classement des différentes fonctionnelles</i>	37
<i>I-4-e) Performances de la théorie de la fonctionnelle de la densité.....</i>	37
<i>α) Longueurs et angles de liaison</i>	37
<i>β) Potentiels d'ionisation.....</i>	38
<i>γ) Affinités électroniques.....</i>	38
<i>δ) Chaleurs de formation</i>	39
Bibliographie.....	40
<u>Chapitre II</u> : Réactivité Chimique.....	43
II-1) Introduction	44
II-2) Etude théorique de la réactivité chimique.....	44
<i>II-2-a) Théorie des orbitales moléculaires frontières.....</i>	44
<i>II-2-a-α) Contrôle de Charge et Contrôle Frontalier.....</i>	45
<i>II-2-a-β) Réactifs électrophile et nucléophile.....</i>	46
<i>II-2-b) Théorie de l'état de transition</i>	46
II-3) Optimisation de géométrie.....	48

II-4) Surface d'énergie potentielle et Profil énergétique	49
II-5) Indices de réactivité dérivant de la DFT	51
• Potentiel chimique électronique (μ).....	52
• Dureté et Mollesse chimique (η et S).....	53
• Electrophilie (ω).....	53
II-6) Techniques de calcul	54
Bibliographie.....	55

Chapitre III : Etude PM3 et DFT de la structure et de la réactivité chimique
d'une série de pyrimidines substituées.....57

III-1) Présentation du travail	58
III-2) Stabilité des réactifs	60
III-2-a) Etude de la TAL (triacétique lactone)	60
• Longueurs et angles de liaison	61
III-2-b) Etude de la 2-aminobenzimidazole	62
• Longueurs et angles de liaison	63
III-3) Ecart énergétique.....	64
III-4) Utilisation des descripteurs chimiques	65
III-4- a) Indices de réactivités issues de la DFT	65
III-4-b) Indices statiques : nature des sites d'attaque.....	66
α) Cas de la Triacétique lactone (TAL).....	66
• Charges atomiques.....	67
• Orbitales Frontières.....	67
β) Cas de la 2-Amino benzimidazole	68
• Charges atomiques.....	69
• Orbitales Frontières.....	69
III-5) Synthèse Organique: mécanisme global	70
III-6) Etude théorique détaillée du mécanisme réactionnel	72

<u>Etape A</u>	72
<i>III-6-a) Etude de la réactivité de la 2-amino benzimidazole et de la triacétique lactone</i>	72
III-6-a-α) Longueurs et angles de liaison	74
III-6-a-β) Charges atomiques	76
III-6-a-γ) Orbitales Frontières	77
<i>III-6-b) Grandeurs thermodynamiques</i>	78
III-7) Formes tautomères et intermédiaires réactionnels	82
<i>III-7-a) Recherche Conformationnelle</i>	84
Ø Intermédiaire (IS2)	84
Ø Intermédiaire (IS3)	86
Ø Intermédiaire (IS4)	87
Ø Intermédiaire (IS5)	89
<i>III-7-b) Paramètres énergétiques des différents tautomères</i>	91
<i>III-7-c) Constantes d'équilibres et fractions molaires</i>	92
<i>III-7-d) Réactions de transfert du proton</i>	94
Ø Equilibre tautomère $IS2 \rightleftharpoons IS3$	94
• Longueurs et angles de liaison.....	96
• Charges atomiques	98
Ø Equilibre tautomère $IS3 \rightleftharpoons IS5$	100
• Longueurs et angles de liaison.....	102
• Charges atomiques	103

<u>Etape B</u>	105
III-8) Synthèse du produit final	105
<i>III-8- a) Etude comparée en méthode PM3 des deux chemins</i>	106
<i>III-8- b) Etude comparée en méthode DFT des deux chemins</i>	107
<i>III-8- c) Barrières énergétiques et rendements de réaction</i>	108
III-9) Conclusion	110
Bibliographie.....	111
 Conclusion générale et Perspectives	 115

Introduction Générale

La Modélisation Moléculaire, qui est l'un des domaines scientifiques où les calculs les plus laborieux sont effectués [1], a connu un développement considérable en raison du progrès enregistré dans la puissance des ordinateurs et la conception de logiciels de programmation [2]. Son objectif est basé sur l'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention des modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires [3]. La modélisation moléculaire comporte plusieurs domaines tels que la chimie quantique et la mécanique moléculaire.

La chimie quantique présente un grand intérêt car elle fournit des informations sur des molécules difficiles à étudier expérimentalement. Ces molécules pouvant être des intermédiaires ou même des états de transition caractérisés par une durée de vie très courte [4]. La chimie quantique est donc un outil de recherche puissant, utile et complémentaire de l'expérience.

Les hétérocycles, qui font l'objet de notre intérêt, jouent un rôle important dans la chimie médicinale et entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes [5,6]. Les pyrimidines, qui constituent une classe d'hétérocycles d'une grande importance biologique [7], forment des unités structurales essentielles que l'on trouve dans les composés naturels comme la vitamine B1. Ces composés entrent aussi dans la synthèse des médicaments (barbituriques) et dans les préparations de chimiothérapie (fluorouracile) [8]. Les pyrimidines servent de fonctions essentielles dans le métabolisme humain [9] car elles font partie des acides nucléiques [10]. Les bases pyrimidiques qui existent dans l'ADN (Acide désoxyribonucléique), sont la cytosine (C), la thymine (T), tandis que dans l'ARN (Acide ribonucléique), se trouvent les bases pyrimidiques suivantes : la cytosine (C) et l'uracile (U). Le rôle de ces bases est donc important dans la promotion de la prolifération cellulaire [11], de même l'anneau de pyrimidine (figure 1) existant dans une molécule organique montre leur activité comme agent anti malaria et anti-infections [12].

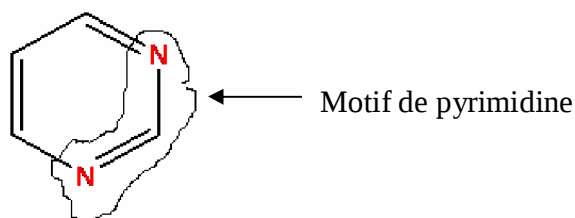
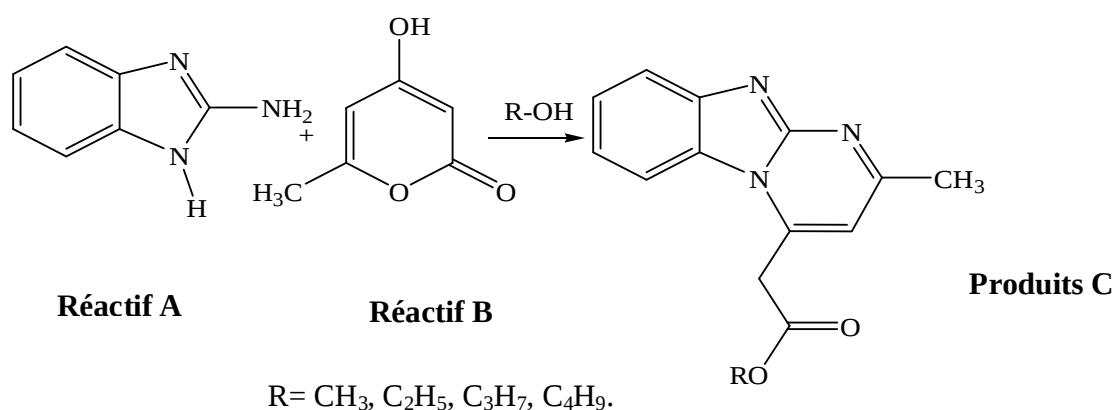


Figure 1 : Anneau de pyrimidine.

Dans ce travail, nous étudions la réaction de synthèse des pyrimidines (figure 2) qui a été faite dans différents alcools R-OH avec R= CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉ [13], par l'action d'une amino benzimidazole d'intérêt biologique et pharmacologique [14,15] sur la triacétique lactone, produit naturel très utile en synthèse hétérocyclique [16,17]. Cette synthèse organique a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de l'USTHB [18]. La réaction globale résumant cette synthèse est :



Composés		Nomenclature des composés
Réactif A		2-amino benzimidazole.
Réactif B		Triacétique lactone = TAL= 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one.
Produits C	R= CH ₃	methyl (2-methylpyrimido [1, 2-a] benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₂ H ₅	ethyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₃ H ₇	propyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₄ H ₉	butyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.

Figure 2: Réaction globale de formation des pyrimidines.

Afin de cerner les coordonnées de cette réaction et d'apporter à l'expérimentateur des indications sur les indices statiques, les paramètres géométriques et énergétiques, nous avons entrepris de mener cette étude théorique du mécanisme de synthèse des pyrimidines au moyen des méthodes de la chimie quantique. Les calculs ont été réalisés en phase gazeuse par la méthode semi empirique PM3 [19] qui demande un temps de calcul très court. Pour avoir des résultats plus précis, nous avons utilisé la méthode qui tient compte de la corrélation électronique dénommée théorie de la fonctionnelle de la densité DFT [20] à l'aide de la fonctionnelle B3LYP, fonctionnelle la plus utilisée ces dernières années [21]. Notons que la base employée est la 6-31G**. Les calculs ont été réalisés au moyen des chaînes de programmes G98 [22] et G03 [23].

La réactivité chimique des réactifs a été étudiée à l'aide des descripteurs chimiques telles que les orbitales frontières (O.F) [24], les charges atomiques de Mülliken [25], les charges électrostatiques [26, 27], les charges naturelles NPA (Natural population Analysis) [28] et les indices dérivant de la DFT [29-31].

Les composés de la réaction, qui constituent des intermédiaires réactionnels, se présentent sous plusieurs formes tautomères. Le phénomène de tautométrie joue un rôle important dans le domaine de la chimie et de la biochimie [32-35], aussi la recherche de la structure de tous les tautomères a fait l'objet d'une étude complète. Les différents états stationnaires de la réaction ont été déterminés à l'aide des techniques SCAN [36], QSTN [37,38] et IRC [39,40].

Après cette introduction générale, nous présentons dans le premier chapitre des rappels sur les méthodes de calculs quantiques. Dans le deuxième chapitre, nous donnons quelques notions de base sur la réactivité chimique. L'ensemble des résultats obtenus sur l'étude théorique de la réaction de synthèse des pyrimidines fait l'objet du troisième chapitre. Ce travail se termine par une conclusion générale et les perspectives à venir.

Bibliographie

- [1]- R. Brown, I. Sharapov, Int. J. Parallel. Prog., 35, (2007), 441– 458.
- [2]- B. Andersh, Chem. Educator, 5, (2000), 20–23.
- [3]- J. P. Lowe, K. A. Peterson, Quantum Chemistry, Elsevier Inc, (2006), New York.
- [4]- P. Arnaud, Chimie Organique, Dunod édition, (1997), Paris.
- [5]- S. Gabillet, D. Lecerclé, O. Loreau, M. Carboni, S. Dézard, J. M. Gomis, F. Taran, Org. Lett., 9, (2007), 3925-3927.
- [6]- A. A. Mohamed, A. W. El-Harby, J. Mol. Struct. (Theochem), 817, (2007), 125 – 136.
- [7]- A. N. Chermahini, H. A. Dabbagh, A. Teimouri, J. Mol. Struct. (Theochem), 857, (2008), 105–110.
- [8]- M. V. Pryadeina, V. Burgart, M. I. Kodess, V. I. Saloutin, Russian Chemical Bulletin, 54, (2005), 2841-2845.
- [9]- M. Loffler, L. D. Fairbanks, E. Zameitat, A. M. Marinaki and H. A. Simmonds, TRENDS in Molecular Medicine, 11 N°9, (2005), 430-437.
- [10]- N. Zollner, Proc. Nuti. Soc., 41, (1982), 329.
- [11]- J. E. Kurtz, P. Dufour, B. Duclos, J. P. Bergerat, F. Exinger, Bulletin du Cancer, 91, (2004), 133-9.
- [12]- T. Yakaiah, B. P. V. Lingaiah, B. Narsaiah, K. Pranay Kumar, U. S. N. Murthy, European Journal of Medicinal Chemistry, 43, (2008), 341-347.
- [13]- M. Fodili, Docteur d'état, USTHB, (2005), Alger.
- [14]- V. J. Cee, N. S. Downing, Tetrahedron Letters, 47, (2006), 3747 – 3750.
- [15]- M. A. Maldonado, E. V. Zahinos, F. L. Giles, A. B. Garcia, Polyhedron, 26, (2007), 3112-3120.
- [16]- B. Elotmani, M. Mahi, E. M. Essassi, C. R. Chimie, 5, (2002), 517-523.
- [17]- K. C. Majumdar, U. K. Kundu, and S. Ghosh, Tetrahedron, 58, (2002), 10309.

- [18]- N. Bennamane, L. Hammal, Y. Bentarzi, B. Nedjar-Kolli, A. Geronikaki, Bioorg. Med. Chem., 16, (2008), 3059-3066.
- [19]- J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem.,10, (1989), 209-220; *ibid*, 10, (1989) , 221-264.
- [20]- a/ W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev.,A140, (1965),1133.
b/ C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques, A Primer in Density Functional Theory, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2003), Germany.
- [21]- S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem.,111, (2007) ,42.
- [22]- Gaussian 98, Revision A.9,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [23]- Gaussian 03, Revision B.04,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford,

- J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [24]- N. Trong Anh, Orbitales Frontières, inter édition, (1995), Paris.
- [25]- R. S. Mulliken, J. Chem. Phys., 23, (1955), 1833-1840.
- [26]- U. C. Singh, P. A. Kollman, J. Comput. Chem., 5, (1984), 129.
- [27]- B. H. Besler, K. M. Merz, P. A. Kollman, J. Comput. Chem., 11, (1990), 431.
- [28]- A. E. Reed, R. B. Weinstock, R. B. Weinhold, J. Chem. Phys., 83, (1985), 735.
- [29]- R. G. Parr, W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford Science Publications, (1989), New York.
- [30]- K. Hemelsoet, V. V. Speybroeck, M. Waroquier, Chemical Physics Letters, 444, (2007), 17-22.
- [31]- J. L. Moncada, A. T. Labbé, Chemical Physics Letters, 429, (2006), 161-165.
- [32]- H. Wang, H. Zhang, O. K. Abou-Zied, C. Yu, F. E. Romesberg, M. Glasbeek, Chem. Phys. Lett., 367, (2003), 599.
- [33]- G. A. Ibanez, G. M. Escandar, A. C. Olivieri, J. Mol. Struct., 61, (2003), 645.
- [34]- H. Fu, A. P. Fu, J. Mol. Struct. (Theochem), 818, (2007), 136-170.
- [35]- X. Zhao, D. Z. Chen, J. Mol. Struct. (Theochem), 820, (2007), 74 – 79.
- [36]- J. B. Foresman, A. E. Frisch, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian, Inc, (1993), Pittsburgh, PA.USA.
- [37]- H. B. Schlegel, Exploring potential energy surfaces for chemical reactions: an overview of some practical methods, J. Comput. Chem., 24, (2003), 1514-1527.
- [38]- C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch, J. Comput. Chem. 17, (1996), 49.
- [39]- C. Gonzalez, H. B. Schlegel, An Improved Algorithm for Reaction Path Following, J. Chem. Phys., 90, (1989), 2154.
- [40] - C. Gonzalez and H. B. Schlegel, Reaction Path Following in Mass Weighted Internal Coordinate, J. Phys. Chem., 94, (1990), 5523.

Chapitre I :
Méthodes de calculs
Quantiques

On distingue généralement deux catégories de méthodes de calculs quantiques :

- Les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [1], qui visent à déterminer la fonction d'onde du système étudié, telles que les méthodes ab initio, les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques.
- La méthode ou théorie de la fonctionnelle de la densité, en anglais Density Functional Theory (DFT) [2], qui utilise la densité électronique $\rho(r)$ du système étudié. C'est une méthode qui tient compte de la corrélation électronique et actuellement elle est très utilisée dans les calculs.

I-1) Equation de Schrödinger :

E. Schrödinger a proposé en 1926, une équation fondamentale dite équation de Schrödinger, dont la résolution, permet de déterminer toutes les informations du système polyélectronique étudié n électrons et M noyaux.

Cette équation s'écrit :

$$\mathbf{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

H est l'opérateur Hamiltonien du système ; E désigne l'énergie totale du système et Ψ est la fonction d'onde du système.

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) l'opérateur hamiltonien s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \quad (2)$$

Les opérateurs exprimés en u.a, sont donnés comme suit:

$$\hat{T}_E(r) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i : \text{Opérateur énergie cinétique électronique} \quad (3)$$

$$\hat{T}_N(R) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2 M_K} \Delta_K : \text{Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux} \quad (4)$$

de masse M_K

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}} : \text{Opérateur d'attraction électron-noyau.} \quad (5)$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} \quad : \text{Opérateur de répulsion électron – électron} \quad (6)$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad : \text{Opérateur de répulsion noyau –noyau} \quad (7)$$

Δ_i : l'opérateur Laplacien du $i^{\text{ème}}$ électron qui s'écrit :

$$\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}$$

Z_K, Z_L représentent les charges du $K^{\text{ième}}$ et $L^{\text{ième}}$ noyau.

r_{iK}, r_{ij} et r_{KL} caractérisent respectivement la distance entre l'électron i et le noyau K , la distance entre les deux électrons i et j et enfin la distance entre les noyaux K et L .

L'hamiltonien s'écrira alors :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^M \frac{1}{2M_K} \Delta_K - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad (8)$$

I-1-a) Approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer [3] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation, en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, en raison de la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). On considère donc que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux figés, dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule $\Psi(r, R)$ s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques $\Psi_{el}(r, R)$ par des fonctions nucléaires $\Psi_N(R)$:

$$\Psi(r,R) = \Psi_{el}(r,R) \Psi_N(R) \quad (9)$$

r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

L'équation de Schrödinger électronique devient :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (10)$$

Avec

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (11)$$

I-1-b) Approximation orbitalaire :

En 1928, Hartree [4] a introduit l'approximation orbitalaire, qui consiste à découpler les électrons en développant la fonction en un produit des fonctions monoélectroniques, ce modèle est nommé modèle à particule indépendantes.

$$\Psi = \prod_{i=1}^n \Phi_i(i) \quad (12)$$

Φ_i désigne l'orbitale i

Pour décrire complètement un électron, il est nécessaire de tenir compte de son spin, le mouvement orbitalaire et le mouvement de spin étaient indépendants. La fonction d'onde électronique est composée d'une partie spatiale et d'une partie de spin, cette fonction est appelée spinorbitale et s'écrit :

$$\Phi(r, s) = \varphi(r) \eta(s) \quad (13)$$

Où r et s sont les coordonnées d'espace et de spin.

η désigne la fonction de spin α ou β .

Pour un système polyélectronique, la fonction d'onde d'écrira :

$$\Psi = \Phi_1(1)\Phi_2(2)\dots\Phi_n(n) \quad (14)$$

Cette fonction d'onde ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, aussi en posant qu'une spinorbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation des coordonnées d'espace et de spin, cette nouvelle fonction obéit au principe d'exclusion de Pauli [5].

I-2) Les méthodes ab initio :

I-2-a) La méthode Hartree-Fock [6,7]:

Pour tenir compte de l'indiscernabilité des électrons et du principe de Pauli, la fonction d'onde totale polyélectronique est écrite sous forme d'un produit antisymétrisé d'OM au moyen d'un déterminant de Slater [8].

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(1)\alpha(1)\Phi_1(1)\beta(1) & \dots & \Phi_m(1)\alpha(1)\Phi_m(1)\beta(1) \\ \Phi_1(2)\alpha(2)\Phi_1(2)\beta(2) & \dots & \Phi_m(2)\alpha(2)\Phi_m(2)\beta(2) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(n)\alpha(n)\Phi_1(n)\beta(n) & \dots & \Phi_m(n)\alpha(n)\Phi_m(n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (15)$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$: Facteur de normalisation de la fonction avec n : nombre d'électrons.

De manière abrégée :

$$\Psi = \left| \phi_1^- \phi_1^- \dots \phi_m^- \phi_m^- \right| \quad (16)$$

L'énergie électronique s'exprime par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (17)$$

H_{el} : représente l'hamiltonien du système donné par la relation (11).

En posant:

$$h^c_{(i)} = -\frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{r_{ik}} \quad (18)$$

Avec $h^c(i)$ désigne l'opérateur monoélectronique de cœur qui décrit le mouvement de l'électron i dans le seul champ des M noyaux.

L'expression de l'énergie électronique E_{el} s'écrit :

$$E_{el} = \sum_{k=1}^m \left[2h^c_{kk} + \sum_{l=1}^m (2J_{kl} - K_{kl}) \right] \quad (19)$$

Avec

$$h^c_{kk} = \langle \phi_k(i) | h^c | \phi_k(i) \rangle : \text{Intégrales monoélectroniques de cœur.} \quad (20)$$

$$J_{kl} = \left\langle \phi_k(i) \phi_k(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_l(j) \phi_l(j) \right\rangle : \text{Interaction coulombienne moyenne entre} \quad (21)$$

deux électrons situés dans les orbitales ϕ_k et ϕ_l .

$$K_{kl} = \left\langle \phi_k(i) \phi_l(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_k(j) \phi_l(j) \right\rangle : \text{Intégrales d'échange.} \quad (22)$$

Pour obtenir l'énergie la plus basse du système, il est important d'appliquer le principe variationnel qui conduit aux équations de Hartree-Fock suivantes :

$$\hat{F}(i) \phi_k(i) = e_k(i) \phi_k(i) \quad (23)$$

Où $\hat{F}$ est l'opérateur de Fock donné par la relation suivante :

$$\hat{F}(i) = h^c(i) + \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(i) - \hat{K}_l(i)) \quad (24)$$

$h^c(i)$: L'hamiltonien monoélectronique du cœur.

$\hat{J}_l(i)$: Opérateur Coulombien.

$\hat{K}_l(i)$: Opérateur d'échange.

Les équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit à base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock, et le système d'équations (23) est résolu de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est répétée jusqu'à ce que le champ électrostatique ressenti par un électron (champ provoqué par les autres électrons dans les autres orbitales) reste stationnaire, ce qui est appelée « méthode à champ auto cohérent » (ou SCF= Self Consistent Field).

Pour simplifier les équations de Hartree-Fock, Roothaan a proposé de remplacer chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation LCAO [9], donnée par la relation suivante :

$$\phi_k = \sum_{t=1}^N C_{tk} \phi_t \quad (25)$$

C_{tk} : Coefficients des orbitales atomiques.

A partir de cette approximation, nous obtenons les équations de Hartree-Fock-Roothaan sous la forme matricielle suivante:

$$FC_k = e_k S C_k \quad (26)$$

Le système séculaire correspondant est :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (27)$$

Où : e_k est l'énergie de l'OM ϕ_k .

S est la matrice des intégrales de recouvrement dont les éléments sont:

$$S_{tu} = \langle \varphi_t | \varphi_u \rangle \quad (28)$$

F : la matrice de Fock, dont les éléments sont donnés par la relation:

$$F_{tu} = h_{tu}^c + \sum_{r,s} p_{rs} \left[\langle tu | rs \rangle - \frac{1}{2} \langle tr | us \rangle \right] \quad (29)$$

h_{tu}^c : Sont les intégrales monoélectroniques de cœur.

p_{rs} et $\langle tu | rs \rangle$ étant respectivement, les éléments de la matrice densité et les intégrales de répulsion électroniques, donnés par les relations suivantes:

$$p_{rs} = 2 \sum_k^{occ} C_{rk} C_{sk} \quad (30)$$

$$\langle tu | rs \rangle = \iint \varphi_t^*(i) \varphi_u^*(i) \frac{1}{r_{ij}} \varphi_r(j) \varphi_s(j) d\tau_i d\tau_j \quad (31)$$

Le facteur 2 dans l'expression de p_{rs} indique que chaque OM est doublement occupée.

Par la résolution des équations de Hartree-Fock-Roothaan (HFR) à partir de l'équation (27), on aboutit à l'expression de l'énergie totale suivante :

$$E = \sum_k^{occ} (e_k + h_{kk}^c) + \sum_{K>L} Z_K Z_L \frac{1}{r_{KL}} \quad (32)$$

h_{kk}^c : Intégrale monoélectronique de cœur donnée par la relation (20).

Lorsque la résolution des équations HFR s'effectue sans aucune approximation apportée sur l'expression de l'hamiltonien du système ou sans introduire des paramètres empiriques dans les expressions des intégrales, la méthode de calcul est dite de type *ab initio*.

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale E_{HF} appelée énergie de corrélation électronique. D'après Löwdin [10], l'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie exacte du système et l'énergie Hartree-Fock (HF) donnée par la relation:

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (33)$$

I-2-b) Les méthodes post Hartree-Fock :

La théorie Hartree-Fock présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de l'énergie de corrélation des électrons. Or, dans le modèle de Hartree-Fock, cet effet est en partie négligé puisque on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres, d'où l'utilisation des méthodes post Hartree-Fock [11]. Les méthodes post Hartree-Fock sont les méthodes qui traitent les insuffisances de la méthode Hartree-Fock, et pour évaluer cette énergie de corrélation, plusieurs méthodes ont été proposées telles que la méthode de perturbation Moller Plesset (MPn) [12], et la méthode d'interaction de configuration (CI) [13,14].

I-2-b-α) La méthode de perturbation Moller Plesset MPn :

La méthode de perturbation Moller Plesset MPn (n : ordre de perturbation) est une procédure perturbative qui permet d'évaluer l'énergie de corrélation. Dans cette méthode l'hamiltonien total exact est séparé en deux termes : un hamiltonien d'ordre zéro H^0 et la perturbation H^1 .

$$H^{exact} = H^0 + H^1 \quad (34)$$

Avec :

$$H^0 = \sum_i \left[h^c(i) + \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(i) - \hat{K}_l(i)) \right] \quad (35)$$

$$H^1 = H^{exact} - H^0 \quad (36)$$

La fonction d'onde et l'énergie de l'état fondamental du système sont données par :

$$E_0 = E_0^0 + E_0^1 + E_0^2 + E_0^3 + E_0^4 + \dots$$

$$\Psi_0 = \Psi_0^0 + \Psi_0^1 + \Psi_0^2 + \Psi_0^3 + \Psi_0^4 + \dots$$

Où :

E_0^1, E_0^2, E_0^3 et E_0^4 : sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second, troisième et quatrième ordre, donnant les méthodes MP₂, MP₃, MP₄ qui signifient que la corrélation a été calculée par la perturbation jusqu'au deuxième, troisième, quatrième ordre.

La perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation MP₂. Cette méthode permet de récupérer une grande partie de l'énergie de corrélation.

I-2-b-β) La méthode d'interaction de configuration (CI) :

Dans la méthode d'interaction de configuration (CI), la fonction d'onde électronique totale de système polyélectronique est décrite par une combinaison linéaire de tous les déterminants de Slater de l'état fondamental et des configurations excitées.

$$\Psi_{IC} = \sum_k C_k \phi_k \quad (37)$$

Φ_k ($k=1, 2, 3, \dots$) : déterminants décrivant l'état fondamental et les états monoexcités, biexcités,...

Les techniques post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant elles sont trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand, donc elles nécessitent un temps de calcul et une capacité de mémoire très importants [11].

I-2-c) Les bases d'orbitales atomiques :

Le choix de la base joue un rôle important sur le temps de calcul et dans la précision des résultats obtenus, ce choix obéit aux conditions suivantes :

- Les fonctions de base doivent fournir une bonne approximation de la fonction d'onde (par exemple près du noyau et très grande distance de ce dernier).
- Les fonctions de base doivent permettre un calcul analytique des intégrales qui entrent dans le calcul.
- Le nombre total de ces fonctions ne doit pas être élevé.

On distingue plusieurs types de bases d'orbitales atomiques. Les meilleures fonctions sont celles obtenues en résolvant l'équation de Hartree-Fock, leurs défaut est de ne pas posséder de forme analytique de sorte que le calcul des intégrales moléculaires est considérablement alourdi. Pour cette raison, il a été préféré, historiquement, la base de fonctions de Slater, qui constituent de bonnes approximations des orbitales de Hartree-Fock [15].

I- 2- c- α) Bases de Slater ou STO :

L'expression générale d'une orbitale atomique de Slater (STO : Slater type orbitals) [16] est donnée par la relation suivante :

$$\Phi_{l,m,n}(r,\theta,\varphi) = N r^{n'-1} e^{-\xi r} Y_{l,m}(\theta,\varphi) \quad (38)$$

ξ : Exposant de Slater, donné par la relation : $\xi = \frac{Z'}{n' a_0}$

Z' : La charge nucléaire effective, telle que : $Z' = Z - \sigma$, Z est le numéro atomique.

σ : Constante d'écran qui tient compte de la répulsion des autres électrons.

n' : nombre quantique principal effectif.

n' et σ sont donnés par les règles de Slater.

a_0 : Rayon de l'atome de Bohr.

N : Coefficient de normalisation donné par la relation : $N = \frac{(2\xi)^{n'+1/2}}{\sqrt{(2n')!}}$.

L'orbitale atomique de Slater diffère d'une orbitale atomique hydrogénoïde par sa partie radiale $r^{n'-1} \cdot e^{-\xi r}$ tandis que la partie angulaire reste inchangée.

Les fonctions radiales de type slatériennes ne sont pas suffisamment précises, lorsqu'elles décrivent le comportement des OA de Hartree-Fock à faible distances du noyau. Pour éliminer cet inconvénient et pour approcher des orbitales atomiques exactes de Hartree-Fock, on approche chacune des OA au moins par deux fonctions de Slater à exponentielles différentes. Donc, lorsqu'une orbitale atomique est représentée par une seule fonction de Slater, on dit que la base est minimale et elle est nommée une base simple-Zéta ou SZ. Lorsqu'une orbitale atomique est représentée par N fonctions Slatériennes on dit que la base est étendue et elle est nommée Split-valence-N-Zéta (SV-NZ) avec $N = (D \text{ (double)}, T \text{ (Triple)})$. Ces fonctions sont très utiles pour la description d'un système atomique, car elles décrivent bien le comportement à

très courte et très longue distance du noyau, mais elles souffrent de la complexité des calculs à cause de l'exponentielle qui pose de grandes difficultés dans le calcul des intégrales. Ce qui a poussé les chercheurs à explorer d'autres voies.

I- 2- c- β) Bases Gaussiennes ou GTO :

C'est une base, proposée par Boys [17], constituée d'orbitales atomiques de Gauss GTO (Gaussian type orbitals). Son expression générale est :

$$g_a(\alpha, i, j, k) = N \cdot X_a^i \cdot Y_a^j \cdot Z_a^k \cdot e^{-\alpha r_a^2} \quad (39)$$

α : un nombre positif représente l'exposant de la gaussienne

N : coefficient de normalisation donné par la relation suivante :

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)! (2j)! (2k)!} \right]^{1/2}$$

La somme $(i + j + k)$ définit le type de l'orbitale atomique :

$i+j+k=0$: gaussienne de type s.

$i+j+k=1$: gaussienne de type p.

$i+j+k=2$: gaussienne de type d.

Les fonctions gaussiennes sont des bases très utilisées cela est dû au fait que *Le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B, est une gaussienne située dans le centre C (situé entre A et B).* Cette propriété permet de faciliter le calcul d'intégrale multicentriques, où un gain de temps. Toutefois l'inconvénient des gaussiennes réside dans le mauvais comportement près du noyau, ce qui rend les fonctions *gaussiennes* moins performantes que les orbitales de type Slater (figure 1) :

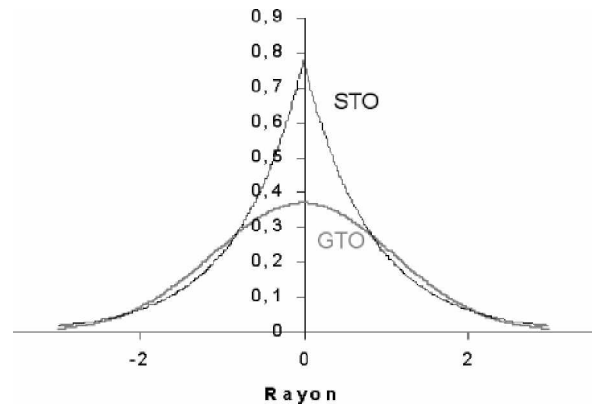


Figure 1 : Représentation de l'orbitale GTO et l'orbitale STO.

Il faut donc un plus grand nombre de GTO que de STO pour atteindre la même précision, d'où l'utilisation des bases contractées.

I- 2- c -δ) Bases Contractées :

En pratique, pour compenser la représentation incomplète des bases décrites précédemment, on utilise les orbitales atomiques de Slater approchées par une combinaison de plusieurs gaussiennes STO-NG [18].

Dans cette base les STO sont remplacées par un nombre fini K de fonctions gaussiennes, telle que :

$$\chi_{STO} = \sum_{i=1}^k d_K G_T \quad (40)$$

d_K : le coefficient des combinaisons linéaires.

La base la plus simple STO-3G encore appelée base minimale, signifiant que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale STO-3G, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater. Ces bases donnent une bonne description aux distances éloignées du noyau mais la description du comportement de la

fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise. Pour cette raison, plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées. Ces dernières diffèrent par le nombre des fonctions contractées et les coefficients de contraction d'où les fonctions gaussiennes contractées (CGTO) [19]. Dans ce type de base chaque fonction G_k appelée gaussienne contractée est une combinaison linéaire de gaussiennes dites primitives g_t :

$$G_K = \sum_t a_{tk} g_t \quad (41)$$

Où a_{tk} est le coefficient de contraction de la gaussienne.

Ainsi, la base 3-21G est une Split Valence-Double Zeta (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives.

Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive. La base 6-311 G est une Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisant, En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dite de **polarisation** [20]. Ces fonctions correspondent à des orbitales inoccupées dans l'atome, elles seront de type p, d pour l'hydrogène, et de type d, f et g pour les atomes de deuxième et troisième période. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces fonctions sont symbolisées par des (*) dans le nom de la base.

Une (*) dans une base signifie l'ajout de fonction de polarisation sur chaque atome lourd, et deux (**) signifie l'ajout de fonction de polarisation sur tous les atomes, y compris les atomes d'hydrogène.

Un autre type des fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situe au-delà des orbitales de valence. Ce sont les fonctions **diffuses**, qui augmentent la taille du nuage électronique pour recouvrir l'espace diffus. Ces fonctions sont symbolisées par des (+) dans le nom de la base.

Un seul (+) signifie l'ajout d'orbitales diffuses sur chaque atome lourd et deux (++) signifie l'ajout d'orbitales diffuses sur tout les atomes, y compris les atomes d'hydrogènes.

I- 2- c - γ) Les pseudopotentiels de cœur :

Tous les électrons d'un atome ne jouent pas le même rôle. Ceux des couches internes (électrons de cœur) ne participent pas directement aux liaisons chimiques, alors que les électrons de la couche de valence sont les plus actifs. Il est donc parfois avantageux de remplacer les électrons de cœur par des potentiels effectifs ; en tenant compte de l'effet des orbitales de cœur par l'ajout de termes supplémentaires dans l'hamiltonien agissant sur cet espace réduit. En ne traitant explicitement que les électrons de valence on ne perd, en effet pratiquement aucune information sur les propriétés physico-chimiques des molécules, mais on réduit de façon significative le volume des calculs à effectuer, surtout si le système étudié contient des atomes lourds [21].

Dans le formalisme des pseudopotentiels de cœur les électrons des couches internes sont simulés par un opérateur monoélectronique appelé « pseudopotentiel » et l'un des avantages supplémentaires est que les effets relativistes peuvent être pris en compte dans le pseudopotentiel lui-même, et de ce fait un programme moléculaire non relativiste pourra être utilisé pour le calcul de molécules contenant des atomes des quatrième et cinquième lignes de la classification périodique.

L'application des méthodes ab-initio reste réservée au traitement des systèmes de petite taille, car parmi les difficultés qui se posent au niveau du calcul ab-initio est la complexité des calculs d'intégrales qui demandent un temps de calcul et une capacité mémoire importante.

Le choix de la base est lié à la nature de la propriété physico chimique que l'on veut étudier. L'obstacle rencontré dans les calculs ab-initio est le nombre d'intégrales biélectroniques multicentriques de type (rs/tu).

I-3) Les Méthodes semi empiriques :

Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs, l'objectif de ces méthodes est de réduire le nombre des intégrales à calculer [10]. Une des premières approches semi empirique est due à Hückel 1931[22], ensuite Hoffmann [23,24] l'a développé pour inclure tous les électrons de valence et pour l'appliquer dans beaucoup d'études qualitatives des composés inorganiques et organométalliques [25].

Il existe cependant plusieurs points communs entre toutes ces méthodes :

- Ø Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs.
Cette approximation se base sur le fait que c'est les électrons de la base d'orbitale utilisée sont constituées par les orbitales de Slater de la couche de valence.
- Ø L'application de l'approximation du RDN (Recouvrement Différentiel Nul) [26] entraînant un grand nombre d'intégrales biélectroniques qui sont négligées et les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.
- Ø Dans les méthodes semi empiriques, les intégrales sont soit déterminées directement à partir des données expérimentales ou calculées à partir des formules. Ces méthodes sont paramétrées pour reproduire les données expérimentales, la qualité des résultats obtenus est fortement influencée par la paramétrisation.

I-3-a) Approximation du RDN :

Les méthodes semi empiriques sont toutes basées sur l'approximation du RDN qui consiste à annuler tous les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que:

$$\varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i = \varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i \delta_{rs} \quad (42)$$

δ_{rs} : symbole de Kronecker.

$$\delta_{rs} = 1 \quad \text{si } \varphi_r = \varphi_s$$

$$\delta_{rs} = 0 \quad \text{si } \varphi_r \neq \varphi_s$$

L'indice i désigne l'électron i .

$d\tau_i$: élément de volume.

φ_r et φ_s : les orbitales atomiques r et s respectivement.

Il existe trois niveaux d'approximations basés sur l'application de l'approximation du RDN:

- *Le formalisme CNDO [27] (Complete Neglect of Differential Overlap).*
- *Le formalisme INDO [28] (Intermediate Neglect of Differential Overlap).*
- *Le formalisme NDDO [29] (Neglect of Diatomic Differential Overlap).*

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux méthodes semi empiriques modernes les plus utilisés actuellement et qui sont basées sur le formalisme NDDO.

I-3-b) Les méthodes semi empiriques de type NDDO :

La méthode MNDO [30-32], développée en 1977 par Dewar et thiel, est la première méthode dérivant du formalisme NDDO [29]. Cette méthode traite des insuffisances des méthodes CNDO [27] et INDO [28].

Cette méthode est très utile pour les molécules organiques contenant des éléments de la première et de la deuxième période du tableau périodique. Elle calcule les chaleurs de formation, propriétés électroniques mais présente plusieurs inconvénients dont l'incapacité de décrire la liaison hydrogène dans les systèmes biologiques, d'où l'apparition de la méthode AM1 [33] développée par Dewar en 1985. Cette dernière est basée sur le même formalisme que celui de MNDO [30-32] avec une autre paramétrisation qui a été proposée pour éliminer les insuffisances de cette dernière. Par contre la méthode PM3 [34] est une reparamétrisation de la méthode AM1. La différence apportée dans cette méthode se trouve dans les valeurs des paramètres, lesquels ont été établis en comparant une plus grande variété des valeurs expérimentales avec des propriétés moléculaires calculées. La méthode PM3 donne de meilleurs résultats pour la géométrie et pour l'étude de la réactivité [35].

α) Enthalpie de formation :

L'expression de l'enthalpie de formation développée par Dewar est donnée par la relation semi empirique suivante [36] :

$$\Delta H_f^{\circ mol} = [E_{tot}^{mol} - \sum_R E_{el}^R(atome)] + \sum_R \Delta H_f^{\circ R}(atome) \quad (43)$$

$\uparrow$
 Energie totale
de la molécule

$\uparrow$
 Energie électronique
des atomes

$\uparrow$
 Enthalpies de formation
expérimentales des atomes

Cette grandeur thermodynamique constitue un critère de stabilité. Notons que la molécule la plus stable thermodynamiquement est celle qui présente l'enthalpie de formation la plus faible.

L'erreur moyenne des valeurs des enthalpies de formation (ΔH_f), la plus faible été trouvée par la méthode PM3 avec une valeur de ± 8 kcal/mol, plus petite par rapport à celle trouvée par les

deux autres méthodes (tableau 1). Par contre la meilleure méthode pour le calcul de l'énergie d'ionisation (EI) est la méthode AM1 où la valeur de l'erreur moyenne est égale à ± 0.6 eV.

Erreurs moyennes	Méthodes		
	MNDO	AM1	PM3
ΔH_f (Kcal/mol)	± 11	± 8	± 8
μ (Debye)	± 0.3	± 0.5	± 0.6
EI (e.v)	± 0.8	± 0.6	± 0.7
Longueurs de liaison en (Å)	± 0.05	± 0.06	± 0.05
Angle de valence en (°)	± 5	± 4	± 4
Angle dièdre en (°)	± 21	± 12.5	± 14.9

Tableau 1 : Erreurs moyenne des grandeurs calculées avec les méthodes MNDO, AM1, PM3.

β) Géométries [35,36]:

Pour les longueurs de liaison, l'erreur moyenne la plus faible est ± 0.05 Å dans le cas des méthodes MNDO et PM3. Ces différents résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

Dans le tableau 2, sont rassemblées les erreurs moyennes sur des paramètres géométriques données par les modèles NDDO, pour différents types des composés:

Erreurs moyennes	Méthodes		
	MNDO	AM1	PM3
Molécules organiques contenant(H,C,N,O,F,Cl,Br,I):			
Longueurs de liaison	/	0.027Å	0.022Å
Angles de valence	/	2.3°	2.8°
Molécules organiques contenant (Al, Si, P, S) :			
Longueurs de liaison	0.054 Å	0.050Å	0.036Å
Angles de valence	4.3°	3.3°	3.9°

Tableau 2 [35,36] : Erreurs moyennes dans la prédiction des paramètres géométriques données par les modèles NDDO.

Toutes les méthodes semi empiriques reproduisent les géométries de l'état fondamental. Dewar, Jie et Yu ont évalué les méthodes AM1 et PM3 pour une série de composés organiques qui contient (H, C, N, O, F, Cl, Br, I). Les erreurs moyennes pour les longueurs de liaison sont 0.027Å en AM1 et 0.022Å en PM3, et pour les angles les erreurs moyennes sont 2.3° en AM1 et 2.8° en PM3. Stewart a évalué ces méthodes pour une série de molécules qui contient (Al, Si, P, S), les erreurs moyennes pour les longueurs de liaison sont de 0.054 Å (MNDO), 0.050Å (AM1) et 0.036Å (PM3) et pour les angles, l'erreur moyenne est de 4.3° (MNDO), 3.3° (AM1) et 3.9° (PM3).

γ) Moments dipolaires [37]:

Dans le tableau 3, sont rassemblées les erreurs moyennes données par les modèles NDDO dans le calcul du moment dipolaire, pour différents types des composés:

Type des composés	Erreurs moyennes (Debye)		
	MNDO	AM1	PM3
Hydrocarbures	0.24	0.15	0.15
Hydrocarbures cycliques	0.19	0.13	0.12
Composés organiques C, H, O.	0.22	0.14	0.21
Composés organo- nitrogen	0.49	0.43	0.39
Composés organiques impliquer F, Cl, Br, I, P, S, Al.	0.38	0.34	0.29

Tableau 3 [37] : Erreurs moyennes (en Debye) dans la prédiction des moments dipolaires données par les modèles NDDO.

A partir de tableau 3, nous remarquons que pour les Hydrocarbures, la performance des deux méthodes AM1 et PM3 est équivalente et pour les Hydrocarbures cycliques la méthode PM3 présente un léger avantage par rapport à la méthode AM1. Par contre pour le calcul du moment dipolaire des composés organiques, c'est la méthode AM1 qui présente un avantage par rapport à la PM3. Dans les autres cas, la méthode PM3 est la plus performante.

Par rapport aux méthodes ab initio, les calculs semi empiriques sont beaucoup plus rapides, mais les résultats ne sont pas très précis [21]. Actuellement, l'application des méthodes semi empiriques a été faite pour des propriétés de l'état fondamental, des fréquences de vibration, les quantités thermodynamiques telles que les entropies, les mécanismes de réaction et les polarisabilités et hyperpolarisabilités. Il reste la nécessité d'améliorer les méthodes semi empiriques sans compromettre leur efficacité computationnelle [37].

I-4) La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité [2] a pris une place très importante par rapport à des méthodes utilisées pour caractériser la structure électronique des systèmes complexes.

Cette théorie s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique peut s'exprimer à l'aide de la densité électronique $\rho(r)$, l'énergie électronique est alors une fonctionnelle de la densité [38].

I-4-a) Fondements de la théorie :

La notion de densité fonctionnelle est apparue pour la première fois à la fin des années 1920, dans le travail développé par Fermi et Thomas [39,40], lesquels ont introduit l'idée d'exprimer l'énergie d'un système en fonction de la densité électronique totale. Cette théorie est basée sur la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires a donné un modèle [21] trop simple. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [41].

I-4-b) Théorèmes de Hohenberg et Kohn :

La DFT est basée sur deux théorèmes dus à Hohenberg et Kohn [42]. P. Hohenberg et W. Kohn ont publié des théorèmes démontrant que l'énergie d'un système électronique et les propriétés électroniques sont particulièrement bien définies par sa densité électronique. Bien que Hohenberg et Kohn confirment l'existence d'une fonctionnelle concernant la densité d'électrons et de l'énergie d'un système, ils ne nous donnent pas la forme de cette fonctionnelle. La recherche des fonctionnelles pour pouvoir lier ces deux quantités demeure l'un des objectifs de méthodes DFT.

Les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn formulés en 1964, ont permis de donner une cohérence aux modèles développés sur la base de la théorie proposée par Thomas et Fermi.

Dans un système électronique le nombre d'électrons dans un état donné est appelée la densité électronique, Cette quantité est désignée par $\rho(r)$, et sa formule est :

$$\rho(r) = N \int \Psi^*(1,2,\dots,N) \Psi(1,2,\dots,N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (44)$$

Avec :

$$N = \int \rho(r) dr$$

Ø Premier théorème :

Le premier théorème démontre que pour un système électronique décrit par un hamiltonien H , le potentiel externe $v(r)$ est déterminé (à une constante additive près), par la densité électronique $\rho(r)$ du système. Comme $\rho(r)$ détermine le nombre d'électrons, la densité nous permet donc d'accéder à toutes les propriétés électroniques relatives à l'état fondamental du système.

Ø Deuxième théorème

Le second théorème établit le principe variationnel sur l'énergie. La densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur $v(r)$ est celle qui minimise cette énergie, c'est-à-dire que l'énergie de l'état fondamental est obtenue à partir de la densité électronique exacte.

I-4-c) Les équations de Kohn-Sham (KS) :

Kohn et Sham [43] ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 . Ils ont considéré un système fictif, dont la densité électronique est égale à celle du système réel, ils proposent des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn.

Kohn et Sham ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation :

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (45)$$

La densité électronique est donnée par :

$$\rho(r) = \sum_s n_s |\Psi_s(r)|^2 \quad (46)$$

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ devient:

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{XC}[\rho(r)] \quad (47)$$

$$\text{Avec: } E_{XC}[\rho(r)] = [T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]] + [V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]] \quad (48)$$

$E_{xc}[\rho]$: la fonctionnelle d'échange et de corrélation

La formule de l'énergie cinétique de l'état fondamental est donnée par :

$$T_S[\rho(r)] = \sum_{i=1}^N n_i \langle \Psi_i | -\frac{1}{2} \Delta_i | \Psi_i \rangle \quad (49)$$

L'application du principe variationnel conduit à :

$$\frac{\delta E_{KS}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta T_S[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + V_{\text{eff}} \quad (50)$$

$$V_{\text{eff}} = V(r) + \frac{\delta J[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (51)$$

Avec :

$$v_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (52)$$

$v_{XC}(r)$: Le potentiel d'échange et de corrélation, est la dérivée de la fonctionnelle de l'énergie d'échange et de corrélation. $E_{xc}[\rho(r)]$.

Les calculs aboutissent à un système à N équations mono électroniques semblables aux équations de Hartree-Fock appelées équations de Kohn et Sham suivantes:

$$\hat{h}_{\text{eff}}^{KS} \Psi_i = \epsilon_i \Psi_i, \quad i = 1, \dots, N \quad (53)$$

$\hat{h}_{\text{eff}}^{KS}$ est l'opérateur mono électronique de Kohn et Sham, qui est défini par:

$$\hat{h}_{\text{eff}}^{KS} = -\frac{1}{2} \Delta + v_{\text{eff}}(r) \quad (54)$$

La difficulté rencontrée dans le calcul de l'énergie à partir des équations de Kohn et Sham est la connaissance de l'expression analytique de $E_{XC}[\rho(r)]$.

La résolution des équations de Kohn et Sham permet de trouver la densité électronique exacte à condition que la fonctionnelle d'échange et de corrélation soit déterminée exactement. Cette condition impose l'utilisation des approximations de ce potentiel d'échange corrélation.

I-4-c-α) Les fonctionnelles LDA (Approximation de la densité locale) :

$E_{XC}[\rho(r)]$ est définie par la somme de terme d'échange E_X et le terme d'énergie de corrélation E_C .

$$E_{XC}[\rho(r)] = E_X[\rho(r)] + E_C[\rho(r)] \quad (55)$$

$$= \int \rho(r) \epsilon_X[\rho] dr + \int \rho(r) \epsilon_C[\rho] dr \quad (56)$$

Dans un seul cas, celui du gaz uniforme d'électrons on connaît les expressions exactes avec une approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \zeta_{XC}[\rho(r)] dr \quad (57)$$

ζ_{XC} : Énergie échange-corrélation par électron

Avec :

$$\zeta_{XC} = \zeta_X + \zeta_C \quad (58)$$

Où :

L'énergie d'échange ζ_X est donnée par la formule de Dirac [44].

L'énergie de corrélation ζ_C est exprimée par la formule de Vosko, Wilk, Nusair (VWN) [45]. Pour les molécules à couches ouvertes, l'approximation LSD (Local Spin Density) donne des meilleurs résultats que l'approximation LDA, par l'introduction de la densité de spin. La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités α et β sous la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] = \int [\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] \varepsilon_{XC}[\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] dr \quad (59)$$

Approximation de la densité locale fournissent des bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à des très mauvaises données énergétiques telles que énergies de liaison [46].

I-4-c-β) Les fonctionnelles GGA (Approximation du gradient généralisé) :

Pour traiter les défauts des méthodes LDA et LSD qui sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme, dans lequel la densité électronique varie très lentement avec la position, la correction nécessite non seulement d'exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation en fonction de la densité, mais aussi de son gradient.

La forme générale s'écrit :

$$E_{XC}^{GGA} = \int \varepsilon_{XC}^{GGA}(\rho, \Delta, \rho) dr \quad (60)$$

Où

ε_{XC}^{GGA} : La densité d'énergie échange - corrélation

La fonctionnelle d'échange et de corrélation est décomposée en deux termes, un terme d'échange et un autre de corrélation:

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (61)$$

Ø **Terme d'échange** E_X^{GGA} :

Il existe plusieurs fonctionnelles pour exprimer le terme d'échange, les plus utilisées sont celles de Becke (B88) [47] et Perdew et Wang PW91 [48].

En 1988 Becke a développé un terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSD la formule est donnée par:

$$E_X^{B88} = E_X^{LSD} - \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int F^{B88}(S_\sigma) \rho_\sigma^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad (62)$$

Avec :

$$s_\sigma(r) = \frac{|\nabla \rho_\sigma(r)|}{\rho_\sigma^{4/3}(r)} \quad (63)$$

Et F^B est la fonctionnelle de Becke, définie par:

$$F^{B88} = \frac{b S_\sigma^2}{1 + 6b S_\sigma \sinh^{-1} S_\sigma} \quad (64)$$

$\sigma = \alpha$ ou β et $b = 0.0042$ u.a.

Ø **Terme de corrélation** E_C^{GGA} :

Il existe plusieurs fonctionnelles pour exprimer le terme de corrélation comme la fonctionnelle de Perdew (P86) [49].

La fonctionnelle de l'énergie de corrélation la plus utilisée est celle exprimée à l'aide de la formule de Lee, Yang et Parr [50] elle a pour expression :

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{\rho}{1+d\rho^{-1/3}} dr - ab \int \omega \rho^2 \left[C_F \rho^{8/3} + |\nabla \rho|^2 \left(\frac{5}{12} - \delta \frac{7}{12} \right) \right] - \frac{11}{24} \rho^2 |\nabla \rho|^2 dr \quad (65)$$

Avec:

$$\omega = \frac{\exp(-c\rho^{-1/3})}{1+d\rho^{-1/3}} \rho^{-11/3} \quad (66)$$

$$\delta = C\rho^{-1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1 + d\rho^{-1/3}} \quad (67)$$

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (68)$$

Les paramètres a, b, c et d ont pour valeurs en u.a:

a = 0.04918, b = 0.132, c = 0.2533 et d = 0.349.

Notation:

BLYP : indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988, et la fonctionnelle de corrélation de Lee - Yang et Parr.

I-4-c-γ) Les Fonctionnelles hybrides :

Les méthodes des fonctionnels hybrides basés sur une combinaison empirique des énergies avec l'énergie d'échange trouvée par HF avec l'énergie GGA.

Becke en 1993 a hybridé sa fonctionnelle d'échange (B88) [47] et celle de corrélation de Perdew et Wang (PW91) [48] dans sa version B3 [51], laquelle est une généralisation de la méthode half-half (moitié-moitié), qui se réfère à l'approximation de la connexion adiabatique. Cette dernière permet de relier le système interagissant ($\lambda = 1$) avec le système non interagissant ($\lambda = 0$), l'expression de l'énergie d'échange et de corrélation est donnée par:

$$E_{XC} \approx \frac{1}{2} E_{XC}^{\lambda=0} + \frac{1}{2} E_{XC}^{\lambda=1} \quad (69)$$

Le premier terme pour ($\lambda = 0$) représente l'énergie d'échange donnée par la méthode de Hartree-Fock.

Le deuxième terme pour ($\lambda = 1$) est donné par l'approximation LSD dans la méthode half-half.

L'expression finale de la méthode B3 est:

$$E_{XC}^{B3} = E_{XC}^{LSD} + a (E_{XC}^{\lambda=0} - E_X^{LSD}) + b E_X^B + c E_C^{PW91} \quad (70)$$

En remplaçant dans l'expression E_{XC}^{B3} la fonctionnelle de corrélation PW91 [48] par la fonctionnelle de Lee, Yang et Parr (LYP) [50], Stephens et collaborateurs (1994) ont abouti à une autre fonctionnelle qui est très utilisée: c'est la fonctionnelle hybride B3LYP.

Elle est donnée par:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a) E_X^{LSD} + a E_{XC}^{\lambda=0} + b E_X^{B88} + c E_C^{LYP} + (1-c) E_C^{LSD} \quad (71)$$

Les valeurs des paramètres d'ajustement sont [52] :

$$a = 0.20, \quad b = 0.72, \quad c = 0.81.$$

I-4-d) Classement des différentes fonctionnelles :

Malgré l'apparition de plusieurs nouvelles fonctionnelles chaque année. La B3LYP est la fonctionnelle la plus populaire en chimie. Elle représente 80% du total des fonctionnelles de la densité dans la période 1990-2006 [53].

I-4-e) Performances de la théorie de la fonctionnelle de la densité :

α) Longueurs et angles de liaison :

La performance des différents fonctionnelles de densité est généralement assez bonne dans la prédiction des structures d'énergie minimale.

Les fonctionnelles B3LYP, B3PW91, B3P86, BLYP, BPW91 et BP86 ont été évaluées dans la description de la géométrie moléculaire par Wang et Wilson [54].

L'ensemble d'essai considéré a comporté 26 longueurs de liaison déterminées expérimentalement. Dans cette étude, la plus basse erreur moyenne a été obtenue avec BPW91 (0,007 Å), suivie des fonctionnelles BP86 et B3LYP d'erreur moyenne de (0,008 Å). Les meilleurs résultats, pour les angles, ont été obtenus avec la fonctionnelle B3LYP avec une erreur moyenne de 0,75°, suivie de la fonctionnelle BLYP avec une erreur moyenne de 0,77° et la fonctionnelle B3P86 avec une erreur moyenne de 0,81°.

β) Potentiels d'ionisation:

Dans le travail de Zhao et Truhlar [55], les potentiels d'ionisation d'un ensemble d'atomes (C, S, Cl, O, P, Si) et de molécules, ont été employés pour analyser la performance de 15 fonctionnelles. La plus basse erreur moyenne a été obtenue avec la fonctionnelle MPWB1K (2.05 kcal/mol), suivie de BB1K (2.09 kcal/mol) et MPW1B95 (2.14 kcal/mol). La fonctionnelle B3LYP est classée la 14^{ème} sur l'ensemble de 15 fonctionnelles examinées avec une erreur moyenne de 4.72 kcal/mol. Riley et al. [56], ont testé la performance de cinq fonctionnelles dans la détermination de potentiels d'ionisation pour un total de 88 atomes et molécules. Dans ce travail, les meilleurs résultats ont été obtenus avec la fonctionnelle B3LYP avec une erreur moyenne de 3.8 kcal/mol, suivie des fonctionnelles c-SVWNV et SVWNV avec une erreur de 4.7 et 5.2 kcal/mol, respectivement.

γ) Affinités électroniques :

La performance de 15 fonctionnelles de densité dans le calcul des affinités électroniques a été analysée pour un ensemble d'atomes et de molécules, par Zhao et Truhlar [55], où les meilleurs résultats ont été obtenus par la fonctionnelle B98 avec une erreur moyenne de 1.84 kcal/mol, suivie de la fonctionnelle B97-1 avec une erreur moyenne de 2.02 kcal/mol et MPW3LYP (2.14 kcal/mol), la B3LYP donne le quatrième meilleur résultat avec une erreur moyenne de 2.29 kcal/mol. De même Riley et al. [56], ont testé la performance de cinq fonctionnelles dans la détermination de l'affinité électronique pour un total de 58 atomes et molécules, la meilleure performance a été obtenue par la fonctionnelle c-SVWNV avec une erreur moyenne de 2.6 kcal/mol, suivie de la BLYP avec une erreur moyenne de 3.1 kcal/mol et la B3LYP avec une erreur moyenne de 3.6 kcal/mol.

δ) Chaleurs de formation :

Six fonctionnelles de densité ont été évaluées dans la détermination de la chaleur de la formation pour un total de 223 molécules par Riley et al. [56]. Dans cette étude, la plus basse erreur moyenne est obtenue avec la fonctionnelle BLYP (15.0 kcal/mol), suivie de B3LYP avec une erreur de 17.8 kcal/mol. D'autre part Curtiss et Redfern [57], ont évalué l'exécution de 23 fonctionnelles de densité dans le calcul des enthalpies de la formation pour 148 molécules. Dans cette étude, le meilleur résultat a été obtenu par la fonctionnelle B98 avec une erreur de 2.90 kcal/mol, suivie de X3LYP et de B3LYP avec une erreur de 3.26 et de 3.31 kcal/mol, respectivement.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a vu le jour au cours de ces dernières années comme une méthode puissante de la simulation de systèmes chimiques, des nouvelles fonctionnelles continuent d'apparaître, en prenant en considération toujours la performance de la méthode [53].

Bibliographie

- [1] - E. Schrodinger, Ann. Physik, 79 , (1926) , 361.
- [2] - C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques. A Primer in Density Functional Theory, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2003), Germany.
- [3] - M. Born , J. R. Oppenheimer , Ann. Physik, 84, (1927) ,457.
- [4] - D. R. Hartree, Proc. Cambridge Philos., 24, (1928), 426.
- [5] - W. Pauli, Z. Physik., 31, (1925), 765.
- [6] - D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24, (1928), 89.
- [7] - V. Fock , Z. Physik, 61, (1930), 126.
- [8] - J. C. Slater, Phys. Rev., 34, (1929), 1293.
- [9] - C. C. J. Roothaan, Rev. Mod. Phys.,23, (1951), 69.
- [10] - P. O. Löwdin, Avan. Chem. Phys.,2, (1959), 207.
- [11] - J. L. Rivail, Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes, CNRS Editions, (1999), Paris.
- [12] - C. Möller et M. S. Plesset, Phys. Rev., 46, (1934), 618.
- [13] - I. Shavitt, The method of configuration interaction, methods of electronic structure Theory, plenium press, (1977), New York.
- [14] - J. Paldus, J. Chem. Phys., 61, (1979), 5321.
- [15] - A. Amar, Thèse de magister, USTHB, (2007), Alger.
- [16] - J. C. Slater, Phys. Rev., 36, (1930), 57; 42, (1930), 33.
- [17] - S. F. Boys, Proc. Roy. Soc., A200, (1950), 542.
- [18] - W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople, J. Chem. Phys., 51, (1969), 2657.
- [19] - R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, J. Chem. Phys.,52, (1970), 5001.
- [20] - P. C. Hariharan et J. A. Pople, Theor. Chem. Acta., 28, (1973), 213.
- [21] - D. A. DeVito, Thèse de Docteur ès sciences, Université de Genève, (2003), Suisse.
- [22] - E. Huckel, Z.Phys., 70 , (1931), 204-286.
- [23] - R. Hoffmann, J. Chem. Phys., 39, (1963), 1397-1412.
- [24] - R. Hoffmann, J. Chem. Phys., 40, (1964), 2745.
- [25] - C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Theory and application of Computational Chemistry .The first forty Years, Elsevier B.V. (2005), USA.

- [26] - R. G. Parr, J. Chem. Phys., 20, (1952) , 239.
- [27] - J. A. Pople, G. A. Segal, J. Chem. Phys., 44, (1966) , 3298.
- [28] - J. A. Pople, D. L. Beveridge et P. A. Dobosh, J. Chem. Phys., 47, (1967), 2026-2033.
- [29] - J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, (1965), 5129.
- [30] - M. J. S. Dewar and W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), 4899-4907.
- [31] - M. J. S. Dewar, W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), 4907-4917.
- [23] - M. J. S. Dewar, H. S. Rzepa, J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), 777.
- [33] - M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 107, (1985), 3902-3909.
- [34]- J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem., 10, (1989), 209-221.
- [35]- J. J. P. Stewart, Rev. Comp. Chem., K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, ed. publishers, (1990), New York.
- [36] - C. J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models, John Wiley & Sons, (2004), England.
- [37] - W.Thiel, Semiempirical Methods,3, (2000), 261 -283.
- [38] - R. G. Parr, W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford Science Publication, (1989), New York.
- [39] - E. Fermi, Rend. Accad. Naz.Lincei., 6, (1927), 602.
- [40] - L. H. Thomas, Proc. Cambridge Philos. Soc., 23, (1927), 542.
- [41] - W. Koch, M. C. Holthausen, A Chemist's Guide to Density Functional Theory, Wiley-VCH, (2000), Germany.
- [42] - P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev., B136, (1964), 864.
- [43] - W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev., A 140, (1965), 1133.
- [44] - P. A. M. Dirac, Proc. Cambridge Philos. Soc.,26, (1930), 376.
- [45] - S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys., 58, (1980), 1200.
- [46] - P. Chaquin (UPMC). Pratique de la Chimie Théorique.
- [47] - A. D. Becke, Phys. Rev., A38, (1988), 3098.
- [48] - J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev., 45, (1992), 13244.
- [49] - J. P. Perdew, Phys. Rev., B 33, (1986), 8822.
- [50] - C. Lee, W. Yang et R. G. Parr, Phys. Rev., B 37, (1988), 785.
- [51] - A. D. Becke, J. Chem. Phys., 98, (1992), 1372.

- [52] - A. D. Becke, J. Chem. Phys., 98, (1993), 5648.
- [53] - S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem., A111, (2007), 42.
- [54] - N. X. Wang, A. K. Wilson, J. Chem. Phys., 121, (2004), 7632.
- [55] - Y. Zhao, D. G. Truhlar, J. Chem. Phys., A108, (2004), 6908.
- [56] - K. E. Riley, E. N. Brothers, K. B. Ayers, K. M. Merz, J. Chem. Theory Comput., 1, (2005), 546.
- [57] - L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari, J. Chem. Phys., 123, (2005), 124107.

Chapitre II :
Réactivité Chimique

II-1) Introduction :

Les réactions chimiques sont régies par deux aspects fondamentaux [1] :

- Un aspect thermodynamique qui traite des changements énergétiques lorsque la réaction chimique se produit par le calcul d'enthalpie libre de réaction.
- Un aspect cinétique qui concerne la détermination de la vitesse de la réaction, en suivant la disparition des réactifs ou l'apparition des produits.

De même, l'étude de la structure des réactifs donne beaucoup d'information relativement au mécanisme, elle peut être envisagée par les méthodes statiques [2], dans lesquelles la réactivité est exprimée aux moyens d'indices caractérisant la molécule à l'état isolé telle que la charge nette d'un atome et les méthodes dynamiques [2], dans lesquelles la réactivité est exprimée aux moyens d'indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

II-2) Etude théorique de la réactivité chimique :

L'étude théorique de la réactivité chimique peut être envisagée par l'utilisation de:

- La théorie des orbitales moléculaires frontières [3].
- La théorie de l'état de transition [4].
- La théorie des indices de réactivité issus de la DFT [5].

II-2-a) Théorie des orbitales moléculaires frontières :

La théorie des orbitales moléculaires frontières est très utilisée pour l'étude de la réactivité chimique. Elle est basée sur la méthode de perturbation, développée par Klopman [6] et Salem [7] et les orbitales frontières HOMO (Orbitale la plus haute occupée, en anglais Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Orbitale la plus basse inoccupée, en anglais Lowest Unoccupied Molecular Orbital) [8]. Ces orbitales moléculaires ont été développées par Fukui [9], elles présentent un grand intérêt car elles permettent de limiter les interactions possibles entre les orbitales moléculaires des deux molécules à des interactions entre les orbitales moléculaires occupées-vacantes les plus proches (Figure 1).

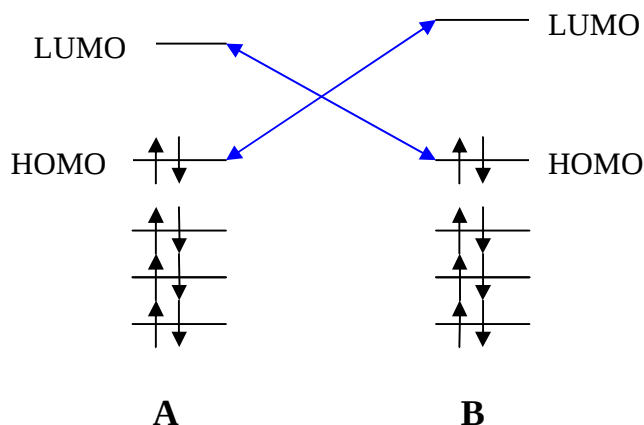


Figure 1 : Diagramme d'interaction entre deux molécules.

Les interactions entre les orbitales de haute énergie sont les plus importantes, c'est une interaction entre l'orbitale la plus haute occupée de l'un des réactifs (HOMO) et l'orbitale la plus basse vide de l'autre réactif (LUMO). Alors on peut dire que toutes les interactions entre les orbitales moléculaires occupées peuvent être négligées. De même pour les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO. Donc les interactions qui se développent entre deux molécules A et B se feront en ne considérant que les interactions entre orbitales frontières.

II-2-a- α) Contrôle de Charges et Contrôle Frontalier :

Lorsque l'interaction qui se développe entre les réactifs est de nature électrostatique, on dit que la réaction est sous contrôle des charges. Inversement, lorsque l'évolution de la réaction est dirigée par le recouvrement entre les orbitales frontières, on dit que la réaction est sous contrôle frontalier. La plupart du temps, les deux types d'interaction sont présents, mais l'un ou l'autre peut dominer [10].

II-2-a- β) Réactifs électrophile et nucléophile :

Les orbitales frontières jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique, le réactif qui a tendance à céder les électrons, est un réactif nucléophile. Le réactif qui a tendance à en accepter, est un réactif électrophile. Donc un réactif nucléophile est caractérisé par une orbitale haute en énergie et un réactif électrophile par une orbitale basse en énergie [11].

II-2-b) Théorie de l'état de transition :

La théorie de l'état de transition (TST), est une approche très appliquée pour étudier les réactions chimiques [4], son avantage est de relier la cinétique à la thermodynamique. La théorie de l'état de transition suppose l'existence d'un complexe activé (TS) en équilibre avec les réactifs et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé.

L'expression de la vitesse de la réaction est donnée par :

$$V_r = \frac{KT}{h}[TS] \quad (1)$$

Où K représente la constante de Boltzmann, h représente la constante de Planck et T est la Température absolue.

Soit la réaction chimique suivante :



On suppose que selon la TST que:



TS : état de transition de la réaction en équilibre avec A et B.

Soit K^* la constante d'équilibre de la réaction, elle est donnée par la relation suivante :

$$K^* = \frac{[TS]}{[A][B]} \quad (2)$$

Thermodynamiquement un équilibre est décrit par l'expression de l'énergie libre à l'aide de la relation suivante :

$$\Delta G^* = -RT \ln K^* \text{ donc } K^* = e^{-\Delta G^* / RT} \quad (3)$$

A partir des relations 1, 2 et 3 l'expression de la vitesse s'écrira :

$$V_r = \frac{KT}{h} e^{-\Delta G^* / RT} [A][B] \quad (4)$$

Cette dernière relation montre bien que la vitesse de la réaction (V_r) est reliée à la grandeur thermodynamique (ΔG^*) donc l'accès aux enthalpies (ΔH^*) et entropies (ΔS^*).

A partir de la relation (4), on pose :

$$K^* = \frac{KT}{h} e^{-\Delta G^* / RT} = \frac{KT}{h} \left(e^{-\Delta H^* / RT} \right) \left(e^{\Delta S^* / R} \right) \quad (5)$$

Le terme entropique varie linéairement avec T alors que la variation du terme enthalpique est exponentielle. Donc, la relation peut s'écrire autrement :

$$\frac{K^*}{T} = \left(e^{-\Delta H^* / RT} \right) \frac{K}{h} \left(e^{\Delta S^* / R} \right) = C \left(e^{-\Delta H^* / RT} \right) \quad (6)$$

$$\ln \frac{K^*}{T} = -\frac{\Delta H^*}{RT} + C' \quad (7)$$

En 1889, Arrhenius [12] a montré que la constante de vitesse d'une réaction augmente avec la température par l'équation :

$$K_r = Ae^{-E_a / RT} \quad (8)$$

Avec :

E_a désigne l'énergie d'activation et A représente une constante.

Pour une réaction à pression constante, la relation entre E_a et ΔH est donnée par :

$$E_a = \Delta H + RT \quad (9)$$

La connaissance des grandeurs thermodynamiques renseigne sur la structure de l'état de transition. Dans l'état de transition, la disposition des atomes n'est plus celle des molécules de départ, en particulier les liaisons qui réagissent, sont partiellement coupées et aussi partiellement formées, d'où la haute énergie de l'état de transition qui se trouve dans la valeur de l'enthalpie de formation [13]. Donc, selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs aux produits nécessite le passage par un état de transition, qui va franchir une barrière énergétique qui se calcule par la relation suivante :

$$E_a = E_{TS} - E_{\text{réactifs}}$$

II-3) Optimisation de géométrie

L'optimisation des structures constitue la première étape de l'étude théorique des molécules, c'est la technique qui permet d'obtenir les structures les plus performantes, elle donne accès aux points critiques de la surface tel que le point minimum, ou le point maximum. Les optimisations de géométrie des molécules en vue d'obtenir un minimum sont appelées des minimisations.

Il existe trois types d'algorithmes d'optimisation des géométries :

Les méthodes qui utilisent seulement l'énergie, les méthodes qui utilisent la dérivée première de l'énergie potentielle et les méthodes qui nécessitent l'utilisation de la deuxième dérivée. Les méthodes qui emploient l'énergie sont les plus utilisées, mais elles sont très lentes pour converger, alors que les méthodes basées sur la dérivée seconde convergent très rapidement, mais

les résultats ne sont pas accessibles facilement en plus ces méthodes sont très coûteuses. Donc, les algorithmes de gradient sont les méthodes préférées. Dans ce travail, nos calculs exécutent des optimisations par l'utilisation de l'algorithme de Berny qui a été développé par H. B. Schlegel et collaborateurs [14].

Une fois que la géométrie est optimisée, débute la recherche du mécanisme de la réaction en utilisant les techniques de calculs de chimie quantique, l'étude de mécanisme consiste à tracer le profil de la surface d'énergie potentielle, qui représente la variation de l'énergie en fonction de coordonnée de réaction et de localiser tous les points stationnaires de la réaction.

II-4) Surface d'énergie potentielle :

La description des mécanismes réactionnels prend une place très importante en chimie. Du point de vue microscopique, la chimie théorique permet au moyen de modèles de simuler et de fournir les indices nécessaires à la compréhension de la réactivité des systèmes réactifs [15].

Pour décrire un chemin de réaction, il est nécessaire d'utiliser un paramètre dit coordonnée de réaction, qui explique et permet de suivre l'évolution de la géométrie du système des réactifs aux produits. L'évolution de l'ensemble des réactifs en fonction de cette coordonnée nous permet de connaître son énergie à n'importe quel point, nous obtenons alors une surface appelée surface d'énergie potentielle (figure 2) [16].

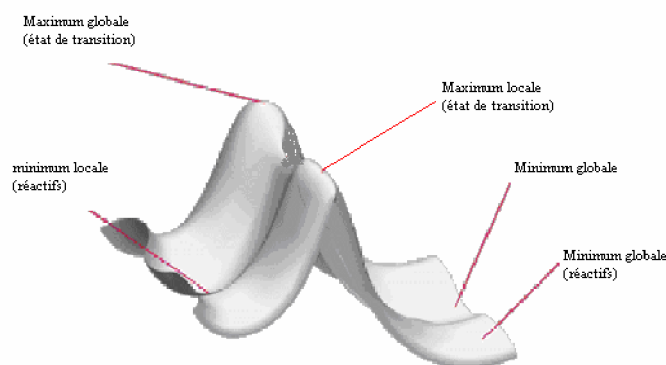


Figure2 : Surface d'énergie potentielle.

Maximum, Minimum sont les points critiques de la surface, le calcul de fréquence (la matrice hessienne) va nous permettre de déterminer leur nature. Autrement dit, les réactifs et les produits (minimum) sont caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration réelles tandis qu'un état de transition (maximum) est caractérisé par la présence d'une et une seule valeur imaginaire.

La surface d'énergie potentielle joue un rôle central dans la description théorique des réactivités, structures et des propriétés moléculaires [17], et dans la compréhension des réactions chimiques [16]. Selon la théorie de l'état de transition qui a été développée par Eyring [18], le passage des réactifs aux produits nécessite le passage par un état de transition, c'est à dire la franchissement d'une barrière d'activation (figure3).

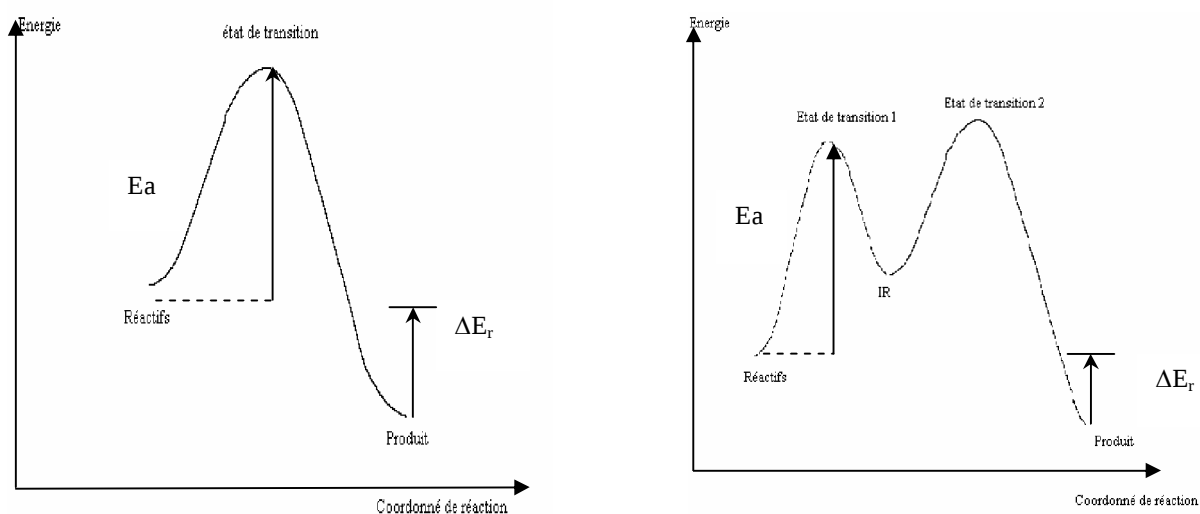


Figure3 : Profil énergétique.

Dans la figure 3 :

E_a désigne la différence d'énergie entre l'état de transition et les réactifs, elle représente le coût énergétique nécessaire à la réorganisation électronique des espèces, au cours de la réaction.

ΔE_r représente l'énergie mise en jeu lors de la réaction, cette énergie peut être positive (la réaction est dite endothermique) ou négative (la réaction est dite exothermique).

Le point le plus haut en énergie est un maximum sur la surface, il est nommé un état de transition (TS), c'est un état instable qui ne peut pas être observé expérimentalement car il est caractérisé par une durée de vie très courte [19]. Pour des réactions en plusieurs étapes, il apparaît des minima secondaires qui correspondent aux intermédiaires réactionnels (IR).

L'intérêt du profil énergétique est de faire apparaître tous les minima secondaires qui correspondent aux différents états intermédiaires formés. Le profil énergétique montre la différence entre un intermédiaire qui se situe à un creux et un état de transition qui se situe au maximum du profil, situation différente de celle de l'intermédiaire.

II-5) Indices de réactivité dérivant de la DFT :

L'utilisation des indices dérivant de la DFT joue un rôle important dans la description de la réactivité d'une réaction chimique [20].

Ces indices connus sous le nom d'indices globaux de la réactivité sont : Le potentiel chimique électronique μ [21], la dureté chimique η [22], la mollesse chimique S [23] et l'électrophilie ω [24]. Ils sont définis comme des dérivés de l'énergie électronique par rapport aux nombres d'électrons du système (N), en maintenant le potentiel externe $v(r)$ constant [25].

- Potentiel chimique électronique μ :

Le potentiel chimique électronique caractérise la tendance de déplacement de l'électron, il est donc lié au transfert d'électrons. Le potentiel chimique μ est définie par la relation mathématique suivante :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

Avec :

E est l'énergie électronique du système ; N c'est le nombre d'électrons du système ;

$v(r)$ représente le potentiel externe.

De même, l'électronégativité a été identifiée [26,27] par la quantité :

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)$$

Donc on aura la relation :

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

L'application de l'approximation proposée par Mulliken [28], permet d'écrire le potentiel chimique par la relation :

$$\mu = - \left(\frac{E_i + A_e}{2} \right)$$

Avec :

E_i représente l'énergie d'ionisation et A_e représente l'affinité électronique.

- Dureté et Mollesse chimique η et S :

La dureté chimique représente la résistance du système chimique à changer sa distribution électronique. Parr et Pearson [29] ont identifié l'expression de la dureté chimique à la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons par la relation suivante :

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right)_{r(r)}$$

$$\eta = \frac{E_i - A_e}{2}$$

Par contre, la mollesse chimique représente l'inverse de la dureté chimique, elle est définie par la relation [30] :

$$S = \frac{1}{\eta}$$

- Electrophilie ω :

L'indice d'électrophilie ω exprime la capacité d'un électrophile à acquérir une charge électronique supplémentaire, il est lié au potentiel chimique et à la dureté chimique par la relation [31] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

II-6) Techniques de calcul :

Ils existent des techniques théoriques pour explorer la surface d'énergie potentielle afin de comprendre un mécanisme réactionnel donné.

Une de ces techniques est le SCAN [32], qui permet d'explorer une région de la surface d'énergie potentielle. Ce calcul permet de déterminer des énergies pour des structures différentes. A partir des résultats de cette technique nous pouvons obtenir l'image de la surface que nous avons explorée. Mais, cette technique ne comporte pas l'optimisation des géométries, ce qui fait appel à d'autres techniques. La géométrie d'un état de transition est une information importante pour décrire le mécanisme de réaction, mathématiquement, la géométrie de l'état de transition est caractérisée par une dérivée première d'énergie qui est nulle, et seulement la première valeur de la dérivée seconde doit être imaginaire. Expérimentalement, et c'est récemment qu'il est devenu possible de suivre le mécanisme d'une réaction à l'aide de la spectroscopie laser (femtoseconde). Une des méthodes théorique qui été proposée pour rechercher l'état de transition, est la méthode Synchronous Transit-guided Quasi-Newton (QSTN), Cette méthode développée par H.B. Schlegel et collaborateurs [33,34], emploient cette approche pour obtenir la région la plus proche de l'état de transition par un algorithme quasi-Newtonien pour accomplir l'optimisation. Après avoir localisé l'état de transition et vérifié par le calcul de fréquence qu'il est caractérisé par une seule fréquence imaginaire. Il est nécessaire d'identifier les minima reliés par l'état de transition par l'utilisation d'un type de coordonnée de réaction nommée coordonnée intrinsèque de réaction IRC [35,36], définie comme processus réactionnel de minimum d'énergie, entre l'état de transition d'une réaction et les réactifs et produits.

Bibliographie

- [1] - P. Vollhardt, N. E. Schore, Traité de chimie organique, de Boeck, (2004), Paris.
- [2] - J. L. Rivail, Elément de la chimie quantique à l'usage des chimistes, CNRS édition, (1999), Paris.
- [3] - K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, J. Chem. Phys., 20, (1952), 722.
- [4] - H. Eyring, M. Polanyi, Z. Phys, Chem., 12, (1931), 279.
- [5] - R. G. Parr, W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford Science Publications, (1989), New York.
- [6] - G. Klopman, J. Am. Chem. Soc., 90, (1968), 223.
- [7] - L. Salem, J. Am. Chem. Soc., 90, (1968), 543-553.
- [8] - N. Trong Anh, Orbitales Frontières, inter édition, (1995), Paris.
- [9] - K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, J. Chem. Phys., 20, (1952), 722.
- [10] - J. Yves, F. Volatron, les orbitales moléculaire en chimie, Mc Graw Hill, (1991), Paris.
- [11] - J. Yves, F. Volatron, Structure électronique des molécules, Dunod, (2003), Paris.
- [12] - S. Arrhenius, Z. Physik., 4, (1889), 228.
- [13] - A. Ladjarafi, Thèse de Magister, USTHB, (2003), Alger.
- [14] - C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel and M. J. Frisch, "Using redundant Internal coordinates to optimize geometries and transition states," J. Comp. Chem., 17, (1995), 49.
- [15] - J. P. Lowe, K. A. Peterson, Quantum Chemistry, Elsevier Inc, (2006), New York.
- [16] - W. Quappa, M. Hirsch, D. Heidrich, Theor. Chem. Acc., 112, (2004), 40-51.
- [17] - H. P. Hratchian, H. B. Schelegel, Theory and Applications of computational Chemistry, Elsevier, (2005), USA.
- [18] - H. Eyring, J. Chem. Phys., 3, (1935), 107.
- [19] - P. Arnaud, Chimie Organique, DUNOD édition, (1997), Paris.
- [20] - C. Morell, thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier, (2006), Grenoble I.

- [21] - K. Hemelsoet, V. V. Speybroeck, M. Waroquier, Chemical Physical Letters, 444, (2007), 17-22.
- [22] - J. L. Moncada, A. Torro-Labbé, Chemical Physical Letters, 429, (2006), 161- 165.
- [23] - M. Berkowitz, R. G. Parr, J. Chem. Phys., 88,(1988),2554.
- [24] - R. G. Parr, L. V. Szentpaly ,S. Liu, J. Am. Chem. Soc.,(1999),121.
- [25] - P. Pavez, B. Harrera, E. A. Castro, J. G. Santos, A. Toro-Labbé, J. Mol. Struct. (Theochem), 811, (2007), 91–96.
- [26] - R. P. Iczkowski, J. L. Margrave, J. Am. Chem. Soc., 83, (1961), 3547.
- [27] - J. Hinze, M. A. Whitehead, J. Am. Chem. Soc., 85, (1963), 148.
- [28] - R. S. Mulliken, J. Chem. Phys., 23, (1955), 1833-1840.
- [29] - R. G. Parr, R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 105, (1983), 7512.
- [30]- M. Berkowitz, R. G. Parr, J. Chem. Phys., 88, (1988), 2554.
- [31] - R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, J. Am. Chem. Soc., 121, (1999),1922.
- [32] - J. B. Foresman, A. E. Frisch, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian, Inc, (1993), Pittsburgh, PA. USA.
- [33] - H. B. Schlegel, Exploring potential energy surfaces for chemical reactions: an overview of some practical methods, J. Comput. Chem.,24, (2003), 1514-1527.
- [34] - C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch, J. Comput. Chem., 17, (1996), 49.
- [35] - C. Gonzalez, H. B. Schlegel, An Improved Algorithm for Reaction Path Following, J. Chem. Phys., 90, (1989), 2154.
- [36] - C. Gonzalez and H. B. Schlegel, Reaction Path Following in Mass Weighted Internal Coordinate, J. Phys. Chem., 94, (1990), 5523.

Chapitre III :

***Etude PM3 et DFT
de la structure et de
la réactivité chimique
d'une série de pyrimidines
substituées.***

III-1) Présentation du travail :

Les pyrimidines sont des hétérocycles qui servent de fonctions essentielles dans le métabolisme humain de bases en ARN et en ADN [1]. Dans ce travail, nous nous intéressons, à la synthèse des pyrimidines substituées, obtenues par l'attaque d'une amine primaire sur la triacétique lactone (TAL). L'amine primaire appartient à la famille des amino benzimidazoles qui présentent un motif structural important en chimie médicinale et peut être trouvé dans un nombre de molécules d'intérêt biologique et pharmacologique [2,3]. Le deuxième réactif est la triacétique lactone, produit naturel et synthétique, très utile en synthèse hétérocycliques [4,5].

La synthèse organique étudiée a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée [6]. Dans cette synthèse, on fait réagir la 2-Amino benzimidazole (A) sur la triacétique lactone (B) dans différents alcools R-OH (R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉). Cette réaction conduit à chaque fois à un produit (C) différent par la nature de substituant R.

La réaction globale est donnée dans la figure 1 :

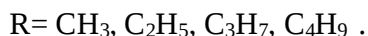
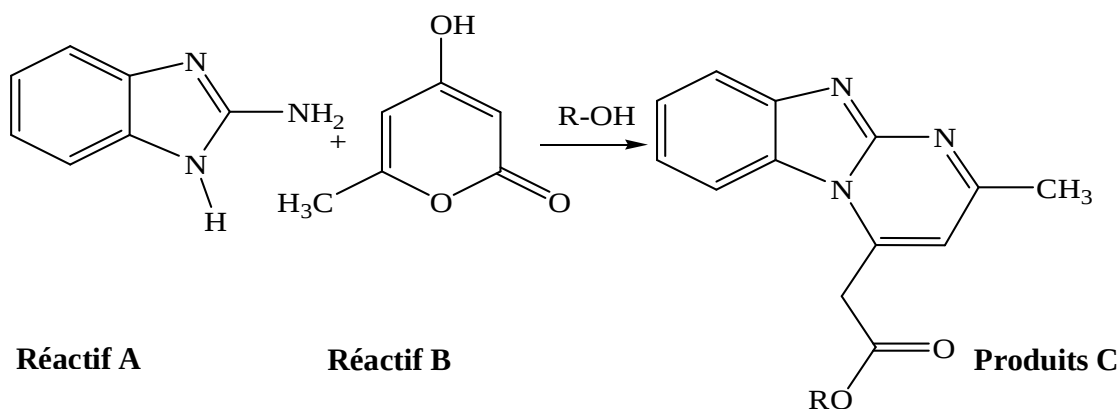


Figure 1 : Réaction globale de formation des pyrimidines.

Composés		Nomenclature des composés
Réactif A		2-amino benzimidazole.
Réactif B		Triacétique lactone = TAL= 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one.
Produits C	R= CH ₃	methyl (2-methylpyrimido [1, 2-a] benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₂ H ₅	ethyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₃ H ₇	Propyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.
	R= C ₄ H ₉	butyl (2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-4-yl) acetate.

Nous avons réalisé une étude théorique en phase gazeuse, par la méthode semi empirique PM3 [7], qui demande des temps de calcul très courts, et la méthode dite théorie de la fonctionnelle de la densité DFT [8] qui tient compte de la corrélation électronique à l'aide de la fonctionnelle B3LYP qui est la fonctionnelle la plus utilisée ces dernières années [9] avec la base 6-31G**.

Pour expliquer la nature de la réaction et déterminer les sites d'attaque les plus favorables, nous avons fait appel aux descripteurs chimiques telle que les charges de (Mulliken [10], électrostatiques MK [11,12] et naturelles NPA (Natural population Analysis) [13]), les orbitales frontières [14] et les indices dérivant de la DFT [15-17]. Nous avons utilisé les techniques de calculs suivantes : SCAN [18], QST_n [19,20] et IRC [21,22], pour la détermination des différents états de la réaction (intermédiaires, transitions et finaux). Les calculs ont été effectués au moyen des chaînes de programme G98 [23] et G03 [24].

III-2) Stabilité des réactifs :

Pour déterminer les meilleures structures pour les réactifs étudiés, nous avons réalisé une optimisation complète de leur géométrie (distances interatomiques, angles de liaison et de torsion) au moyen de la méthode semi empirique PM3 et de la méthode DFT.

L'expression semi empirique de l'enthalpie de formation [25] des différents composés, développée par Dewar dans les méthodes semi empiriques, est la suivante :

$$\Delta H_f^{\circ mol} = [E_{tot}^{mol} - \sum_R E_{el}^R(atome)] + \sum_R \Delta H_f^{\circ R}(atome) \quad (2)$$

$\uparrow$
 Energie totale
de la molécule

$\uparrow$
 Energie électronique
des atomes

$\uparrow$
 Enthalpies de formations
expérimentales des atomes

Cette grandeur thermodynamique constitue un critère de stabilité. Notons que, thermodynamiquement, la molécule la plus stable est celle qui présente l'enthalpie de formation la plus faible.

III-2-a) Etude de la TAL (triacétique lactone) :

La TAL est un des composés qui appartient à la famille des hydroxy pyrones qui constitue une structure de base de plusieurs molécules d'intérêt biologique [26] et pharmacologique [27].

L'optimisation complète de cette structure suivie d'un calcul de fréquence donne une enthalpie de formation égale à -106.7 Kcal/mol en PM3 et une énergie de -458.055 ua en DFT.

Les différents paramètres géométriques obtenus (distances et angles) pour la triacétique lactone sont rassemblés dans le tableau 1

- **Longueurs et angles de liaison :**

Les différents paramètres géométriques sont représentés dans le tableau suivant :

Distances en Å Angles en degré	PM3	DFT
C ₂ -C ₁	1.359	1.355
C ₃ -C ₂	1.444	1.431
C ₄ -C ₃	1.364	1.368
C ₅ -C ₄	1.452	1.437
O ₆ -C ₅	1.389	1.427
C ₇ -C ₁	1.488	1.494
O ₈ -C ₅	1.212	1.207
O ₉ -C ₃	1.355	1.351
H ₁₀ -C ₂	1.095	1.081
H ₁₅ -O ₉	0.950	0.967
C ₃ -C ₂ -C ₁	118.7	118.2
C ₅ -C ₄ -C ₃	118.2	121.1
O ₆ -C ₅ -C ₄	120.6	114.9
C ₇ -C ₁ -C ₂	124.1	125.7
O ₈ -C ₅ -O ₆	108.0	116.6
O ₉ -C ₃ -C ₄	124.7	123.9
H ₁₀ -C ₂ -C ₃	119.8	120.1
H ₁₅ -O ₉ -C ₃	108.5	109.4
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₁	-0.0	0.0
C ₁ -O ₆ -C ₅ -O ₈	-180.0	-179.9
C ₅ -C ₄ -C ₃ -O ₉	-180.0	-179.9
O ₆ -C ₅ -C ₄ -H ₁₁	180.0	179.9
C ₂ -C ₁ -C ₇ -H ₁₂	-119.5	-120.9
C ₂ -C ₁ -C ₇ -H ₁₃	0.6	0.0
C ₂ -C ₁ -C ₇ -H ₁₄	120.9	120.9
C ₄ -C ₃ -O ₉ -H ₁₅	-0.0	-0.0

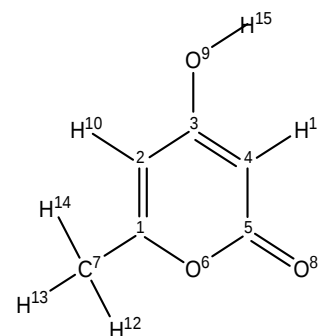


Tableau 1 : Paramètres géométriques de la TAL.

A partir du tableau ci-dessus nous remarquerons que la méthode PM3 et la méthode DFT donnent le même ordre de grandeurs sauf pour la longueur de liaison O₆-C₅ qui égale à 1.389Å en PM3 et 1.427Å en DFT alors que la valeur standard est de 1.36Å. Les liaisons C₄-C₅ et C₂-C₃ valent respectivement 1.452 Å et 1.444 Å en PM3 et 1.437Å et 1.431Å en DFT proche de la valeur standard d'une simple liaison (C hybridé sp²) qui est égale à 1.46Å.

La liaison O₈-C₅ est égale à 1.212 Å en PM3 et 1.207 Å en DFT proche de la valeur standard d'une double liaison qui égale 1.22 Å. Les liaisons C₃-C₄ et C₁-C₂ valent respectivement 1.364 Å et 1.359 Å en PM3 et 1.368 Å et 1.355 Å en DFT, La valeur standard de C-H (carbone hybridé sp³) égale à 1.09 Å, identique aux valeurs calculés pour H₁₂-C₇ et H₁₃-C₇ et H₁₄-C₇ en PM3 et en DFT.

Les deux méthodes de calculs donnent des valeurs d'angle de valence proche, à l'exception de l'angle O₆-C₅-C₄ qui égale à 120.6° en PM3 et 114.9° en DFT et l'angle O₆-C₅-O₈ qui égale à 108.0° en PM3 et 116.6° en DFT. Et l'angle C₃-C₄-C₅ qui égale à 118.2° en PM3 et 121.1° en DFT.

Tous les angles dièdres calculé en PM3 ou en DFT sont identiques et elles prennent les valeurs soit 0° soit 180° à l'exception des angles C₂-C₁-C₇-H₁₂ et C₂-C₁-C₇-H₁₄ qui valent -119.5° et 120.9° en PM3 et -120.9° et 120.0° en DFT respectivement.

III-2-b) Etude de la 2-amino benzimidazole :

La 2-amino benzimidazole est une amine primaire aromatique, l'optimisation complète de cette structure suivie d'un calcul de fréquence nous donne une enthalpie de formation qui égale à 44.8 kcal/mol en PM3 et une énergie de -435.35 ua en DFT.

Les différents paramètres géométriques obtenus (distances et angles) pour la 2-amino benzimidazole sont rassemblés dans le tableau 2.

- Longueurs et angles de liaison :

Les différents paramètres géométriques sont représentés dans le tableau suivant :

Distances en Å Angles en degré	PM3	DFT
C ₂ -C ₁	1.397	1.390
N ₃ -C ₂	1.419	1.393
C ₄ -N ₃	1.421	1.381
N ₅ -C ₄	1.347	1.309
C ₆ -N ₅	1.415	1.392
C ₇ -C ₆	1.399	1.397
C ₈ -C ₇	1.383	1.394
C ₉ -C ₈	1.406	1.404
H ₁₀ -C ₁	1.093	1.086
H ₁₁ -N ₃	0.988	1.007
H ₁₂ -C ₇	1.094	1.085
N ₁₅ -C ₄	1.424	1.384
H ₁₆ -N ₁₅	0.995	1.012
H ₁₇ -N ₁₅	0.996	1.013
N ₃ -C ₂ -C ₁	131.9	132.7
C ₄ -N ₃ -C ₂	106.3	106.4
N ₅ -C ₄ -N ₃	110.7	113.8
C ₆ -N ₅ -C ₄	107.1	104.5
C ₇ -C ₆ -N ₅	130.3	129.9
C ₈ -C ₇ -C ₆	117.2	118.2
C ₉ -C ₈ -C ₇	121.8	121.4
H ₁₀ -C ₁ -C ₂	121.5	121.9
H ₁₁ -C ₃ -C ₄	124.6	125.5
H ₁₂ -C ₇ -C ₆	120.9	120.1
H ₁₃ -C ₈ -C ₇	119.4	119.3
H ₁₄ -C ₉ -C ₈	118.8	119.5
C ₄ -N ₃ -C ₂ -C ₁	-177.5	-180.2
N ₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	-5.4	1.7
C ₆ -N ₅ -C ₄ -N ₃	3.3	-1.5
C ₇ -C ₆ -N ₅ -C ₄	179.4	180.0
C ₈ -C ₇ -C ₆ -N ₅	-179.0	-179.6
C ₉ -C ₈ -C ₇ -C ₆	-0.0	0.1
H ₁₂ -C ₇ -C ₆ -C ₅	-179.5	-180.1
H ₁₃ -C ₈ -C ₇ -C ₆	179.9	180.1
H ₁₄ -C ₉ -C ₈ -C ₇	179.9	180.1
N ₁₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	28.4	-9.8
H ₁₆ -N ₁₅ -C ₄ -N ₃	1.8	9.5

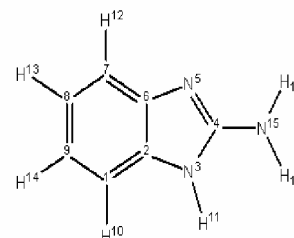


Tableau 2 : Paramètres géométriques de la 2-amino benzimidazole.

A partir du tableau 2 :

La liaison N₃-C₂ égale à 1.419 Å en PM3 et 1.393 Å en DFT, proche de la valeur standard qui égale à 1.40 Å, de même pour les liaisons N₃-C₄ et C₆-N₅ qui vaut respectivement 1.421 Å et 1.415 Å en PM3 et 1.381 Å et 1.392 Å en DFT. La liaison N₁₅-C₄ égale à 1.424 Å en PM3 et 1.384 Å en DFT proche de la valeur standard est égale à 1.40 Å.

La liaison N₅-C₄ égale à 1.347 Å en PM3 et 1.309 Å en DFT alors que la valeur standard est 1.32 Å, les liaisons C-H sont de même ordre de grandeur, de même pour les liaisons N-H.

Les valeurs des angles de valence sont pratiquement identiques pour les deux méthodes, à l'exception de l'angle N₅-C₄-N₃ qui égale à 110.7 ° en PM3 et 113.8° en DFT, et l'angle C₆-N₅-C₄ qui égale à 107.1° en PM3 et 104.5 ° en DFT.

Par contre pour les angles dièdres, l'angle N₅-C₄-N₃-C₂ égal a -5.4° en PM3 est différent de la valeur 1.7 ° trouvée en DFT, de même pour l'angle C₆-N₅-C₄-N₃ qui égal à 3.3° en PM3 et -1.5° en DFT.

III-3) Ecart énergétique :

Lorsque deux molécules A et B réagissent, la structure électronique de chaque réactif peut être décrite par un ensemble d'OM occupées ou vacantes, et lorsque les deux molécules se rapprochent, plusieurs types d'interactions entre ces molécules vont se développer (interactions entre OM vacantes, interactions entre les OM occupées et interactions entre OM occupé de l'une et vacante de l'autre) ce dernier type est le plus important [28]. L'amplitude des interactions entre OM occupée et vacante (interactions à deux électrons) est proportionnelle au terme $S^2 / \Delta \epsilon$ (S est le recouvrement entre les orbitales et $\Delta \epsilon$ leurs différence d'énergie) [29]. Plus les orbitales qui interagissent sont proches en énergie ($\Delta \epsilon$ petit), plus la stabilisation est grande, il en résulte que les interactions à considérer en priorité sont celles entre l'orbitale la plus haute occupée de A (HOMO), et l'orbitale la plus basse vacante de B (LUMO) et réciproquement pour HOMO (B) / LUMO (A).

Notons:

$$\text{HOMO (A) / LUMO (B)} = |E_{\text{HOMO}} (\text{A}) - E_{\text{LUMO}} (\text{B})|$$

Les valeurs des écarts énergétiques entre les orbitales moléculaires frontières des deux réactifs de notre réaction, sont données dans le tableau suivant :

Couples de composés	E _{HOMO} -E _{LUMO}	
	PM3 (kcal/mol)	DFT (ua)
2-amino benzimidazole / triacétique lactone	186.8	0.15
Triacétique lactone / 2-amino benzimidazole	215.6	0.23

Tableau 3: Ecart énergétique.

A partir de ce tableau nous remarquons que l'écart énergétique du couple :

2-amino benzimidazole / triacétique lactone est le plus petit, ce résultat indique que leurs orbitales sont proches, donc la HOMO de la 2-amino benzimidazole va interagir avec la LUMO de la triacétique lactone. Ce qui permet de dire que la 2-amino benzimidazole va jouer le rôle d'un nucléophile et la TAL est le bon électrophile.

III-4) Utilisation des descripteurs chimiques :

III-4- a) Indices de réactivités issues de la DFT :

Nous avons calculé les indices de la réactivité par la méthode DFT, afin de confirmer la nature électrophile et nucléophile des réactifs : le potentiel chimique électronique μ , la dureté chimique η , la mollesse chimique S et l'électrophilie ω .

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant :

Réactifs	μ (kcal/mol)	η (kcal/mol)	S (kcal/mol)	ω (kcal/mol)
2-amino benzimidazole	-61.7	63.7	3087.7	29.8
triacétique lactone	-84.5	58.5	1082.4	61.1

Tableau 4 : Indices de réactivité en kcal/mol.

Le tableau 4 montre que le potentiel chimique électronique de la 2-amino benzimidazole est supérieur à celui de la triacétique lactone ce qui implique que le transfert d'électrons aura lieu de la 2-amino benzimidazole vers la triacétique lactone. L'indice d'électrophilie de la 2-amino benzimidazole est inférieur de celui de la triacétique lactone, par conséquent, ce dernier est plus électrophile que la 2-amino benzimidazole.

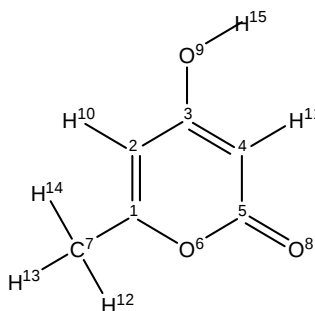
Nous remarquons aussi, que la dureté η calculée pour les deux produits est relativement inférieurs à la mollesse S. Cette observation est en bon accord avec la structure électronique de ces deux produits qui présentent tous les deux une conjugaison assez étalée qui traduit leur grande polarisabilité.

III- 4- b) Indices statiques : nature des sites d'attaque

En vue d'expliquer la réactivité entre les deux réactifs de la réaction, nous avons recherché les descripteurs chimiques statiques suivants : charges atomiques et orbitales frontières.

Nous avons calculé les charges atomiques de Mulliken, les charges électrostatiques MK ainsi que les charges naturelles NPA. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 5 :

a) Cas de la Triacétique lactone (TAL):



- **Charges atomiques :**

Atomes	PM3	DFT		
	Mulliken	Mulliken	MK	NPA
C ₁	0.1323	0.3573	0.5686	0.4155
C ₂	-0.3850	-0.1692	-0.6138	-0.3935
C ₃	0.2208	0.3860	0.6029	0.3904
C ₄	-0.4974	-0.2335	-0.7298	-0.4740
C ₅	0.4522	0.5815	0.8117	0.7615
O ₆	-0.1815	-0.4894	-0.4217	-0.5157
C ₇	-0.2941	-0.3717	-0.5061	-0.7319
O ₈	-0.3594	-0.4826	-0.5232	-0.5792
O ₉	-0.2262	-0.5384	-0.5319	-0.6709
H ₁₀	0.2468	0.1119	0.2409	0.2639

Tableau 5 : Charges atomiques de la TAL en unités (e).

Ce tableau des charges montre qu'en méthode PM3 l'atome C₅ est le plus chargé positivement alors que le C₄ est le plus chargé négativement. Par contre en méthode DFT, les charges de Mulliken montre que le C₅ est l'atome le plus chargé positivement, alors que l'atome le plus chargé négativement est O₉. L'analyse des charges MK indique que le C₅ est l'atome le plus chargé positivement et le C₄ est le plus chargé négativement, les charges NPA indiquent que le C₅ est l'atome le plus chargé positivement par contre le C₇ est le plus chargé négativement. Nous remarquons aussi que l'atome C₇ est caractérisé par une charge négative quelque soit la méthode de calcul, car cet atome est lié à des hydrogènes qui présentent un effet donneurs.

- **Orbitales Frontières :**

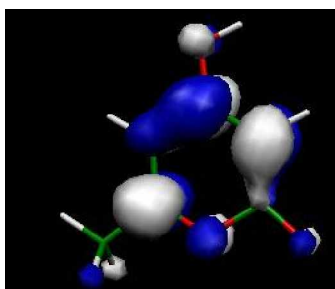
L'expression de la HOMO de la TAL est:

$$\begin{aligned}\Phi_{\text{HOMO}} = & -0.3741\phi_{\text{C1}} - 0.4471\phi_{\text{C2}} + 0.2236\phi_{\text{C3}} + \underline{0.5735}\phi_{\text{C4}} + 0.0222\phi_{\text{C5}} \\ & + 0.2551\phi_{\text{O6}} + 0.0738\phi_{\text{C7}} - 0.3740\phi_{\text{O8}} - 0.1727\phi_{\text{O9}} + 0.1114\phi_{\text{H12}} \\ & - 0.0016\phi_{\text{H13}} - 0.1097\phi_{\text{H14}}\end{aligned}$$

L'expression de la LUMO de la TAL est:

$$\Phi_{\text{LUMO}} = +0.6135 \phi_{\text{C1}} - 0.2661 \phi_{\text{C2}} - 0.5667 \phi_{\text{C3}} + 0.4938 \phi_{\text{C4}} + 0.1429 \phi_{\text{C5}} - 0.2932 \phi_{\text{O6}} \\ + 0.0206 \phi_{\text{C7}} - 0.1537 \phi_{\text{O8}} + 0.2165 \phi_{\text{O9}} - 0.1517 \phi_{\text{H12}} + 0.0020 \phi_{\text{H13}} + 0.1496 \phi_{\text{H14}}$$

Nous donnons le schéma de la LUMO de la TAL :

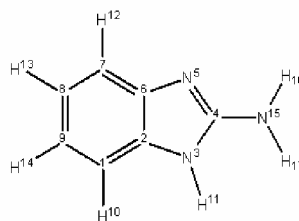


L'analyse des orbitales frontières de la TAL montre que :

L'expression de la HOMO indique que le C₄ est caractérisé par le coefficient le plus élevé donc c'est l'atome le plus favorable pour attaquer un site électrophile, et à partir de l'expression de la LUMO, nous remarquons que le C₁ qui est caractérisé par le grand coefficient par rapport aux autres atomes, donc c'est l'atome le plus favorable pour une attaque nucléophile.

Dans la réaction, la TAL est un réactif électrophile et l'attaque nucléophile se fera sur le carbone (C₁) nous constatons que l'analyse de charge n'explique pas la nature de réactif et c'est l'analyse des OF qui l'explique à partir de l'expression de la LUMO, où le C₁ est caractérisé par le grand coefficient par rapport aux autres atomes.

β) Cas de la 2-Amino benzimidazole :



Nous avons calculé les charges atomiques de Mulliken, les charges électrostatiques MK ainsi que les charges naturelles NPA pour la 2-Amino benzimidazole. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 6 :

- **Charges atomiques :**

Atomes	PM3	DFT		
	Mulliken	Mulliken	MK	NPA
C ₁	-0.1682	-0.1150	-0.2675	-0.2750
C ₂	-0.2148	0.3131	0.1747	0.1192
N ₃	0.1694	-0.6584	-0.6479	-0.6137
C ₄	-0.1706	0.6490	0.7420	0.5869
N ₅	-0.1555	-0.5560	-0.7037	-0.5426
C ₆	-0.0497	0.2268	0.4491	0.1184
C ₇	-0.1316	-0.1311	-0.3351	-0.2405
C ₈	-0.2054	-0.0980	-0.1302	-0.2565
C ₉	-0.1825	-0.1093	-0.1829	-0.2497
H ₁₃	0.1917	0.0764	0.1300	0.2382
N ₁₅	0.0200	-0.6438	-0.8486	-0.8730

Tableau 6 : Charges atomiques de 2-Amino benzimidazole en unités (e).

L'analyse de ce tableau montre que :

En méthode PM3, l'atome C₂ qui est caractérisé par une charge négative élevée, constitue un bon site pour une attaque d'un nucléophile. Par contre en méthode DFT, l'analyse de Mulliken montre que les atomes N₃ et N₁₅, sont caractérisés par une charge négative la plus élevée par rapport aux autres atomes. L'atome C₄ est caractérisé par une charge positive la plus élevée. Les charges MK montrent que le C₄ est caractérisé par une charge positive la plus élevée et que les atomes de N₅ et N₁₅ ont la charge négative la plus élevée.

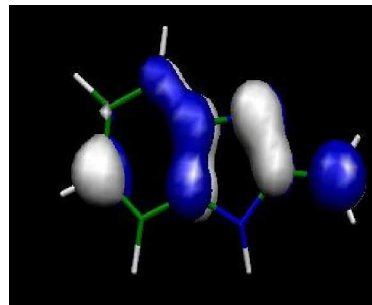
Nous remarquons que les charges de C₁ rendent bien compte du caractère négatif de cet atome, ce qui est conforme avec des résultats expérimentaux et des formes mésomères qu'on peut écrire pour ce dérivé.

- **Orbitales Frontières :**

L'expression de la HOMO est :

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{HUMO}} = & -0.1060\phi_{\text{C1}} + 0.3375\phi_{\text{C2}} - 0.0723\phi_{\text{N3}} - 0.2885\phi_{\text{C4}} - 0.4214\phi_{\text{N5}} + 0.2961\phi_{\text{C6}} + 0.2414\phi_{\text{C7}} \\ & - 0.1263\phi_{\text{C8}} - 0.3521\phi_{\text{C9}} - 0.0004\phi_{\text{H10}} - 0.0120\phi_{\text{H11}} - 0.0014\phi_{\text{H12}} + 0.0002\phi_{\text{H13}} \\ & - 0.0009\phi_{\text{H14}} + \underline{0.5633}\phi_{\text{N15}} + 0.0103\phi_{\text{H16}} + 0.0178\phi_{\text{H17}} \end{aligned}$$

Nous donnons le schéma de la HOMO de la 2-amino benzimidazol :



L'analyse des orbitales frontières de la 2-amino benzimidazole montre que :

L'expression de la HOMO indique que le N_{15} est caractérisé par le coefficient le plus élevé donc c'est l'atome le plus favorable pour attaquer un site électrophile.

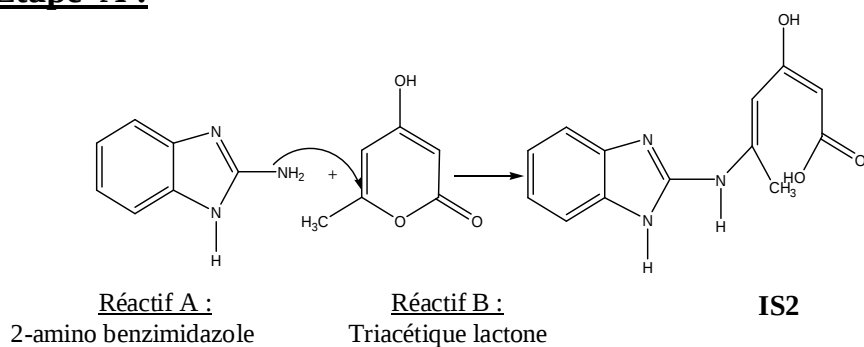
Dans la réaction, la 2-amino benzimidazole est un réactif nucléophile, et l'attaque se fera par le N_{15} , nous constatons que l'analyse de charge n'explique pas la nature de réactif et c'est l'analyse des OF qui l'explique, donc à partir de l'expression de la HOMO où le N_{15} est caractérisé par le grand coefficient par rapport aux autres atomes.

III-5) Synthèse Organique: mécanisme global

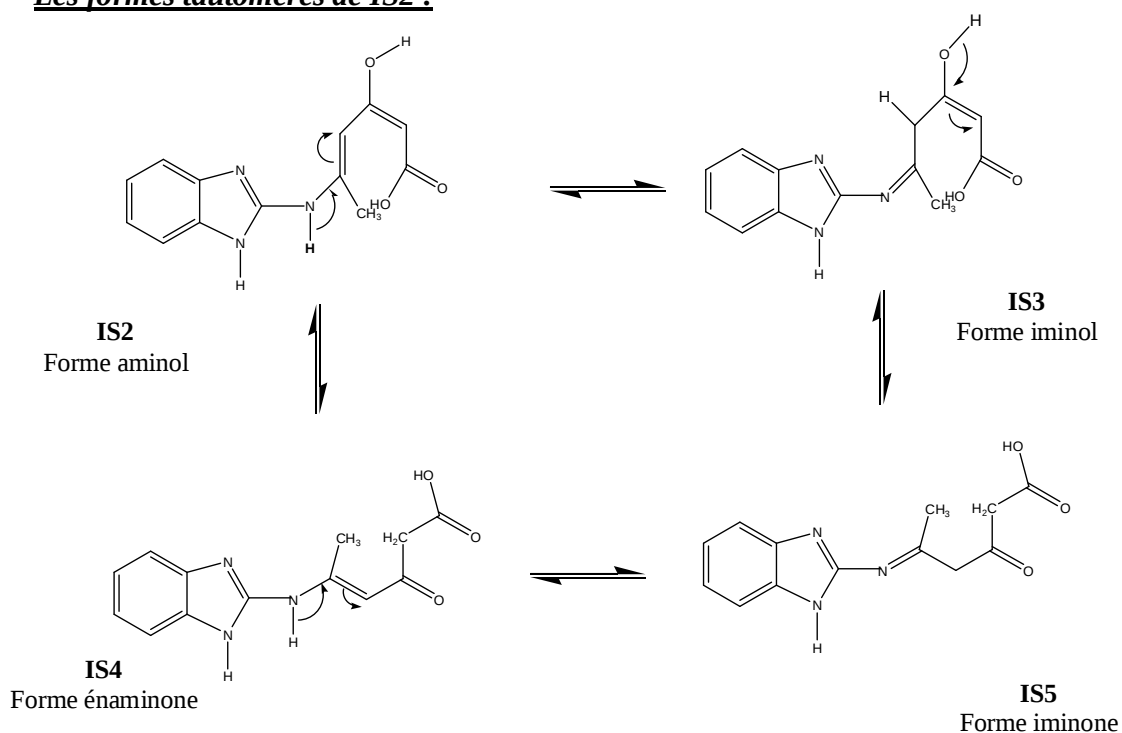
La synthèse des pyrimidines (figure 1) a été effectuée dans le laboratoire de Chimie Organique Appliquée [30] de l'USTHB.

Le mécanisme détaillé qui a été divisé en 2 étapes est le suivant :

Etape A :



Les formes tautomères de IS2 :



Etape B :

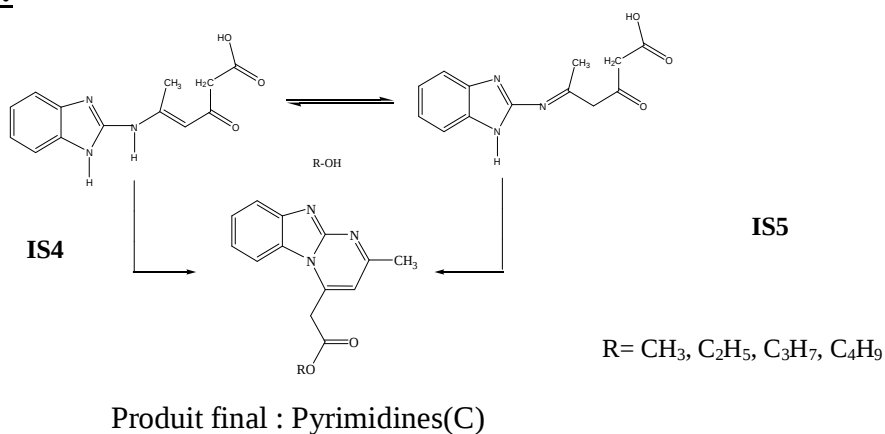


Figure 2 : Mécanisme réactionnel global.

III-6) Etude théorique détaillée du mécanisme réactionnel:**Etape A :****III-6-a) Etude de la réactivité de la 2-amino benzimidazole et de la triacétique lactone :**

Cette réaction a lieu en présence d'alcool, dont l'approche conduira à la formation de la liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène O₆ et l'hydrogène de l'alcool. L'approche sera donc entre la 2-amino benzimidazole et la triacétique lactone protonée comme la montre la figure 3.

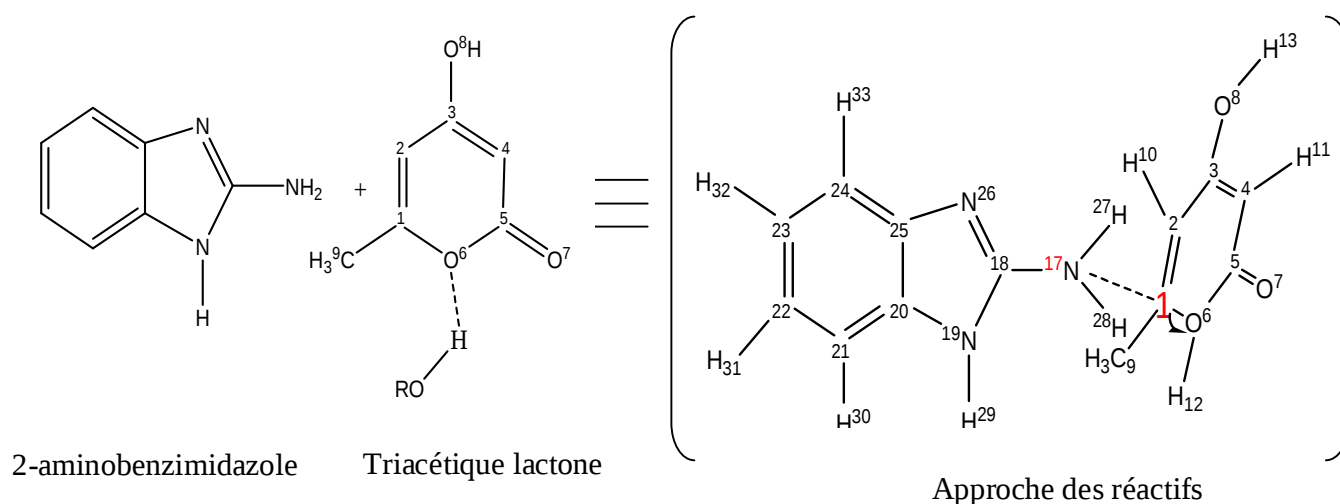


Figure3 : Approche des réactifs.

L'optimisation de ces réactifs va provoquer l'ouverture du cycle pyronique au niveau de la liaison C₁-O₆ conformément à la réactivité d'un carbonyle C=O impliqué dans un système conjugué [31] pour donner l'état initial de la réaction (EI), comme le montre la figure suivante :

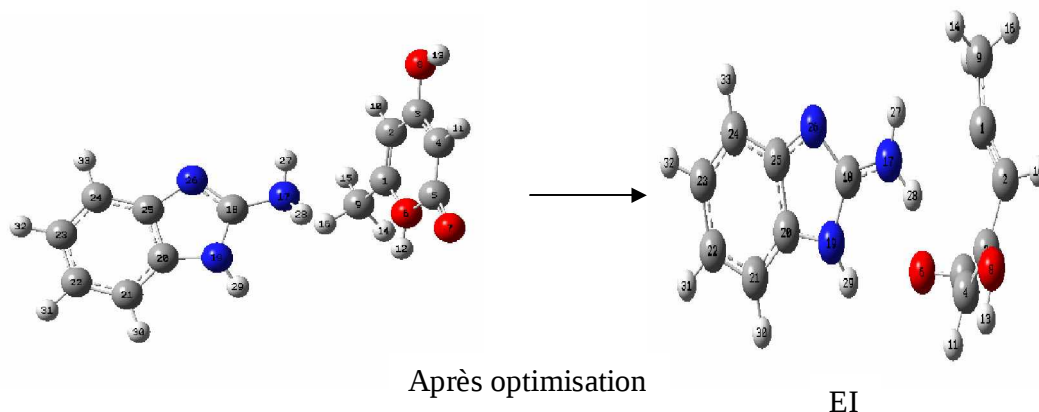


Figure 4 : Ouverture de cycle pyronique.

EI désigne l'état initial de la réaction après ouverture de cycle pyronique. L'attaque de l'azote N_{17} sur le carbone C_1 donne un composé intermédiaire IS1 qui est un minimum sur la surface d'énergie et un état de transition TS1, dont la nature est déterminée par le calcul des modes normaux de vibrations où il existe bien une seule fréquence imaginaire de -774 cm^{-1} en méthode PM3 et -616 cm^{-1} en méthode DFT (figure 5).

Ces états ont été déterminés au moyen de la technique SCAN qui permet d'explorer la surface d'énergie potentielle suivie d'un QSTN qui permet de localiser l'état de transition suivie d'un IRC qui donne un tracé affiné de la surface.

La représentation spatiale de la structure géométrique associée à chaque état est donnée dans la figure suivante :

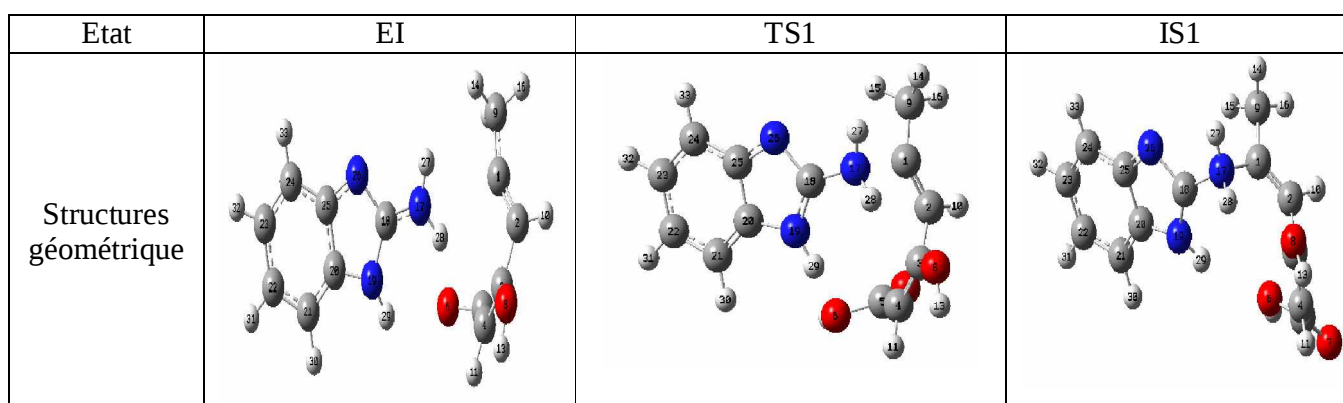


Figure 5 : Structures spatiales des états EI, TS1, IS1.

III-6-a-a) Longueurs et angles de liaison :

Les principaux paramètres géométriques (Longueurs et angles de liaison) des états EI, TS1, et IS1 en PM3 et DFT sont donnés dans le tableau suivant :

Distances en Å Angles en degré	EI		TS1		IS1	
	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₂ -C ₁	1.322	1.325	1.329	1.335	1.341	1.345
C ₃ -C ₂	1.458	1.454	1.471	1.454	1.478	1.455
O ₆ -C ₅	1.338	1.350	1.363	1.348	1.338	1.347
O ₇ -C ₅	1.233	1.218	1.213	1.218	1.229	1.218
O ₈ -C ₃	1.358	1.390	1.363	1.388	1.363	1.383
H ₁₄ -C ₉	1.099	1.096	1.099	1.097	1.100	1.098
H ₁₆ -C ₉	1.100	1.100	1.100	1.095	1.099	1.090
N ₁₇ -C ₁	3.499	3.492	2.022	1.854	1.489	1.487
C ₁₈ -N ₁₇	1.350	1.321	1.379	1.386	1.459	1.549
C ₂₅ -C ₂₄	1.421	1.424	1.416	1.436	1.410	1.433
N ₂₆ -C ₂₅	1.357	1.338	1.359	1.326	1.364	1.328
H ₂₇ -N ₁₇	0.988	1.011	0.995	1.019	1.003	1.024
C ₃ -C ₂ -C ₁	122.9	125.0	124.6	130.0	125.7	129.4
H ₁₀ -C ₂ -C ₁	120.0	121.0	120.6	117.3	119.7	117.3
H ₁₁ -C ₄ -C ₃	121.0	119.9	121.7	119.5	121.4	119.3
N ₁₇ -C ₁ -C ₂	130.5	130.7	117.1	117.3	122.7	120.4
C ₁₈ -N ₁₇ -C ₁	113.0	94.5	112.5	117.4	114.6	117.3
N ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	128.3	123.2	127.8	122.5	128.8	116.5
H ₃₀ -C ₂₁ -C ₂₀	121.9	122.6	122.7	123.0	122.8	122.8
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₁	179.0	-179.9	107.4	-171.3	106.5	-175.4
O ₈ -C ₃ -C ₂ -C ₁	-1.6	-0.0	-70.1	9.7	-75.4	4.0
H ₁₀ -C ₂ -C ₁ -C ₉	-4.2	-0.4	-1.4	5.17	-0.8	0.3
N ₁₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-98.8	-33.6	-0.6	-17.1	-1.8	-5.16
C ₁₈ -N ₁₇ -C ₁ -C ₂	149.0	116.9	-87.6	-87.9	-104.9	-95.7
N ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇ -C ₁	8.1	-8.3	73.2	71.6	46.5	54.6
C ₂₀ -C ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	-179.7	-179.9	-171.3	-160.7	-159.1	-137.1
C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	-0.06	-0.0	-0.0	-0.4	-0.3	-0.9
N ₂₆ -C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃	179.9	179.9	179.8	-178.7	-179.6	-176.8
H ₂₇ -N ₁₇ -C ₁ -C ₂	-21.8	-75.6	149.6	149.9	133.2	144.8
H ₂₈ -N ₁₇ -C ₁ -C ₂	-67.4	-45.8	33.03	33.8	14.6	24.9
H ₂₉ -C ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	4.0	-0.9	-1.0	21.7	-0.6	63.5
H ₃₀ -C ₂₁ -C ₂₀ -N ₁₉	0.2	-0.0	-0.6	-0.0	-1.1	1.0
H ₃₃ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	179.9	179.9	179.8	-179.9	179.9	-179.7

Tableau 7 : Différents paramètres géométriques des trois états.

A partir du tableau 7 nous constatons que la réaction est caractérisée par un seul état de transition, la formation de la liaison C_1-N_{17} , va influencer sur les paramètres géométriques des atomes voisins : La longueur de la double liaison C_1-C_2 est égale à 1.322Å en PM3 et 1.325Å en DFT dans le composé EI. Cette distance augmente de 0.007 Å en PM3 et 0.01 Å en DFT dans TS1, elle va aboutir à la valeur 1.341Å en PM3 et 1.345Å en DFT dans le composé IS1, qui est très proche de la valeur standard 1.34 Å.

La liaison $N_{17}-C_1$ est égale à 3.499Å en PM3 et 3.492Å en DFT dans le composé EI, cette distance va diminuer de 1.477 Å en PM3 et 1.638 Å en DFT à l'état TS1, pour atteindre la valeur 1.489 Å en PM3 et 1.487Å en DFT (formation de la liaison) dans le composé IS1. De même, l'angle de valence $C_3-C_2-C_1$, dans le composé EI est égal à 122.9° en PM3 et 125.0° en DFT, cet angle varie de 1.7° en PM3 et 5.0° en DFT dans TS1, pour arriver à 125.7° en PM3 et 129.4° en DFT dans l'état IS1.

L'angle $N_{17}-C_1-C_2$ est égal à 130.5° en PM3 et 130.7° en DFT à l'état EI. Cet angle va diminuer de 13.4° en méthode PM3 et DFT dans le composé TS1, qui va atteindre les valeurs 122.7° en PM3 et 120.4° en DFT dans le composé IS1.

Pour l'angle dièdre $N_{17}-C_1-C_2-C_3$ dans EI est égal à -98.8° en PM3 et -33.6° en DFT, va varier jusqu'à la valeur -0.2° en PM3 et -17.1° en DFT dans le composé TS1, pour atteindre les valeurs -1.8° en PM3 et -5.16° en DFT dans le composé IS1.

Les différentes valeurs de charges de Mulliken obtenues pour les trois états EI, TS1, et IS1 sont rassemblées dans le tableau 8 :

III-6-a-β) Charges atomiques :

Atomes	EI		TS1		IS1	
	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₁	-0.1566	-0.0343	-0.2213	0.0747	-0.3742	0.1775
C ₂	-0.2485	-0.1286	-0.2250	-0.1109	-0.0846	-0.0924
C ₃	0.1816	0.3744	0.1685	0.3582	0.1029	0.3581
C ₄	-0.4443	-0.2052	-0.4614	-0.1957	-0.3862	-0.1892
C ₅	0.5118	0.5826	0.4566	0.5840	0.4922	0.5854
O ₆	-0.2763	-0.4848	-0.3681	-0.4817	-0.2749	-0.4794
O ₇	-0.5118	-0.4823	-0.3618	-0.4825	-0.4783	-0.4819
O ₈	-0.2239	-0.5990	-0.2495	-0.6048	-0.2396	-0.6023
C ₉	-0.2225	-0.3877	-0.2709	-0.3766	-0.2837	-0.3680
H ₁₀	0.2306	0.1849	0.2621	0.1870	0.2532	0.1843
H ₁₁	0.2527	0.1184	0.2458	0.1243	0.2610	0.1296
H ₁₂	0.2674	0.3397	0.2695	0.3419	0.2733	0.3436
H ₁₃	0.2464	0.3430	0.2528	0.3503	0.2644	0.3521
H ₁₄	0.1384	0.1522	0.1389	0.1527	0.1531	0.1515
H ₁₅	0.1380	0.1470	0.1344	0.1596	0.1508	0.1640
H ₁₆	0.1663	0.1680	0.1538	0.1691	0.1587	0.1674
N ₁₇	0.3211	-0.6096	0.3244	-0.5673	0.8862	-0.5443
C ₁₈	-0.2238	0.7629	-0.1630	0.5810	-0.5971	0.4167
N ₁₉	0.1595	-0.6389	0.2455	-0.6207	0.2866	-0.5974
C ₂₀	-0.1606	0.3621	-0.2374	0.3575	-0.2291	0.3394
C ₂₁	-0.1493	-0.0913	-0.0717	-0.1080	-0.0861	-0.1088
C ₂₂	-0.1150	-0.0709	-0.1221	-0.0712	-0.1526	-0.0725
C ₂₃	-0.1867	-0.0857	-0.1881	-0.0846	-0.1830	-0.0873
C ₂₄	-0.0987	-0.0734	-0.0667	-0.0719	-0.0948	-0.0700
C ₂₅	-0.0408	0.2570	-0.0301	0.2626	-0.0421	0.2636
N ₂₆	-0.0139	-0.5012	-0.0236	-0.5088	-0.0134	-0.5098
H ₂₇	0.1412	0.3375	0.1376	0.3464	0.0740	0.3482
H ₂₈	0.1340	0.3352	0.1260	0.3505	0.0544	0.3537
H ₂₉	0.2525	0.3110	0.1917	0.2929	0.2034	0.2919
H ₃₀	0.2370	0.1475	0.2380	0.1413	0.2247	0.1371
H ₃₁	0.2230	0.1573	0.2313	0.1513	0.2216	0.1475
H ₃₂	0.2293	0.1515	0.2370	0.1447	0.2243	0.1413
H ₃₃	0.2416	0.1603	0.2468	0.1544	0.2347	0.1499

Tableau 8 : Les charges atomiques des trois états.

Nous remarquons que les valeurs de charges trouvées en PM3 et en DFT sont différentes :

Le C₁ en PM3 est caractérisé par une valeur de charge de -0.1566 dans le composé EI, passe à la valeur de -0.2213 dans TS1, pour arriver à la valeur de -0.3742 dans le composé IS1, par contre en DFT le C₁ est caractérisé par la valeur de -0.0343 dans le composé EI, passe à la valeur 0.0747 dans TS1, pour arriver à la valeur 0.1775 dans le composé IS1.

Le C₂ en PM3 est caractérisé par une valeur de charge de -0.2485 dans le composé EI, passe à la valeur de -0.2250 dans TS1, pour arriver à la valeur de -0.0846 dans le composé IS1, par contre en DFT le C₂ est caractérisé par la valeur de -0.1286 dans le composé EI, passe à la valeur -0.1109 dans TS1, pour arriver à la valeur de -0.0924 dans le composé IS1.

Le N₁₇ en PM3 est caractérisé par une valeur de charge de 0.3211 dans le composé EI, passe à la valeur de 0.3244 dans TS1, pour arriver à la valeur de 0.8862 dans le composé IS1, par contre en DFT le N₁₇ est caractérisé par la valeur de -0.6096 dans le composé EI, passe à la valeur -0.5673 dans TS1, pour arriver à la valeur de -0.5443 dans le composé IS1.

III-6-a-γ) Orbitales Frontières :

Pour s'assurer que l'attaque se fera entre l'azote N₁₇ et le C₁ dans le composé EI, nous avons réalisé une analyse de la HOMO et LUMO du composé EI :

$$\begin{aligned}
 \Phi_{\text{HOMO}} = & 0.0008\phi_{\text{C1}} - 0.0003\phi_{\text{C2}} + 0.0018\phi_{\text{C3}} + 0.0022\phi_{\text{C4}} + 0.0014\phi_{\text{C5}} \\
 & - 0.0021\phi_{\text{O6}} + 0.0027\phi_{\text{O7}} - 0.0015\phi_{\text{O8}} + 0.0001\phi_{\text{C9}} - 0.0017\phi_{\text{H16}} \\
 & + \mathbf{0.4546}\phi_{\text{N17}} - 0.33343\phi_{\text{C18}} - 0.4066\phi_{\text{N19}} + 0.3747\phi_{\text{C20}} + 0.1615\phi_{\text{C21}} \\
 & - 0.1821\phi_{\text{C22}} - 0.2671\phi_{\text{C23}} - 0.2542\phi_{\text{C24}} + 0.2095\phi_{\text{C25}} + 0.0735\phi_{\text{N26}} \\
 \Phi_{\text{LUMO}} = & \mathbf{0.7583}\phi_{\text{C1}} - 0.0397\phi_{\text{C2}} + 0.0674\phi_{\text{C3}} - 0.1005\phi_{\text{C4}} + 0.0198\phi_{\text{C5}} \\
 & + 0.0087\phi_{\text{O6}} + 0.0586\phi_{\text{O7}} + 0.0269\phi_{\text{O8}} - 0.1977\phi_{\text{C9}} - 0.0250\phi_{\text{H16}} \\
 & + 0.0054\phi_{\text{N17}} + 0.0002\phi_{\text{C18}} + 0.0014\phi_{\text{N19}} + 0.0015\phi_{\text{C20}} - 0.0013\phi_{\text{C21}} \\
 & - 0.0034\phi_{\text{C22}} + 0.0002\phi_{\text{C23}} + 0.0030\phi_{\text{C24}} + 0.0016\phi_{\text{C25}} \\
 & - 0.0027\phi_{\text{N26}}
 \end{aligned}$$

A partir de l'expression de la HOMO, nous remarquons que N₁₇ est caractérisé par la plus grande contribution par rapport à d'autres atomes, donc c'est l'atome le plus favorable pour l'attaque, et à partir de l'expression de la LUMO, nous remarquons que le C₁ est caractérisé par le coefficient le plus élevé par rapport aux autres atomes, alors c'est l'atome le plus déficient en électron. Ce résultat peut expliquer l'attaque de N₁₇ sur le C₁.

III-6- b) Grandeurs thermodynamiques :

La variation des grandeurs thermodynamiques lors de passage de l'état EI à l'état IS1 calculées par les deux méthodes est donnée dans le tableau suivant :

	ΔE		ΔS		ΔG	
	PM3 (Kcal/mol)	DFT (ua)	PM3 (cal/mol-kelvin)	DFT (cal/mol-kelvin)	PM3 (Kcal/mol)	DFT (ua)
EI	119.7	-893.456561	141.123	150.668	77.6	-893.251215
TS1	155.8	-893.404568	150.040	141.196	111.0	-893.2032476
IS1	130.1	-893.441297	160.979	140.049	82.1	-893.249429

Tableau 9: Grandeurs thermodynamiques des états EI, TS1 et IS1 en PM3 et en DFT.

Nous présentons dans la figure 6 le diagramme énergétique associé à cette transformation, où nous donnons les valeurs des barrières énergétiques obtenues au moyen des deux méthodes de calculs. A partir des résultats obtenus, nous remarquons que cette transformation est endothermique, elle nécessite une barrière d'énergie égale à 36.1 kcal/mol en méthode PM3 et de 32.6 kcal/mol en méthode DFT.

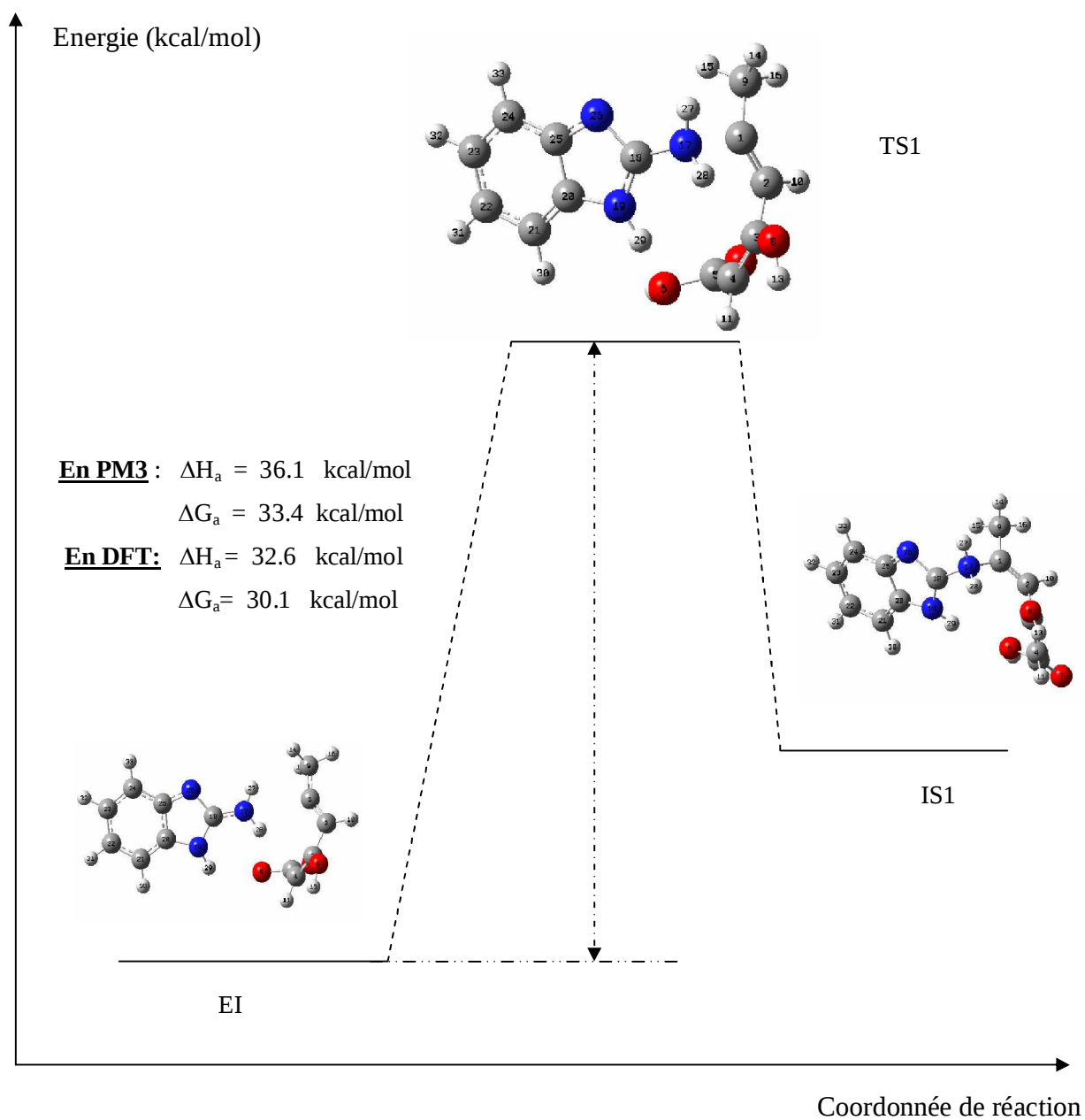
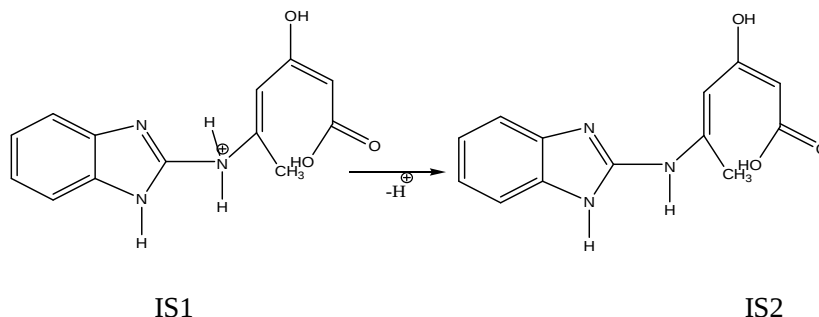


Figure 6 : Diagramme énergétique de l'étape $EI \rightarrow IS1$.

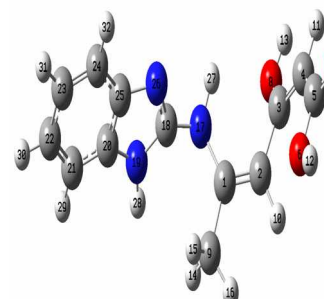
L'intermédiaire IS1 va subir une déprotonation, alors il va avoir un échange de proton entre l'intermédiaire IS1 et le solvant, ce qui donne un intermédiaire neutre IS2.



L'optimisation de IS2 lui associe une enthalpie de formation de -62.3 kcal/mol en PM3 et une énergie de -893.171 ua en DFT.

Les différents paramètres géométriques sont donnés dans le tableau suivant :

Distances en Å /Angles en degré	PM3	DFT
C ₁ -C ₂	1.349	1.370
O ₇ -C ₅	1.222	1.220
O ₈ -C ₃	1.363	1.372
H ₁₀ -C ₂	1.099	1.078
H ₁₃ -O ₈	0.950	0.966
N ₁₇ -C ₁	1.437	1.377
C ₁₈ -N ₁₇	1.439	1.379
N ₁₉ -C ₁₈	1.416	1.380
C ₂₁ -C ₂₀	1.400	1.391
N ₂₆ -C ₂₅	1.411	1.315
C ₃ -C ₂ -C ₁	126.5	128.8
O ₇ -C ₅ -C ₄	126.6	123.6
H ₁₃ -O ₈ -C ₃	109.1	110.0
H ₁₅ -C ₉ -C ₁	111.2	111.4
N ₁₇ -C ₁ -C ₂	122.1	123.0
C ₂₀ -N ₁₉ -C ₁₈	106.7	106.5
H ₂₉ -C ₂₁ -C ₂₀	121.4	122.0
H ₁₀ -C ₂ -C ₁ -C ₉	-0.3	0.0
H ₁₂ -O ₆ -C ₅ -C ₄	-179.3	-179.9
H ₁₄ -C ₉ -C ₁ -C ₂	-120.7	-119.0
C ₂₀ -N ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	-177.1	-179.9
C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₀ -N ₁₉	182.3	180.0
C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	-0.1	0.00
C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	-0.0	0.00
H ₂₉ -C ₂₁ -C ₂₀ -N ₁₉	2.2	0.00
H ₃₁ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	-180.1	-180.0
H ₃₂ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	179.9	180.0



IS2

Tableau 10 : Les paramètres géométriques de IS2.

En comparant les grandeurs géométriques de IS2 avec celle de IS1, nous constatons que les grandeurs gardent pratiquement les mêmes valeurs sauf pour la liaison N₁₇-C₁ qui a diminué de la valeur 1.489 Å dans le composé IS1 jusqu'à la valeur 1.437 Å dans le composé IS2, et la liaison C₂₀-N₁₉ qui prend la valeur 1.463 Å dans IS1 a diminué pour atteindre 1.413 Å dans IS2. Dans le tableau suivant nous présentons les charges de Mulliken de chaque atome de composé IS2.

Atomes	PM3	DFT
C ₁	-0.0537	0.3551
C ₂	-0.2047	-0.1992
C ₅	0.4454	0.5641
O ₆	-0.3095	-0.5199
O ₇	-0.4174	-0.5042
O ₈	-0.2283	-0.5726
C ₉	-0.0803	-0.4089
H ₁₀	0.1382	0.1250
H ₁₁	0.1335	0.0877
H ₁₆	0.0598	0.1424
N ₁₇	0.1405	-0.6592
C ₁₈	-0.1963	0.7259
N ₁₉	0.2679	-0.6734
C ₂₀	-0.1983	0.3203
C ₂₁	-0.0880	-0.1111
C ₂₄	-0.0352	-0.1281
C ₂₅	-0.0732	0.2367
N ₂₆	-0.1093	-0.5754
H ₂₇	0.0785	0.3180
H ₂₈	0.0831	0.2590
H ₂₉	0.1090	0.0798

Tableau 11 : Les charges atomiques de IS2.

A partir de ce tableau de charge nous constatons que la distribution des charges calculés à l'aide de la méthode semi empirique PM3 et la méthode DFT sont différentes, par exemple la charge de l'atome C₁ est égale à -0.0537 en méthode PM3 et 0.3551 en DFT, de même pour l'oxygène O₈ la valeur de la charge calculée est de -0.2283 et -0.5726 en méthode PM3 et DFT respectivement. La quantité de charge de l'azote N₂₆ est égale à -0.1093 en méthode PM3 et -0.5754 en méthode DFT.

III-7) Formes tautomères et intermédiaires réactionnels :

Cette deuxième partie concerne l'étude des équilibres tautomères. Les formes tautomères rencontrées dans cette étude sont des intermédiaires réactionnels dans la réaction de synthèse des pyrimidines.

Le phénomène de tautométrie joue un rôle important dans le domaine de la chimie et de la biochimie [32-35], un grand nombre d'études théoriques et expérimentales ont été effectuées pour enrichir l'information concernant les mécanismes de transfert du proton ou équilibre tautomère, et les propriétés liées au processus de transfert du proton [36 -43].

Nous nous sommes intéressés à la réaction de transfert du proton à l'aide de la technique SCAN [18], QSTN [19,20] et IRC [21,22], pour déterminer le chemin réactionnel associé, et localiser l'état de transition, Ces calculs ont été effectués en phase gazeuse par la méthode semi empirique PM3 [7] et la méthode (DFT/ B3LYP) [8,9] avec la base 6-31G** au moyen de la chaîne de programme Gaussian 98[23] et Gaussian 03[24].

Pour pouvoir caractériser les équilibres tautomères étudiés, nous avons calculé les grandeurs thermodynamiques caractéristiques correspondantes

Selon les lois de la thermodynamique, la constante d'équilibre $K_{A,B}$ pour une molécule existant sous deux formes tautomère $A \rightleftharpoons B$ est liée à la différence entre l'énergie libre standard des deux formes selon la formule :

$$K_{A,B} = \exp (-\Delta G^{\circ}_{A,B}/RT)$$

Avec R : Constante des gaz parfaits.

T : Température absolue.

On peut écrire que :

$$\Delta G^{\circ}_{A,B} = \Delta H^{\circ}_{A,B} - T \Delta S^{\circ}_{A,B}$$

$\Delta H^{\circ}_{A,B}$ et $\Delta S^{\circ}_{A,B}$: représentent respectivement la variation d'enthalpie standard et l'entropie standard des deux tautomères.

$\Delta H^{\circ}_{A,B}$: s'exprime en fonction des enthalpies de formation standard ΔH°_f :

$$\Delta H^{\circ}_{A,B} = \Delta H^{\circ}_f(B) - \Delta H^{\circ}_f(A)$$

$\Delta S^{\circ}_{A,B}$: s'exprime en fonction, soit des entropies de formation standard ΔS°_f , soit des entropies absolues S° , par les relations suivantes :

$$\Delta S^{\circ}_{A,B} = \Delta S^{\circ}_f(B) - \Delta S^{\circ}_f(A)$$

$$\Delta S^{\circ}_{A,B} = S^{\circ}_B - S^{\circ}_A$$

Les fonctions thermodynamiques telles que l'entropie, peuvent être exprimées en fonction des fonctions de partition Q, en utilisant les lois de la thermodynamique statique [44], [45].

Les fractions molaires des deux formes tautomères sont calculées par les relations suivantes :

$$[a] = 1 / (1 + K_{A,B})$$

$$[b] = K_{A,B} / (1 + K_{A,B})$$

Sachant que

$$K_{A,B} = \frac{[B]}{[A]} \qquad [A] + [B] = 1$$

Les formes tautomères de IS2 en équilibre sont données dans la figure suivante :

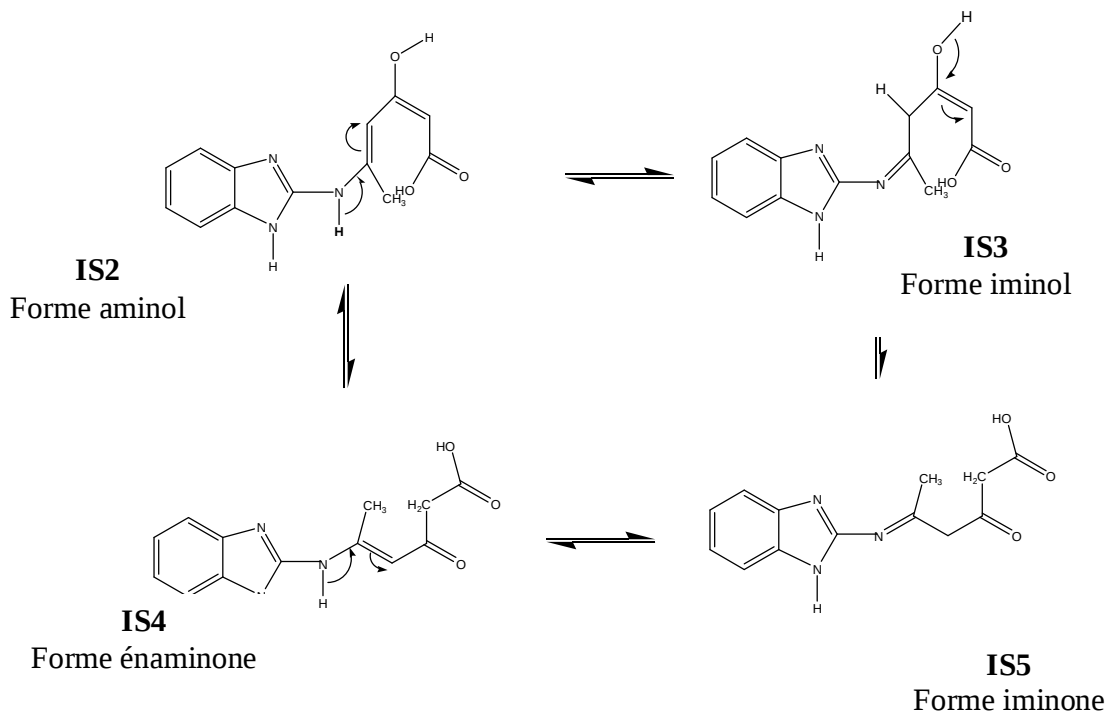


Figure 7 : Formes tautomères de l'intermédiaire IS2.

III- 7- a) Recherche Conformationnelle :

Ø Intermédiaire (IS2) :

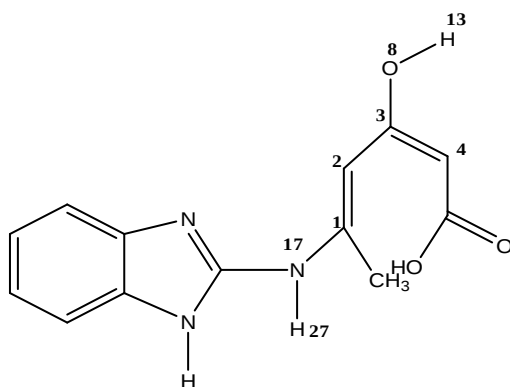


Figure 8 : Intermédiaire (IS2).

H₁₃-O₈-C₃-C₂:

Nous allons faire la recherche conformationnelle sur l'angle dièdre H₁₃-O₈-C₃-C₂, en faisant varier l'angle qui est égal à -178.19 de 36 point avec un pas de 10. Nous avons obtenu le diagramme suivant :

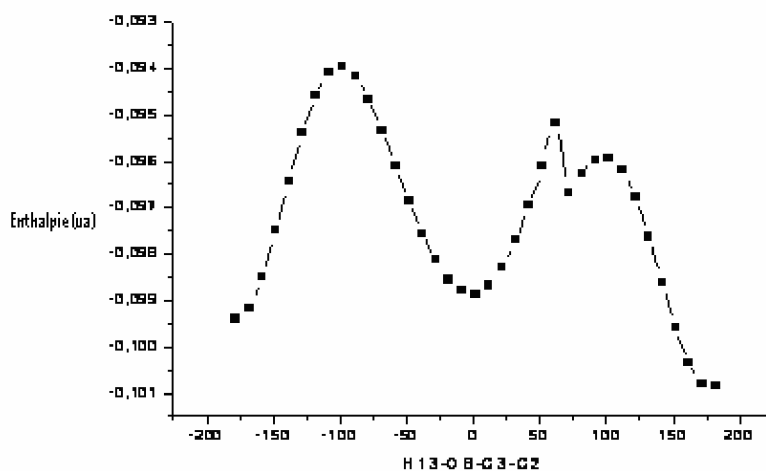


Figure 9 : Variation de l'enthalpie de formation en fonction de l'angle dièdre H₁₃-O₈-C₃-C₂.

D'autres recherches conformationnelles ont été réalisées avec d'autres angles dièdres :

H₂₇-C₁₇-C₁-C₂, C₁ - C₂-C₃-C₄. Nous avons trouvé que le composé le plus stable est caractérisé par une valeur d'enthalpie de formation de -64,3 kcal /mol. La structure de cet intermédiaire (IS2) est la suivante :

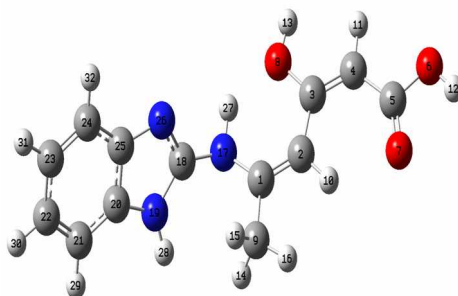
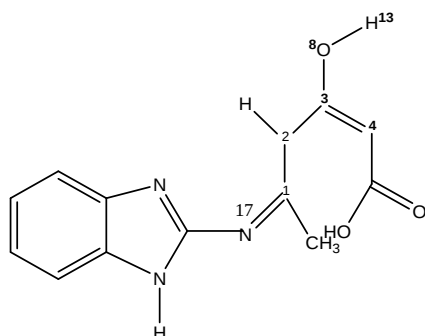


Figure10 : Forme la plus stable de (IS2).

Ø Intermédiaire (IS3) :**Figure 11:** Intermédiaire (IS3).N₁₇-C₁-C₂-C₃ :

Dans ce travail nous allons faire la recherche conformationnelle sur l'angle dièdre (N₁₇-C₁-C₂-C₃), on fait varier l'angle qui égale à 115.5° de 36 point avec un pas de 10. Nous avons obtenu le diagramme donné dans la figure 12 suivante :

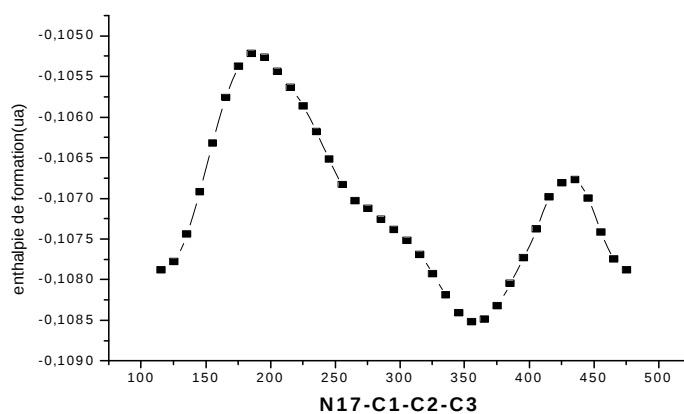


Figure 12 : variation de l'enthalpie de formation en fonction de l'angle dièdre N₁₇-C₁-C₂-C₃.

A partir de la figure 12 nous constatons que cette molécule est stable lorsque l'angle dièdre est égal à 355.6°.

D'autres recherches conformationnelles ont été réalisées avec d'autres angles dièdres

(C₁-C₂-C₃-C₄ / O₇-C₅-C₄-C₃ / H₁₃-O₈-C₃-C₂) donnent toujours le même conformère le plus stable. Alors le conformère le plus stable qui est caractérisé par une valeur d'enthalpie de formation de -68.1 kcal/mol, sa structure est la suivante :

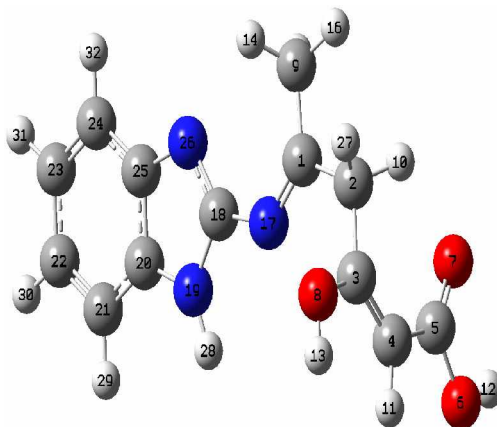


Figure 13 : Forme la plus stable de (IS3)

Ø **Intermédiaire (IS4) :**

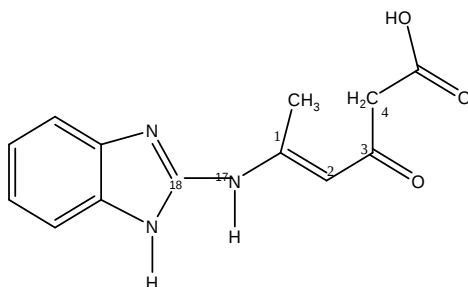


Figure 14 : Intermédiaire (IS4).

1/ **C₁₈-N₁₇-C₁-C₂ :**

Dans ce travail nous allons faire la recherche conformationnelle sur l'angle dièdre (C₁₈-N₁₇-C₁-C₂), on fait varier l'angle qui égale à -146.39 ° de 36 point avec un pas de 10. Nous avons obtenu le diagramme suivant :

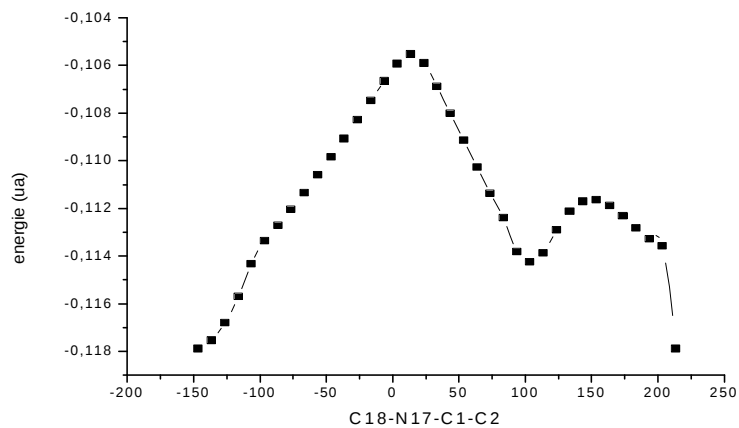


Figure 15 : variation de l'enthalpie de formation en fonction de l'angle dièdre $C_{18}-N_{17}-C_1-C_2$

D'autres recherches conformationnelles ont été réalisées avec d'autres angles dièdres : $C_5-C_4-C_3-C_2$ et $H_{27}-N_{17}-C_1-C_2$. Le conformère le plus stable est caractérisé par une valeur d'enthalpie de formation de -73.9 kcal/mol, sa structure est la suivante :

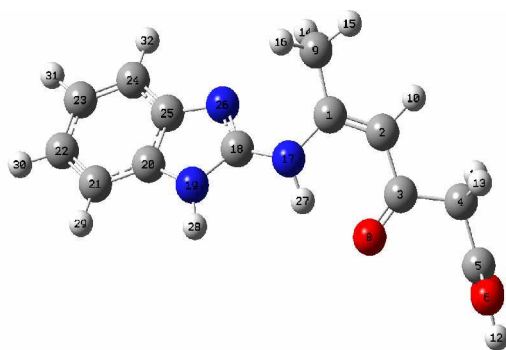
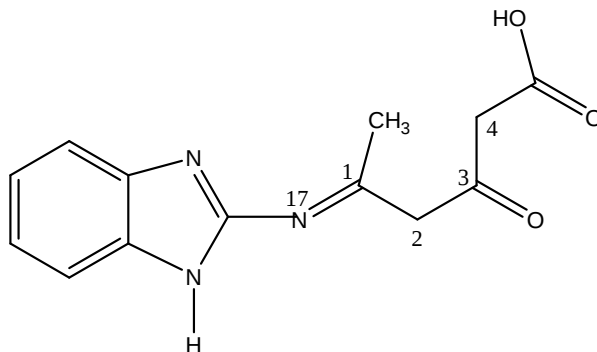
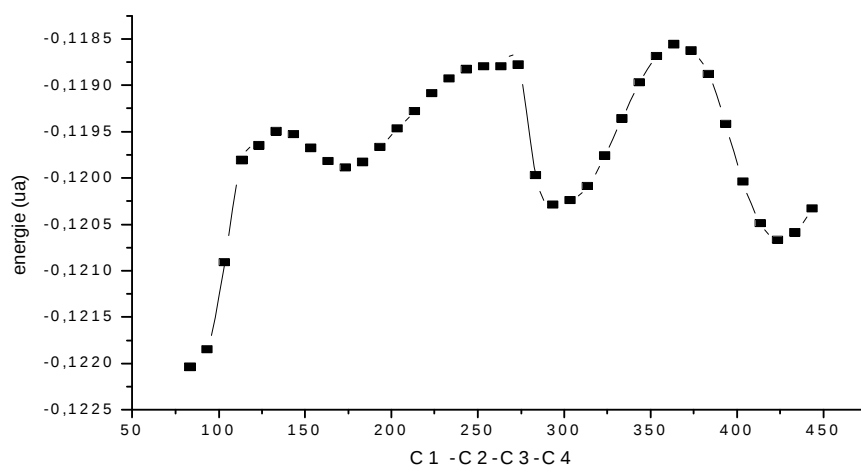


Figure 16: Forme la plus stable de (IS4).

Ø Intermédiaire (IS5) :**Figure 17 :** Intermédiaire (IS5).1/ C₁-C₂-C₃-C₄ :**Figure 18 :** variation de l'enthalpie de formation en fonction de l'angle dièdre
C₁-C₂-C₃-C₄.

Une autre recherche a été réalisée par la variation de l'angle N₁₇-C₁-C₂-C₃, nous avons obtenu le diagramme suivant :

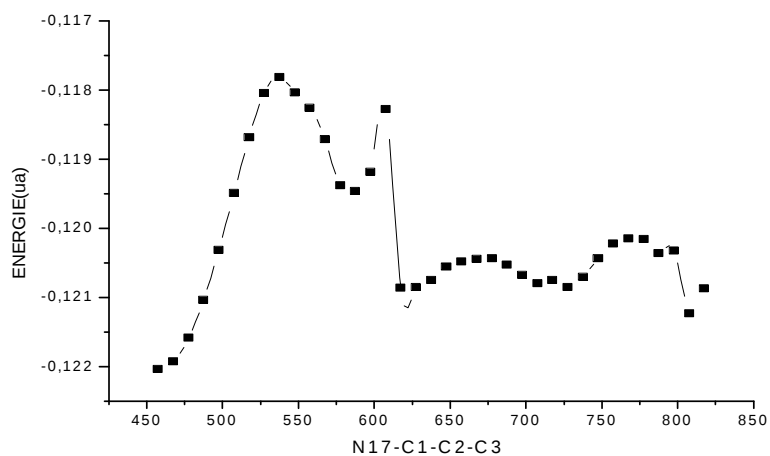


Figure 19 : Variation de l'enthalpie de formation en fonction de l'angle dièdre $N_{17}-C_1-C_2-C_3$.

Alors le conformère le plus stable est caractérisé par une valeur d'enthalpie de formation de -76,5 kcal/mol, sa structure est la suivante :

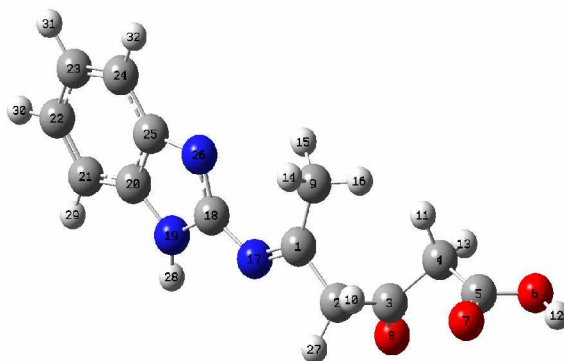
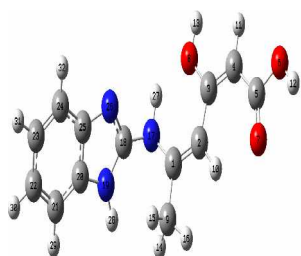
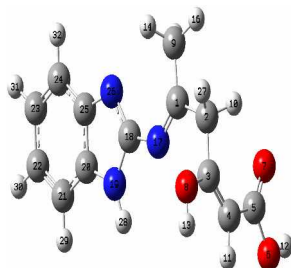


Figure 20 : Forme la plus stable de (IS5)

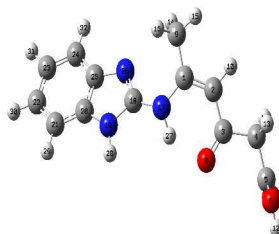
Les formes tautomères les plus stables sont :



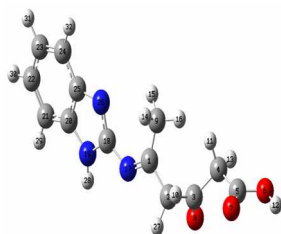
IS2



IS3



IS4



IS5

III-7- b) Paramètres énergétiques des différents tautomères :

Nous donnons dans le tableau 12 les paramètres énergétiques (ΔH_f , E_i , A_e) et le moment dipolaire (μ) de chacune des formes tautomères :

	ΔH_f		E_i		A_e		μ	
	PM3 (Kcal/mol)	DFT (ua)	PM3 (Kcal/mol)	DFT (ua)	PM3 (Kcal/mol)	DFT (ua)	PM3 Debye	DFT Debye
IS2	- 64,3	-893.175	202.6	120,864	15.8	32,53	0.33	1.45
IS3	- 68,1	-893.176	203.5	132,561	12.7	27.07	0.29	1.21
IS4	-73.9	-893.191	202.6	133.722	15.3	35.9	0.96	1.35
IS5	-76,5	-893.182	206.2	135,874	17.4	39.34	1.0	1.36

Tableau 12: Paramètres énergétiques des différentes tautomères.

ΔH_f : Enthalpie de formation.

E_i : Energie d'ionisation.

A_e : Affinité électronique.

A partir de ce tableau nous constatons que :

La méthode PM3 indique que la forme tautomère iminone (IS5) est caractérisée par la plus basse valeur d'enthalpie de formation, et la méthode DFT indique que la forme tautomère énamine (IS4) est caractérisée par la plus basse valeur par rapport aux autres formes.

L'ordre décroissant de l'énergie d'ionisation est :

$E_i(\text{IS5}) > E_i(\text{IS4}) = E_i(\text{IS2}) > E_i(\text{IS3})$ en méthode PM3

$E_i(\text{IS5}) > E_i(\text{IS4}) > E_i(\text{IS3}) > E_i(\text{IS2})$ en méthode DFT

Tandis que l'ordre obtenu pour l'affinité électronique est :

$A_e(\text{IS5}) > A_e(\text{IS2}) > A_e(\text{IS4}) > A_e(\text{IS3})$ en méthode PM3

$A_e(\text{IS5}) > A_e(\text{IS4}) > A_e(\text{IS2}) > A_e(\text{IS3})$ en méthode DFT

En méthode PM3, la forme (IS4) qui est caractérisée par le moment dipolaire le plus élevé par contre en DFT c'est la forme (IS2) qui est caractérisée par le moment dipolaire le plus élevé.

III-7- c) Constantes d'équilibres et fractions molaires :

nous nous sommes intéressés à la détermination de la prédominance des différentes formes tautomères par le calcul des valeurs des constantes d'équilibres (K) en tenant compte du terme entropique (ΔS) et en le négligeant, et par le calcul des fractions molaires. Les résultats obtenus, par les deux méthodes, pour chaque couple tautomère, sont donnés dans les tableaux 13 et 14 suivants :

K	PM3		DFT	
	$\Delta S \neq 0$	$\Delta S = 0$	$\Delta S \neq 0$	$\Delta S = 0$
$\text{IS2} \rightleftharpoons \text{IS3}$	$1.203 \cdot 10^3$	$0.612 \cdot 10^3$	6.297	3.614
$\text{IS3} \rightleftharpoons \text{IS5}$	$0.622 \cdot 10^6$	$1.448 \cdot 10^6$	$2.134 \cdot 10^3$	$0.226 \cdot 10^3$
$\text{IS2} \rightleftharpoons \text{IS4}$	$1.099 \cdot 10^7$	$1.10 \cdot 10^7$	$8.780 \cdot 10^7$	$2.247 \cdot 10^7$
$\text{IS4} \rightleftharpoons \text{IS5}$	$0.068 \cdot 10^3$	$0.080 \cdot 10^3$	$3.637 \cdot 10^{-5}$	$1.531 \cdot 10^{-4}$

Tableau 13: Constantes d'équilibres de chaque couple tautomère.

Fraction		PM3	DFT
IS2 $\rightleftharpoons$ IS3	[IS2]	$8.308 \cdot 10^{-4}$	0.137
	[IS3]	0.99999	0.862
IS3 $\rightleftharpoons$ IS5	[IS3]	$1.606 \cdot 10^{-6}$	$4.681 \cdot 10^{-4}$
	[IS5]	0.99999	0.9999
IS2 $\rightleftharpoons$ IS4	[IS2]	$9.096 \cdot 10^{-8}$	$4.449 \cdot 10^{-8}$
	[IS4]	0.99999	0.99995
IS4 $\rightleftharpoons$ IS5	[IS4]	0.014	0.9999
	[IS5]	0.985	0.00001

Tableau14: Fractions molaires des tautomères.

Ces résultats indiquent que :

Les résultats des calculs des constantes d'équilibre en phase gazeuse, montre que le terme entropique n'influe pas sur les valeurs des constantes d'équilibres pour les différents couples.

Le calcul des constantes d'équilibre pour le couple (IS2 / IS3) montre la prédominance de la forme IS3. La valeur de la constante est de $1.203 \cdot 10^3$ en méthode PM3 et 6.297 en DFT, ce résultat montre bien que le déplacement de cet équilibre favorise la forme IS3. De même pour le couple (IS3 / IS5), la forme IS5 est prédominante, la constante d'équilibre est de $0.622 \cdot 10^6$ en méthode PM3 et elle est de $2.134 \cdot 10^3$ en DFT.

Pour le couple (IS2 / IS4), le déplacement de cet équilibre favorise la forme IS4, la valeur de la constante d'équilibre est de $1.099 \cdot 10^7$ en méthode PM3 et elle est de $8.780 \cdot 10^7$ en DFT, de même pour le couple (IS4 / IS5), La forme IS5 est prédominante pour ce couple en méthode PM3, sa constante d'équilibre est de $0.068 \cdot 10^3$ en méthode PM3, par contre en DFT la forme IS4 est prédominante la valeur de la constante est de $3.637 \cdot 10^{-5}$. Ces résultats sont confirmés par le calcul des fractions molaires.

A partir des résultats obtenus, nous nous proposons de faire une étude concurrencée de la réaction étudiée, en utilisant deux voies à partir des deux tautomères les plus stables (la forme iminone et la forme énamine).

Etant donné qu'un équilibre tautomère peut être considéré comme une réaction de transfert du proton, nous avons effectué cette étude pour les différents couples tautomères. Nous présentons les résultats obtenus pour deux équilibres:

III-7- d) Réactions de transfert du proton :

Ø Equilibre $IS2 \rightleftharpoons IS3$

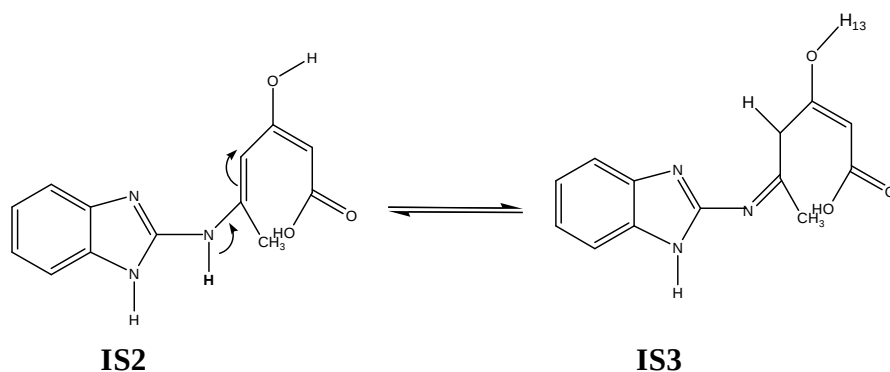


Figure 21 : Déplacement de proton dans l'intermédiaire IS2.

Etat	IS2	TS2	IS3
Structures géométriques			

Figure 22: Structures spatiales des états IS2, TS2, IS3.

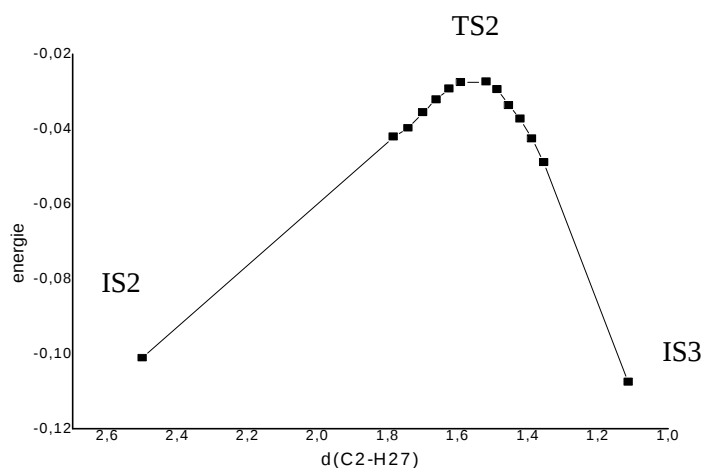


Figure 23: Profil énergétique de l'étape IS2 → IS3.

Les principaux paramètres géométriques de IS2, TS2, et IS3 en PM3 et DFT sont donnés dans le tableau tableau15:

A partir du tableau ci dessous nous remarquons que le transfert du proton d'un site à un autre va influencer sur quelques paramètres :

La liaison (C_1-C_2) dans le composé IS2 est égale à 1.355Å en PM3 et 1.369Å en DFT, elle augmente jusqu'à 1.448Å en PM3 et 1.467Å en DFT dans TS2, pour arriver à la valeur 1.506 Å en PM3 et 1.519Å en DFT dans le composé IS3, par contre la liaison $N_{17}-C_1$ qui égale à 1.430Å en PM3 et 1.378Å en DFT dans IS2, va diminuer jusqu'à 1.342Å en PM3 et 1.321Å en DFT dans TS2, pour arriver dans le composé IS3 à la valeur 1.300 Å en PM3 et 1.285Å en DFT.

L'angle de valence ($C_3-C_2-C_1$) dans le composé IS2 est égale à 127.7° en PM3 et 128.7° en DFT, elle diminue jusqu'à 123.9° en PM3 et 118.5° en DFT dans TS2, pour arriver à la valeur 114.8° en PM3 et 114.6° en DFT dans le composé IS3.

De même pour l'angle $O_8-C_3-C_2$ dans le composé IS2 est égale à 114.1° en PM3 et 115.1° en DFT, elle diminue jusqu'à 113.7° en PM3 et 114.0° en DFT dans TS2, pour arriver à la valeur 110.9° en PM3 et 111.2° en DFT dans le composé IS3.

• **Longueurs et angles de liaison :**

Distances en Å	IS2		TS2		IS3	
Angles en degré	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₂ -C ₁	1.355	1.369	1.448	1.466	1.506	1.519
C ₃ -C ₂	1.454	1.437	1.458	1.446	1.500	1.499
O ₆ -C ₅	1.359	1.366	1.360	1.371	1.358	1.363
O ₇ -C ₅	1.223	1.224	1.226	1.227	1.222	1.221
O ₈ -C ₃	1.367	1.370	1.365	1.368	1.360	1.351
H ₁₀ -C ₂	1.102	1.081	1.105	1.087	1.111	1.094
H ₁₂ -O ₆	0.952	0.971	0.952	0.970	0.952	0.971
N ₁₇ -C ₁	1.430	1.378	1.342	1.321	1.300	1.285
N ₁₉ -C ₁₈	1.416	1.380	1.415	1.377	1.411	1.382
C ₂₀ -C ₁₉	1.413	1.392	1.414	1.382	1.409	1.377
N ₂₆ -C ₂₅	1.412	1.386	1.411	1.386	1.409	1.383
H ₂₇ -C ₂	2.554	2.569	1.5575	1.557	1.114	1.092
H ₂₉ -C ₂₁	1.093	1.085	1.0940	1.085	1.093	1.085
C ₃ -C ₂ -C ₁	127.7	128.7	123.9	118.5	114.8	114.6
C ₄ -C ₃ -C ₂	125.7	125.8	125.9	126.6	127.4	126.6
O ₇ -C ₅ -C ₄	131.8	128.5	131.9	128.5	131.3	128.3
O ₈ -C ₃ -C ₂	114.1	115.1	113.7	114.0	110.9	111.2
C ₉ -C ₁ -C ₂	119.3	118.4	129.6	128.1	114.7	115.1
H ₁₃ -O ₈ -C ₃	109.4	110.0	108.7	108.4	109.5	109.8
H ₁₆ -C ₉ -C ₁	111.6	109.8	110.8	109.2	111.9	111.1
N ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	122.8	126.4	121.7	118.1	118.8	116.1
C ₂₀ -C ₁₉ -C ₁₈	106.7	106.5	106.7	106.7	107.1	107.6
C ₂₁ -C ₂₀ -N ₁₉	132.1	132.4	132.0	132.8	132.2	133.2
N ₂₆ -C ₁₈ -N ₁₇	130.4	129.9	127.43	128.1	130.4	129.7
H ₂₇ -C ₂ -C ₃	75.4	76.9	87.6	83.1	108.8	108.1
H ₂₈ -N ₁₉ -C ₁₈	125.5	127.2	126.1	125.4	126.9	123.7
H ₂₉ -C ₂₁ -C ₂₀	121.4	122.0	121.4	121.9	121.3	121.8
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₁	179.1	180.0	175.2	161.2	91.4	102.4
C ₅ -C ₄ -C ₃ -C ₂	0.1	0.0	-2.4	-4.7	-0.2	-0.8
O ₆ -C ₅ -C ₄ -C ₃	-179.2	-180.0	-177.7	-178.9	-173.4	-178.8
O ₇ -C ₅ -C ₄ -C ₃	0.9	-0.0	2.5	0.7	7.4	1.4
O ₈ -C ₃ -C ₂ -C ₁	-0.7	0.0	-7.0	-20.4	-90.0	-78.6
C ₉ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-175.9	-180.0	-53.6	-95.0	175.8	173.2
H ₁₀ -C ₂ -C ₁ -C ₉	2.2	0.0	98.2	47.3	298.7	295.4
H ₁₂ -O ₆ -C ₅ -C ₄	179.9	179.9	-179.9	179.8	180.4	180.2
C ₂₀ -C ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	-177.2	-179.9	179.2	178.7	-180.9	-180.8
C ₂₁ -C ₂₀ -N ₁₉ -C ₁₈	-178.0	-179.9	-178.6	179.5	-180.5	-180.3
C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	-0.1	0.0	-0.0	-0.0	0.0	0.0
H ₃₀ -C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₀	-179.9	-180.0	-179.9	-179.8	-180.0	-179.9

Tableau 15: Les paramètres géométriques de IS2, TS2, et IS3.

De même, pour l'angle dièdre ($C_4-C_3-C_2-C_1$) dans le composé IS2 est égale à 179.1° en PM3 et 180.0° en DFT, elle diminue jusqu'à 175.2° en PM3 et 161.2° en DFT dans TS2, pour arriver à la valeur 91.4° en PM3 et 102.4° en DFT dans le composé IS3.

Ce transfert de proton va influencer les charges atomiques des atomes :

Dans le composé IS2 avant le départ de H_{27} ($N_{17} \text{---} H_{27} \text{---} C_2$) :

Le H_{27} est de charge (0.1682) en PM3 et (0.3167) en DFT, le N_{17} a la charge (0.0560) en PM3 et (-0.6589) en DFT, par contre le C_2 a la charge (-0.3549) en PM3 et (-0.2007) en DFT.

A l'état de transition $N_{17} \text{---} H_{27} \text{---} C_2$:

Le H_{27} a la charge de (0.3114) en PM3 et (0.2533) en DFT, le N_{17} a la charge de (-0.0573) en PM3 et (-0.5573) en DFT, par contre le C_2 a la charge de (-0.6337) en PM3 et (-0.4324) en DFT.

Dans le composé IS3 $N_{17} \text{---} H_{27} \text{---} C_2$:

Le H_{27} a la charge de (0.0868) en PM3 et (0.1363) en DFT, le N_{17} a la charge de (-0.0921) en PM3 et (-0.5306) en DFT, par contre le C_2 a la charge de (-0.0683) en PM3 et (-0.3118) en DFT.

De même pour les atomes voisins par exemple le C_1 : dans le composé IS2, il prend la valeur -0.0301 en PM3 et 0.3530 en DFT et dans TS2 la valeur 0.1561 en PM3 et 0.3627 en DFT pour atteindre 0.0299 en PM3 et 0.3161 en DFT dans le composé IS3. Les valeurs des charges de Mulliken des différents atomes sont données dans le tableau suivant :

• **Charges atomiques :**

	IS2		TS2		IS3	
	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₁	-0.0301	0.3530	0.1561	0.3627	0.0299	0.3161
C ₂	-0.3549	-0.2007	-0.6337	-0.4324	-0.0683	-0.3118
C ₃	0.2423	0.3964	0.2979	0.4339	0.1979	0.4201
O ₆	-0.3336	-0.5096	-0.3378	-0.5178	-0.3102	-0.5023
O ₈	-0.2634	-0.5716	-0.2654	-0.5506	-0.2260	-0.5128
C ₉	-0.2926	-0.4099	-0.3164	-0.3631	-0.1171	-0.3481
H ₁₄	0.1158	0.1329	0.1574	0.1573	0.0778	0.1547
N ₁₇	0.0560	-0.6589	-0.0573	-0.5573	-0.0921	-0.5306
C ₁₈	-0.1722	0.7261	-0.1358	0.7253	-0.1214	0.6645
N ₁₉	0.1924	-0.6727	0.1935	-0.6501	0.2836	-0.6483
C ₂₀	-0.2131	0.3203	-0.2096	0.3306	-0.2031	0.3336
C ₂₁	-0.1720	-0.1111	-0.1709	-0.1064	-0.0882	-0.1083
C ₂₂	-0.1728	-0.1077	-0.1714	-0.1032	-0.0908	-0.1047
C ₂₃	-0.2090	-0.0969	-0.2063	-0.0979	-0.1224	-0.1002
C ₂₄	-0.1218	-0.1284	-0.1236	-0.1195	-0.0390	-0.1196
C ₂₅	-0.0672	0.2367	-0.0639	0.2299	-0.0710	0.2282
N ₂₆	-0.1197	-0.5763	-0.1315	-0.5590	-0.1333	-0.5743
H ₂₇	0.1682	0.3167	0.3114	0.2533	0.0868	0.1363
H ₂₈	0.1373	0.2596	0.1414	0.2737	0.0856	0.2648
H ₂₉	0.2000	0.0800	0.2019	0.0897	0.1077	0.0818

Tableau 16 : Les charges atomiques dans les différents états.

Le diagramme énergétique associé à cette réaction de transfert du proton, est donné dans la figure 24, où nous donnons les valeurs des barrières énergétiques au moyen des deux méthodes de calculs, à partir des résultats obtenus, nous remarquons que cette transformation nécessite une énergie de 51.6 kcal/mol en méthode PM3 et de 50.0 kcal/mol en méthode DFT.

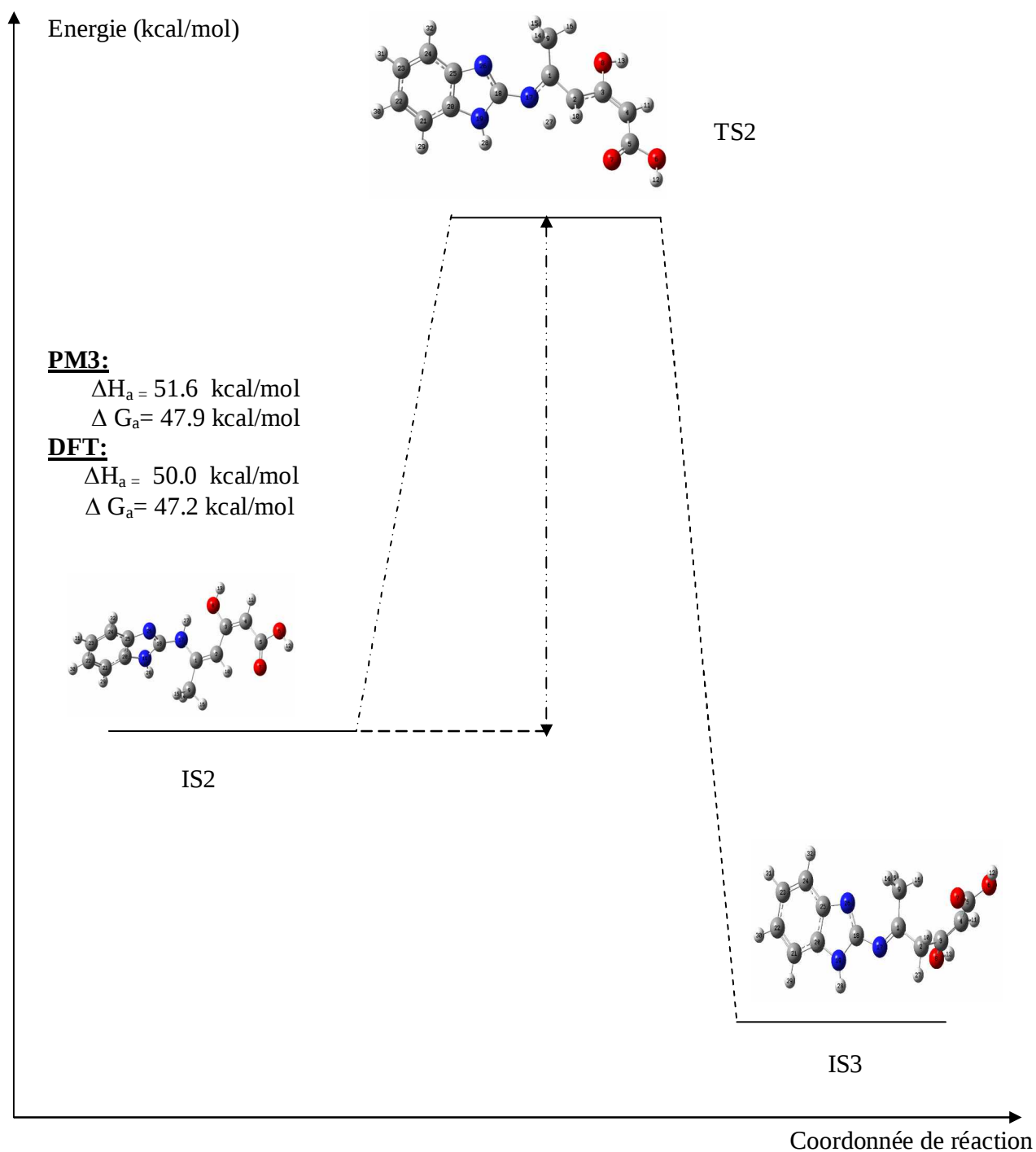


Figure 24: Diagramme énergétique de l'étape $IS2 \rightarrow IS3$.

Ø Equilibre IS3 $\rightleftharpoons$ IS5

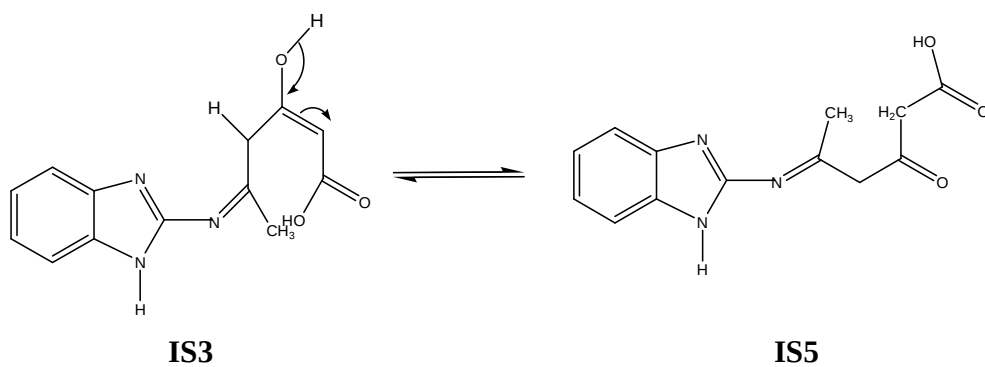


Figure 25 : Déplacement du proton dans l'intermédiaire IS3.

Etat	IS3	TS3	IS5
Structures Géométriques			

Figure 26: Structures spatiales des états IS3, TS3, IS5.

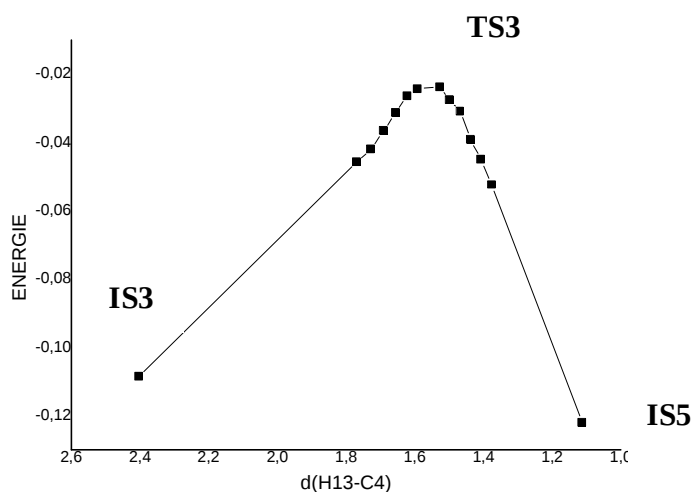


Figure 27 : Profil énergétique de l'étape IS3 → IS5.

Les principaux paramètres géométriques de IS3, TS3, IS5 en PM3 et DFT sont donnés dans le tableau 17 :

A partir de ce tableau, nous remarquons que le transfert du proton d'un site à un autre va influencer sur quelques paramètres :

La liaison (C_4-C_3) dans le composé IS3 est égale à 1.354 Å en PM3 et 1.353 Å en DFT, elle augmente jusqu'à 1.451 Å en PM3 et 1.446 Å en DFT dans TS3, pour arriver à la valeur 1.523 Å en PM3 et 1.532 Å en DFT dans le composé IS4, par contre la liaison O_8-C_3 qui égale à 1.360 Å en PM3 et 1.351 Å en DFT dans IS3, va diminuer jusqu'à 1.276 Å en PM3 et 1.277 Å en DFT dans TS3, pour arriver dans le composé IS4 à la valeur 1.212 Å en PM3 et 1.213 Å en DFT.

L'angle de valence ($C_5-C_4-C_3$) dans le composé IS3 est égale à 125.1° en PM3 et 124.7° en DFT, elle diminue jusqu'à 120.8° en PM3 et 120.8° en DFT dans TS3, pour arriver à la valeur 111.1° en PM3 et 116.5° en DFT dans le composé IS4.

De même pour l'angle dièdre ($C_5-C_4-C_3-C_2$) dans le composé IS3 est égale à -0.2° en PM3 et -0.8° en DFT, elle varie jusqu'à 45.2° en PM3 et 32.5° en DFT dans TS3, pour arriver à la valeur 85.0° en PM3 et 44.5° en DFT dans le composé IS4 (tableau 17).

• **Longueurs et angles de liaison :**

Distances en Å Angles en degré	IS3		TS3		IS5	
	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₂ -C ₁	1.506	1.519	1.506	1.519	1.509	1.516
C ₃ -C ₂	1.500	1.499	1.486	1.491	1.518	1.521
C ₄ -C ₃	1.354	1.353	1.451	1.446	1.523	1.532
O ₇ -C ₅	1.222	1.221	1.227	1.224	1.218	1.213
O ₈ -C ₃	1.360	1.351	1.276	1.277	1.212	1.213
C ₉ -C ₁	1.491	1.506	1.489	1.504	1.490	1.504
H ₁₀ -C ₂	1.111	1.094	1.114	1.098	1.110	1.095
H ₁₂ -O ₆	0.952	0.971	0.952	0.971	0.952	0.972
H ₁₃ -C ₄	2.402	2.409	1.561	1.500	1.112	1.090
N ₁₇ -C ₁	1.300	1.285	1.300	1.286	1.298	1.288
C ₁₈ -N ₁₇	1.412	1.380	1.412	1.381	1.411	1.382
C ₂₂ -C ₂₁	1.379	1.392	1.379	1.391	1.379	1.392
C ₂₃ -C ₂₂	1.410	1.409	1.411	1.410	1.411	1.409
H ₂₈ -N ₁₉	0.987	1.007	0.987	1.008	0.988	1.008
H ₂₉ -C ₂₁	1.093	1.085	1.093	1.085	1.094	1.085
C ₃ -C ₂ -C ₁	114.8	114.6	114.6	113.3	110.9	116.0
C ₄ -C ₃ -C ₂	127.4	126.6	130.7	130.2	116.4	119.4
C ₅ -C ₄ -C ₃	125.1	124.7	120.8	120.8	111.1	116.5
O ₇ -C ₅ -C ₄	131.3	128.3	129.4	126.0	128.8	126.5
C ₉ -C ₁ -C ₂	114.7	115.1	115.0	115.7	116.4	115.3
H ₁₁ -C ₄ -C ₃	119.8	119.4	115.6	112.6	109.4	106.0
H ₁₂ -O ₆ -C ₅	109.2	105.2	108.9	105.3	110.2	106.2
H ₁₃ -C ₄ -C ₃	52.1	52.2	70.0	66.6	110.4	108.3
N ₁₇ -C ₁ -C ₂	118.2	117.8	127.4	127.7	116.0	117.0
C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₀	116.8	116.7	116.8	116.7	116.8	116.7
N ₂₆ -C ₁₈ -N ₁₇	130.4	129.7	130.4	131.0	130.4	129.7
H ₂₇ -C ₂ -C ₃	108.8	108.1	108.0	109.5	109.7	107.0
H ₃₂ -C ₂₄ -C ₂₃	121.8	121.6	121.8	121.7	121.8	121.7
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₁	91.4	102.4	74.1	75.7	83.4	55.6
O ₇ -C ₅ -C ₄ -C ₃	7.4	1.4	4.8	9.6	-412.2	-34.1
H ₁₁ -C ₄ -C ₃ -C ₂	-179.7	-180.5	-104.1	-110.5	-34.9	-73.7
H ₁₆ -C ₉ -C ₁ -C ₂	8.1	7.6	-4.4	-13.8	24.6	89.0
N ₁₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	355.5	352.3	179.1	179.2	457.5	378.7
C ₁₈ -N ₁₇ -C ₁ -C ₂	-180.1	-179.9	0.1	1.3	-181.0	-179.7
C ₂₀ -C ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	-180.9	-180.8	-179.9	-179.1	-181.2	-178.5
C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	0.0	0.0	-0.0	-0.0	0.0	-0.1
N ₂₆ -C ₁₈ -N ₁₇ -C ₂₃	-180.2	-180.2	0.3	9.0	-180.1	-179.8
H ₂₈ -N ₁₉ -C ₁₈ -N ₁₇	-5.5	-1.3	-0.2	0.9	-3.4	2.6
H ₂₉ -C ₂₁ -C ₂₀ -C ₁₉	-0.6	-0.1	-0.0	0.1	-0.3	0.3

Tableau 17: Les paramètres géométriques de IS3, TS3, et IS5.

Chapitre III

Etude théorique d'une série substituée de pyrimidines

Les charges atomiques de Mulliken obtenues sont rassemblées dans le tableau 18 :

Dans le composé IS3 avant le départ de H₁₃ (O₈— H₁₃--- C₄) :

Le H₁₃ a la charge de (0.2060) en PM3 et (0.3242) en DFT, le O₈ a la charge (-0.2260) en PM3 et (-0.5128) en DFT, par contre le C₄ a la charge (-0.3385) en PM3 et (-0.2157) en DFT.

A l'état de transition O₈--- H₁₃--- C₄ :

Le H₁₃ a la charge de (0.3777) en PM3 et (0.2895) en DFT, le O₈ a la charge (-0.3096) en PM3 et (-0.4594) en DFT, par contre le C₄ est de charge de (-0.7773) en PM3 et (-0.4407) en DFT.

Dans le composé IS5 O₈--- H₁₃— C₄ :

Le H₁₃ a la charge (0.1890) en PM3 et (0.1549) en DFT, le O₈ a la charge (-0.2912) en PM3 et (-0.4342) en DFT, par contre le C₄ a la charge (-0.3492) en PM3 et (-0.3324) en DFT. De même pour les atomes voisins par exemple le C₂ : dans le composé IS3 prend la valeur -0.0683 en PM3 et -0.3118 en DFT et dans TS3 la valeur -0.2772 en PM3 et -0.3324 en DFT pour atteindre -0.3019 en PM3 et -0.3082 en DFT.

• Charges atomiques :

	IS3		TS3		IS5	
	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
C ₁	0.0299	0.3161	0.0318	0.3096	0.0056	0.3167
C ₂	-0.0683	-0.3118	-0.2772	-0.3324	-0.3019	-0.3082
O ₆	-0.3102	-0.5023	-0.3281	-0.4968	-0.3178	-0.4721
O ₇	-0.4252	-0.5094	-0.4798	-0.5178	-0.4097	-0.4676
H ₁₀	0.1105	0.1805	0.2102	0.1888	0.1747	0.158
H ₁₁	0.1332	0.0876	0.2612	0.1620	0.1738	0.1856
H ₁₅	0.0799	0.1582	0.1566	0.1616	0.1635	0.1596
H ₁₆	0.0520	0.1020	0.1245	0.1070	0.1083	0.1604
N ₁₇	-0.0921	-0.5306	-0.1147	-0.5364	-0.0777	-0.5508
C ₁₈	-0.1214	0.6645	-0.1042	0.6670	-0.1094	0.6639
N ₁₉	0.2836	-0.6483	0.2164	-0.6478	0.2200	-0.6477
C ₂₀	-0.2031	0.3336	-0.2171	0.3338	-0.2192	0.3322
C ₂₅	-0.0710	0.2282	-0.0670	0.2276	-0.0669	0.2250
N ₂₆	-0.1333	-0.5743	-0.1368	-0.5703	-0.1414	-0.5657
H ₂₇	0.0868	0.1363	0.1745	0.1521	0.1814	0.1464
H ₂₈	0.0856	0.2648	0.1426	0.2679	0.1454	0.2669
H ₂₉	0.1077	0.0818	0.2003	0.0859	0.2003	0.0844

Tableau 18 : Les charges atomiques dans les différents états.

Nous présentons dans la figure 28 le diagramme énergétique associé à cette transformation, où nous donnons les valeurs des barrières énergétiques au moyen des deux méthodes de calculs, à partir des résultats obtenus, nous remarquons que cette transformation nécessite une énergie de 53.9 kcal/mol en méthode PM3 et de 52.4 kcal/mol en méthode DFT.

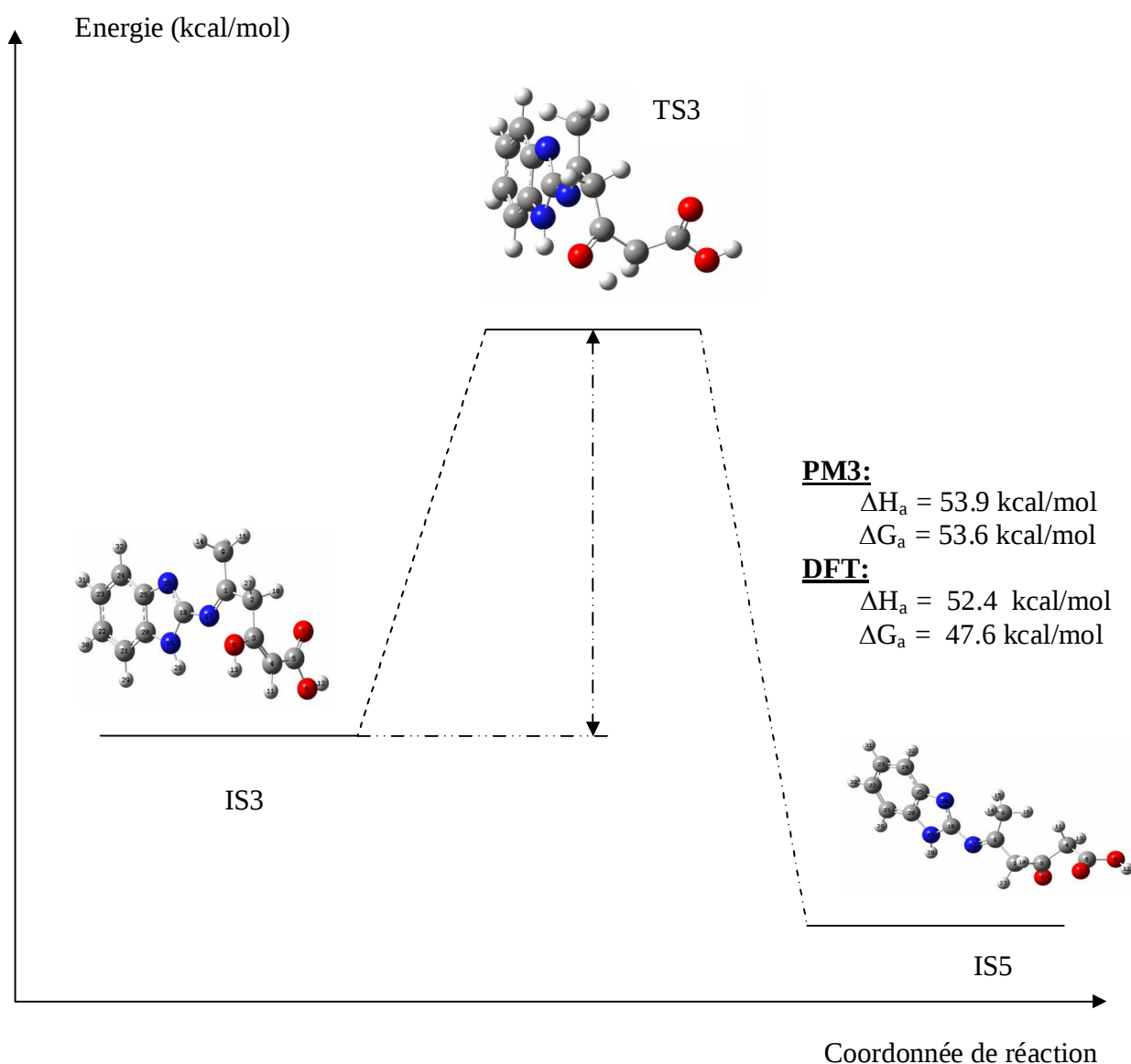


Figure 28 : Diagramme énergétique de l'étape $IS3 \rightarrow IS5$.

Etape B :**III-8) Synthèse du produit final**

A partir de l'étude des formes tautomères décrites précédemment, nous constatons que la synthèse des pyrimidines peut être envisagée par deux chemins différents (à partir de deux formes tautomères différentes). Nous avons effectuée une étude comparée des deux réactions au moyen des deux méthodes de calcul PM3 et DFT.

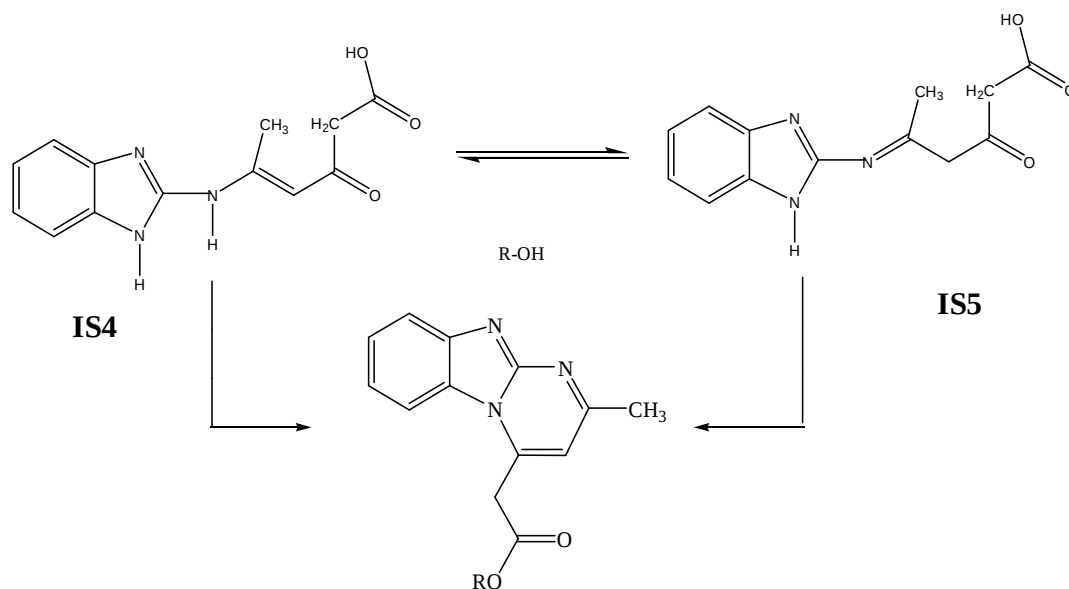


Figure 29 : Obtention du produit final.

Nous présentons dans les tableaux 19 et 20, l'étude comparée des deux chemins de la synthèse des pyrimidines C.

III-8- a) Etude comparée en méthode PM3 des deux chemins :

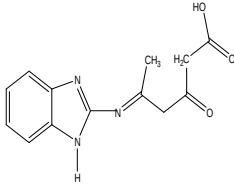
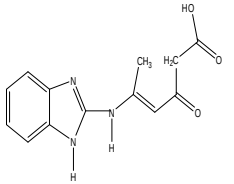
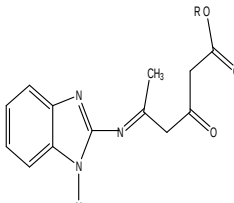
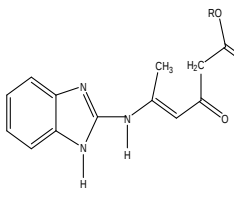
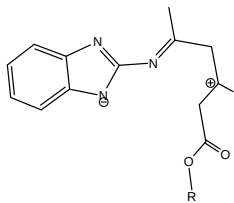
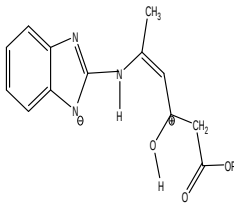
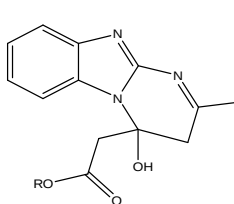
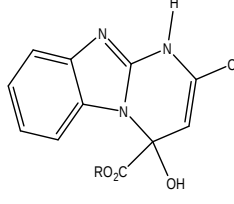
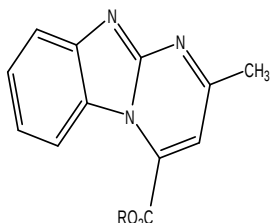
Chemin 1			Chemin 2			
Substituant (R)	ΔH_f (kcal/mol)	Espèces	Espèces	Substituant (R)	ΔH_f (kcal/mol)	
Estérification	/	 IS5	 IS4	/	-73.9	
	CH3	 IS6	 IS'6	CH3	-65.8	
	C2H5			C2H5	-71.2	
	C3H7			C3H7	-76.5	
C4H9	C4H9			-81.9		
Protonation et déprotonation	CH3	 IS7	 IS'7	CH3	-35.6	
	C2H5			C2H5	-41.2	
	C3H7			C3H7	-46.4	
	C4H9			C4H9	-51.4	
Cyclisation	CH3	 IS8	 IS'8	CH3	-72.4	
	C2H5			C2H5	-77.7	
	C3H7			C3H7	-83.0	
	C4H9			C4H9	-88.4	
-H2O	CH3	 C		CH3	-68.8	
	C2H5			C2H5	-74.0	
	C3H7			C3H7	-79.3	
	C4H9			C4H9	-90.9	

Tableau 19: Etude comparée en méthode PM3 des différentes espèces des deux chemins.

III-8- b) Etude comparée en méthode DFT des deux chemins :

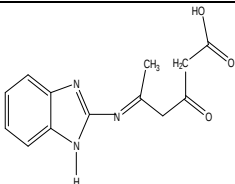
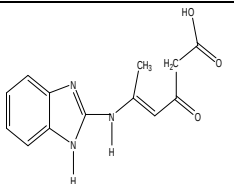
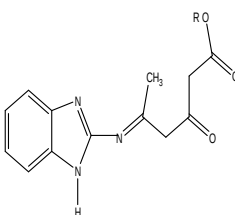
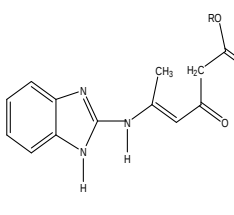
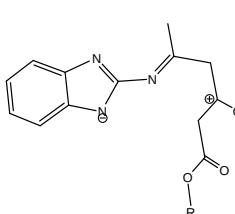
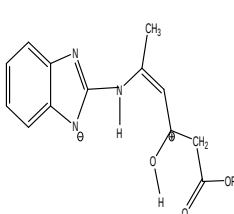
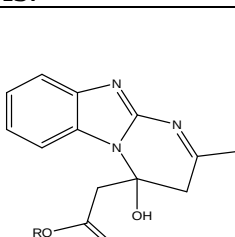
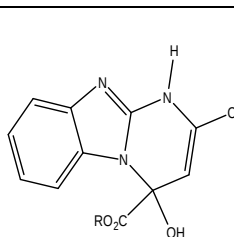
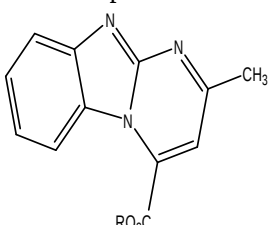
	Substituant (R)	E (ua)	Espèces	Espèces	Substituant (R)	E (ua)	
Estérification	/	-893.182	 IS5	 IS4	/	-893.191	
	CH3	-932.485	 IS6	 IS'6	CH3	-932.503	
	C2H5	-971.807			C2H5	-971.825	
	C3H7	-1011.122			C3H7	-1011.141	
	C4H9	-1050.437			C4H9	-1050.458	
Protonation et déprotonation	CH3	-932.406	 IS7	 IS'7	CH3	-932.456	
	C2H5	-971.727			C2H5	-971.778	
	C3H7	-1011.044			C3H7	-1011.095	
	C4H9	-1050.361			C4H9	-1050.410	
Cyclisation	CH3	-932.493	 IS8	 IS'8	CH3	-932.493	
	C2H5	-971.809			C2H5	-971.815	
	C3H7	-1011.131			C3H7	-1011.131	
	C4H9	-1050.442			C4H9	-1050.448	
-H2O	CH3	-932.493	 Composé final C		CH3	-932.496	
	C2H5	-971.812			C2H5	-971.817	
	C3H7	-1011.329			C3H7	-1011.333	
	C4H9	-1050.447			C4H9	-1050.450	

Tableau 20: Etude comparée en méthode DFT des différentes espèces des deux chemins.

A partir de tableau 19, l'étude comparée en méthode PM3, nous a permis de constater que les espèces IS5, IS6 du chemin 1 sont plus stable que les espèces IS4 et IS'6 issues du chemin 2. Par contre les espèces IS'7 et IS'8 de chemin 2 sont plus stables que leurs homologues IS7, IS8 issues du chemin 1.

Par contre en méthode DFT et à partir de tableau 20, nous constatons que toutes les espèces issues de chemin 2 sont plus stables de celles du chemin 1.

Le composé IS'6 est plus stable que le composé IS6, pour les différentes valeurs de R. Par exemple, lorsque $R=CH_3$, IS'6 est caractérisé par une enthalpie de formation de -932.503 ua, plus basse que celle de IS6 (-932.485 ua). Le composé IS'7 est plus stable que le composé IS7, pour les différentes valeurs de R. Par exemple lorsque $R=C_2H_5$, IS'7 est caractérisé par une enthalpie de formation de -971.778 ua, plus basse que celle de IS7 (-971.727ua). De même, le composé IS'8 est plus stable que le composé IS8, pour les différentes valeurs de R. Par exemple lorsque $R=C_4H_9$, IS'8 est caractérisé par une enthalpie de formation de -1050.448 ua, plus basse que celle de IS8 (-1050.442 ua).

Pour les composés finaux C, nous remarquons qu'ils sont caractérisés par des valeurs d'enthalpie de formation très proches.

III-8- c) Barrières énergétiques et rendements de réaction:

Dans le tableau 21, nous comparons les valeurs des énergies d'activation E_a calculées par les deux méthodes avec les valeurs des rendements de la réaction.

Composé C		R							
		CH ₃		C ₂ H ₅		C ₃ H ₇		C ₄ H ₉	
		PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT	PM3	DFT
E_a (Kcal/mol)	Chemin 1	52.5	52.0	52.8	52.6	53.1	52.9	53.3	53.1
	Chemin 2	54.0	49.6	54.4	50.2	55.0	53.1	55.2	54.1
Rendement (%) [30]		70		68		55		50	

Tableau 21: Barrières énergétiques et rendements des réactions.

A partir de tableau 21 nous remarquons que, lorsque le nombre de carbone de substituant R augmente les rendements deviennent faibles, et la valeur de la barrière énergétique augmente. Ce résultat peut être expliqué par le fait que lorsque la barrière énergétique devient grande, le coût énergétique nécessaire à la réorganisation des espèces chimiques devient important donc une plus grande difficulté à atteindre l'état de transition et par conséquent la réaction se fera avec un rendement faible. Nous pouvons donc conclure que nous obtenons un bon accord entre les barrières énergétiques calculées par les deux méthodes et les rendements.

Le profil global, de la réactivité de la 2-amino benzimidazole sur la triacétique lactone est reproduit sur la figure 30 suivante :

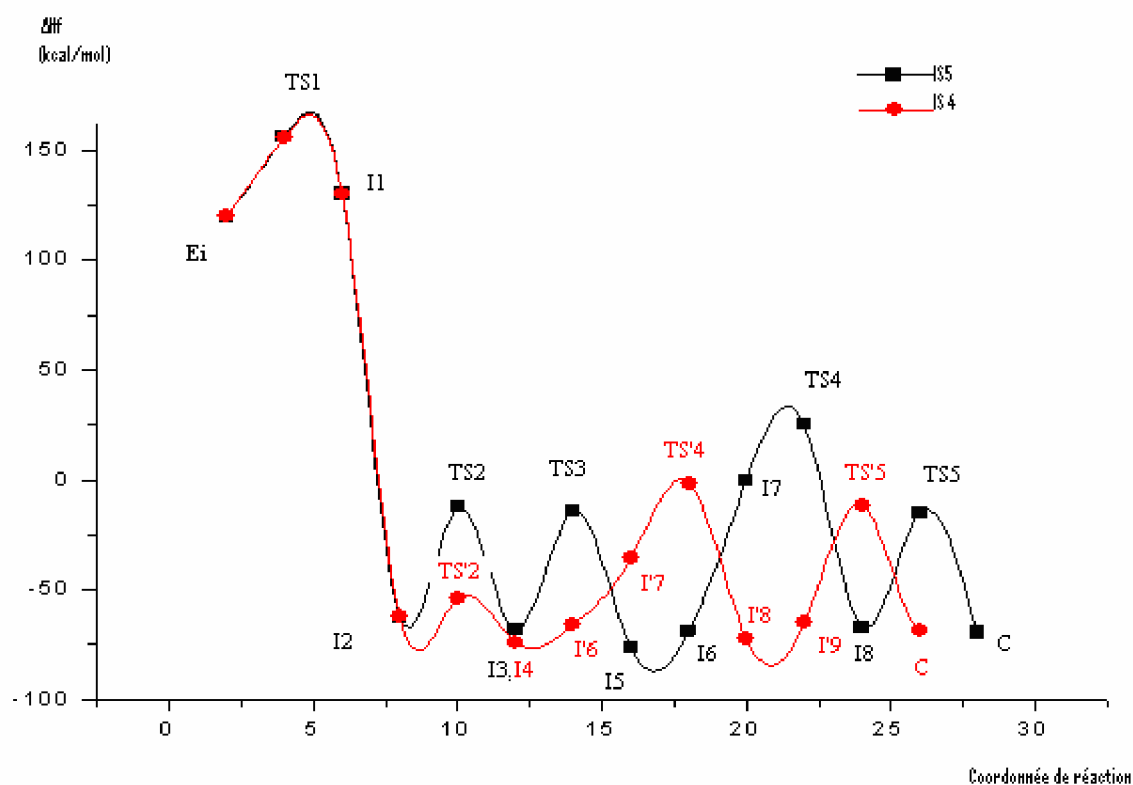


Figure 30 : Profil global de la surface d'énergie potentielle.

Avec IS5 représente le chemin 1 et IS4 désigne le chemin 2

III-9) Conclusion [46]:

Notre travail, est une étude théorique de la réaction de synthèse des pyrimidines qui présentent une importance biologique et pharmacologique.

Les résultats des calculs réalisés à l'aide de la méthode PM3 et de la méthode DFT sur les réactifs ont permis de montrer que la réaction proposée se fait sous contrôle orbitalaire et non pas sous contrôle des charges. A partir du calcul de l'écart énergétique entre les réactifs et l'utilisation des descripteurs chimiques, nous avons déterminé la nature électrophile et nucléophile de chacun de ces réactifs, ainsi que les sites d'attaques responsables de la réaction [47,48].

Le calcul des constantes d'équilibres et des fractions molaires confirme la prédominance de la forme iminone en méthode PM3 et la forme énamine en méthode DFT. A partir de ce résultat, nous avons continué le travail par une étude concurrencée de la réaction suivant deux chemins différents pour arriver à la même série de pyrimidine ayant un substituant R différent ($R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9$). Nous avons pu déterminer et identifier tous les états intermédiaires et les états de transitions de chaque réaction. Une comparaison des énergies des différentes espèces de chaque chemin a été faite, ainsi que les valeurs de barrières énergétiques qui ont été calculées par les deux méthodes de calculs. Ce travail de modélisation, nous a permis de trouver une relation entre la barrière énergétique calculée qui se répercute directement sur le rendement de réaction avec la variation du substituant R ($R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9$) [49,50].

Bibliographie

- [1]- M. Loffler, L. D. Fairbanks, E. Zameitat, A.M. Marinaki and H. A. Simmonds, *TRENDS in Molecular Medicine*, 11 N°9, (2005), 430-437.
- [2]- V. J. Cee, N. S. Downing, *Tetrahedron Letters*, 47, (2006), 3747 – 3750.
- [3]- M. A. Maldonado, E. V. Zahinos, F. L. Giles, A. B. Garcia, *Polyhedron*, 26, (2007), 3112- 3120.
- [4]- B. Elotmani, M. Mahi, E. M. Essassi, *C. R. Chimie*, 5, (2002), 517-523.
- [5]- K. C. Majumdar, U. K. Kundu, S. Ghosh, *Tetrahedron*, 58, (2002) ,10309–10313.
- [6]- N. Bennamane, L. Hammal, Y. Bentarzi, B. Nedjar-Kolli, A. Geronikaki, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, (2008), 3059-3066.
- [7]- J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, (1989), 209-221; *ibid*, 10, (1989), 221-264.
- [8]- C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques, *A Primer in Density Functional Theory*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2003), Germany.
- [9]- S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, *J. Phys. Chem.*, A111, (2007) ,42.
- [10]- R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23, (1955), 1833-1840.
- [11]- U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 5 , 1984, 129.
- [12]- B. H. Besler, K. M. Merz, Jr and P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.*, 11, (1990), 431.
- [13]- A. E. Reed, R. B. Weinstock , R. B. Weinhold , *J. Chem. Phys.* , 83, (1985), 735.
- [14]- N. Trong Anh, *Orbitales Frontières*, inter édition, (1995), Paris.
- [15]- R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford Science Publications, (1989), New York.
- [16]- M. Berkowitz, R. G. Parr, *J. Chem. Phys.*, 88, (1988), 2554.
- [17]- R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, (1999), 121.

- [18]- J. B. Foresman, A. E. Frisch, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian, Inc, (1993), Pittsburgh, PA. USA.
- [19]- H. B. Schlegel, Exploring potential energy surfaces for chemical reactions: an overview of some practical methods, *J. Comput. Chem.*, 24, (2003), 1514-1527.
- [20]- C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch, *J. Comp. Chem.*, 17, (1996), 49.
- [21]- C. Gonzalez, H. B. Schlegel, An Improved Algorithm for Reaction Path Following, *J. Chem. Phys.*, 90, (1989), 2154.
- [22]- C. Gonzalez and H. B. Schlegel, Reaction Path Following in Mass Weighted Internal Coordinate, *J. Phys. Chem.*, 94, (1990), 5523.
- [23]-Gaussian 98, Revision A.9,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople,
Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [24]- Gaussian 03, Revision B.04,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima,

- Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [25]- C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*, John Wiley & Sons, (2004), England.
- [26]- H. Meghezzi, *Thèse de Doctorat d'état*, Alger, 1992.
- [27] - K. Zborowski, R. Grybos, L. M. Proniewicz, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 639, (2003), 87- 100 .
- [28]- J. Yves, F. Volatron, *Structure électronique des molécules*, Dunod, (2003), Paris.
- [29]- J. Yves, F. Volatron, *les orbitales moléculaire en chimie*, Mc Graw Hill, (1991), Paris.
- [30]- M. Fodili, *Thèse de Doctorat d'état*, USTHB, (2005), Alger.
- [31]- F. Yaremenko, T. Beryozkina, A. Khvat, I. Svidlo, O. Shishkin, S. Shishkina, V. Orlov, *J. Molecular Structure*, 874, (2008), 57-63.
- [32]- H. Wang, H. Zhang, O. K. Abou-Zied, C. Yu, F. E. Romesberg, M. Glasbeek, *Chem. Phys. Lett.*, 367, (2003), 599.
- [33]- G. A. Ibanez, G. M. Escandar, A. C. Olivieri, *J. Mol. Struct.*, 61, (2003), 645.
- [34]- H. Fu, A. P. Fu, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 818, (2007), 136-170.
- [35]- X. Zhao, D. Z. Chen, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 820, (2007), 74 – 79.
- [36]- M. K. Shukla, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem.*, A104, (2000), 3021.
- [37]- L. Gorb, Y. Podolyan, J. Leszczynski, W. Siebrand, A. F. Ramos, Z. Smedarchina, *Biopolymers*, 61, (2002), 77-83.

- [38]- N. Tokay, C. Ögretir, M. Duran, J. Mol. Struct. (Theochem), 589-590, (2002), 43-53.
- [39]- R. R. Shagidullin, A. V. Chernova, Z. G. Bazhanova, J. H. Lii, V. E. Kataev, S. A. Katsyuba, V. S. Reznik, J. Mol. Struct., 707, (2004), 1-9.
- [40]- D. Tahmassebi, J. Mol. Struct. (Theochem), 638, (2003), 11 -20.
- [41]- N. Tokay, C. Ögretir, J. Mol. Struct. (Theochem), 594, (2002), 185 -197.
- [42]- P. U. Civcir, J. Mol. Struct. (Theochem), 536, (2001), 161 -171.
- [43]- C. Ögretir, T. A. Demir, M. Özkaya, J. Mol. Struct. (Theochem), 732, (2005), 183 -199.
- [44]- G. Herzberg, Molecular Spectra and Molecular Structure, D. Van Nostrand Company, (1945), New York.
- [45]- P. Carsky, M. Urban, ab initio calculations, G. Berthier et al. (Ed), Springer Verlag Berlin , (1980), Heiderlberg.
- [46]- R. Benali, H. Meghezzi, Communication présentée aux Journées Scientifiques et Pédagogiques de la Faculté de Chimie (JSPFC), 21-22 /04/ 2007, USTHB (Alger).
- [47]- R. Benali, H. Meghezzi, B. Kolli, Communication présentée aux Huitièmes Journées de Chimie Théorique (JCT8), 30-31/10/ 2007, (Alger).
- [48]- R. Benali, H. Meghezzi, B. Kolli, Communication présentée aux Journées Scientifiques et Pédagogiques de la Faculté de Chimie (JSPFC), 21-22 /04/ 2008, USTHB (Alger).
- [49]- R. Benali, H. Meghezzi, B. Kolli, Communication présentée aux 2nd International Symposium of Theoretical Chemistry (2nd ISTC'08), 30 mai – 1 juin / 2008, USTHB (Alger).
- [50]- R. Benali, H. Meghezzi, B. Kolli, Communication présentée aux 11^{ème} Rencontres des Chimistes Théoriciens Francophones (RCTF), 30 juin- 4 juillet/ 2008, Rennes, France.

***Conclusion Générale
et
Perspectives***

Conclusion Générale et Perspectives

Notre travail, qui entre dans le cadre de l'axe de recherche que nous développons sur les hétérocycles, est une étude théorique d'une réaction de synthèse de composés présentant le noyau pyrimidine qui constitue une classe d'hétérocycles d'une importance biologique et pharmacologique. Ce motif est obtenu par l'action de la 2-amino benzimidazole sur la triacétique lactone.

Nous avons entamé ce travail, par l'étude de la réactivité des réactifs, en essayant de déterminer la nature de la réaction ainsi que les sites d'attaque les plus favorables par l'utilisation des descripteurs chimiques et les indices dérivant de la DFT. Les résultats des calculs réalisés à l'aide de la méthode PM3 et de la méthode DFT, effectués en phase gazeuse, ont permis de montrer que la réaction proposée se fait sous contrôle orbitalaire et non pas sous contrôle des charges et ce, à partir du calcul de l'écart énergétique entre les réactifs et l'utilisation des descripteurs chimiques. Nous avons déterminé la nature électrophile et nucléophile de chacun de ces réactifs, ainsi que les sites d'attaques responsables de la réaction.

Ensuite, nous nous sommes intéressés au phénomène de tautomérisation existant dans les composés qui constituent les intermédiaires réactionnels de cette réaction. Dans un premier temps, nous avons cherché la stabilité de chaque forme tautomère et déterminé les constantes d'équilibres et les fractions molaires associées aux différents équilibres. Les résultats obtenus confirment la prédominance de la forme iminone en méthode PM3 et la forme énamine en méthode DFT. Ce résultat nous a conduit à faire une étude concurrencée de la réaction, en utilisant deux voies à partir des deux tautomères les plus stables, pour arriver aux mêmes produits constituant la série des pyrimidines ayant un substituant R différent ($R=CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9).

Nous avons pu déterminer et identifier tous les états intermédiaires et les états de transition de chaque réaction. Une comparaison des énergies des différentes espèces de chaque chemin a été faite, ainsi que les valeurs des barrières énergétiques qui ont été calculées par les deux méthodes employées. Ce travail de modélisation, nous a permis de trouver une relation entre la barrière énergétique calculée et l'effet exercé par le substituant R, qui nous l'avons montré l'influence les rendements déterminés par l'expérience.

Conclusion Générale et Perspectives

Nous envisageons de poursuivre ce travail de recherche, à l'aide d'autres méthodes théoriques plus sophistiqué en tenant compte du solvant qui influe aussi bien sur la stabilité que sur les déplacements d'équilibres tautomères par l'utilisation des modèles de solvation appropriés comme le PCM (Polarizable Continuum Model), COSMO (Conductor like Solvation Model) et le modèle de la supermolécule, en vue d'une comparaison avec nos résultats obtenus en phase gazeuse.

Nous souhaitons aussi étudier la réactivité d'autres composés hétérocycliques qui entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes et jouent un rôle important dans la chimie médicinale.

Les résultats de nos travaux pourront également servir à l'étude des relations de structure-activité qui peuvent être effectués au moyen de méthodes adaptées.