

N° d'ordre : 05/2013-M/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
HOUARI BOUMEDIENNE

FACULTE DE CHIMIE



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de MAGISTER

EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Physique et Théorique

Par : WASSILA DJITLI

Sujet

**ÉTUDE THÉORIQUE DES PROPRIÉTÉS
STRUCTURALES ET PHYSICO-CHIMIQUE DU
TRIMETHOPRIME**

Soutenue publiquement le 11 Décembre 2013, devant le jury composé de :

M ^r . C.CHELGHOU	Professeur à l'USTHB	Président
M ^r . M.A.ABDELATIF	Maitre de conférence A à USTHB	Directeur de thèse
M ^r . M. BRAHIMI	Professeur à l'USTHB	Examineur
M ^r . H.MEGHIZZI	Professeur à l'USTHB	Examineur
M ^r . A.DAHMANI	Professeur à l'USTHB	Examineur

REMERCIEMENTS

MERCI !

Voilà. . . Arrive le moment le plus délicat d'une thèse. . . Les remerciements ! (J'espère n'oublier personne mais si c'est le cas, d'avance mille excuses).

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail de thèse. Je tiens toutefois à adresser quelques remerciements particuliers aux personnes qui seront citées, et qui m'ont très certainement apporté autant sur le plan technique que sur le plan humain.

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Physico Chimie Théorique et Chimie Informatique (PCTCI) de la Faculté de Chimie de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B), sous la direction de Monsieur le Professeur Meziane BRAHIMI.

*Je tiens à remercier mon directeur de thèse Monsieur **Mohamed amine ABDELATIF**, qui a dirigé ce travail et pour ses conseils avisés et les encouragements.*

*J'exprime mes vifs remerciements aux membres du Jury pour avoir accepté de juger ce travail. Je remercie le professeur **C. HELGHOU** d'avoir accepté d'être président de mon jury et de m'avoir facilité les procédures administratives Je le prie de croire en ma respectueuse reconnaissance.*

*Merci infiniment aux Professeurs **M.Brahimi A. DAHMANI** et **H. MEGHEZZI**, professeurs à l'U.S.T.H.B, qui ont également accepté de faire partie de ce jury et d'apporter leurs touches particulières.*

Je les remercie tous infiniment pour l'intérêt et le temps qu'ils ont accordés à la lecture de mon document et leur contribution à l'évaluation de mon travail et pour toutes leurs remarques et conseils positifs.

Ces années n'auraient pas été si « intéressantes » si je n'avais pas eu à mes côtés toutes les personnes passées par le laboratoire ! Un merci à tous pour les discussions très enrichissantes, Un remerciement spécial à Soraya pour ses conseils toujours éclairants et pour son aide précieuse.

J'exprime mon sincère remerciement à Kahina pour son aide et son soutien moral et ses encouragements.

Je remercie également mes collègues de laboratoire Sihem, amel, razika, nabila.

Enfin ... « La où est ton cœur, la sera aussi ton trésor » ! Je remercie mes parents le mot "merci" n'est plus suffisant. Chacun de vos mots, de vos gestes m'ont construite. Je voudrais vous dire aujourd'hui toute la reconnaissance que j'ai pour vous. C'est la plus grande des chances de vivre entourée comme je le suis, par des gens qui rendent la vie plus belle, et les pires moments finalement surmontables.

Cette thèse en particulier, n'existe aujourd'hui que par des années de sacrifices et de soutien permanent de votre part. Vous avez ma gratitude éternelle. Je vous aime tant. Ainsi qu'à mon mari Riad mes sœurs Zineb et Radia mon frère Rani pour leur attention et affection.

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

Wassila.

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction générale	1
Bibliographie	6

Chapitre I

Les méthodes de la chimie quantique

INTRODUCTION	12
I- Equation de Schrödinger pour un système poly électronique	13
II- II- Les méthodes de Hartree-Fock et post Hartree-Fock	15
III- Les fonctions de base utilisées dans l'approximation CLOA-M	20
1- Bases de Slater ou STO (Slater type orbital)	22
a- Terminologie utilisée pour décrire les STO	23
b- Avantages et inconvénients des STO	23
2- Bases de Gaussiennes ou GTO (Gaussian type orbital)	24
.a- Avantages et inconvénients des GTO	25
3- Bases de fonctions contractées	26
a- Bases de fonctions STO-NG	26
b- Bases de fonctions gaussiennes contractées (CGTO)	28
. 4- Bases tenant compte de la Corrélation électronique	29
5- Addition de fonctions de polarisation et diffuses	30
a- Fonctions de polarisation	30
b- Fonctions diffuses:	31
6- Les pseudopotentiels de cœur	32

IV- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	33
1- Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)	33
.Les équations de Kohn-Sham (KS)	33
2- Approximation de la fonctionnelle d'échange - corrélation E_{XC}	35
a- Approche locale	35
b- Approches non locales	37
Les fonctionnelles d'échange GGA	37
Les fonctionnelles de corrélation GGA	38
c- Approche hybride	40
V- Méthodes semi empiriques.	41
La performance des modèles NDDO	43
a- Enthalpie de formation	43
Géométries [56]	44
Conclusion	45
<i>Bibliographie</i>	46

Chapitre II

Etude structurale du trimethoprime

Introduction	52
---------------------	-----------

Partie A

I) Etude Géométrique et énergétique du Trimethoprime	53
I.1 Analyse des conformations au niveau du premier double scan (D1, D3)	53
I-2 Analyse des conformations au niveau du deuxième double scan (D2 ,D3)	56
I-3 Analyse des conformations au niveau du l'angle dièdre D4 ($C_2 C_{14} C_{17} C_{22}$)	60

Partie B

Etude des modes normaux de vibration (spectre IR) du TMP	65
<i>II-b) Etude des modes normaux de vibration (spectre IR) u TMP1b et TMP2a</i>	65
a) Interprétation spectrale du TMP1C	66
b) Interprétation spectrale du TMP2C	67

Partie C :

Transfert de proton intramoléculaire du TMP	69
<i>1-C) Migration par étape des protons H11 vers N6 et H9 vers N4</i>	70
<i>2-C) Migration concerté des protons H11 et H9</i>	71
Conclusion	73

Partie d

Transfert de protons assisté par un ou deux molécules d'eau des TMP	74
Effet du solvant	76
Le modèle PCM	77
Conclusion	79
<i>Bibliographie</i>	80

Chapitre III

Etude des dimères du TMP

Introduction	83
1. Liaison hydrogène intramoléculaire	84
2. Liaison Hydrogène Intermoléculaire	84
3. Les différentes possibilités de formation de dimères	84

3.1) Schématisations des dimères	85
3.2-Optimisation des différents dimères par la méthode PM6	86
3-3 Analyse spectrale du TMP et de son dimère DIM3	89
Conclusion générale et perspective	92

Introduction

IX

Introduction

Nombreux sont ceux qui, au cours de leur existence ont pris des antibiotiques [1], soit pour guérir une otite, une pharyngite ou toute autre infection bactérienne. Les antibiotiques sont en général très efficaces. Ils ont une action directe sur les bactéries qui s'attaquent au corps humain. Par contre, ils n'ont aucun effet sur les virus. Ils ne peuvent donc pas guérir des maladies virales comme la grippe ou le rhume.



A l'état naturel, les antibiotiques sont produits par des bactéries [2], ou des champignons. On peut aussi les obtenir de façon artificielle par synthèse chimique. C'est en 1928 que Fleming [3] découvre le premier antibiotique « la Pénicilline »[4] qui depuis les années 40 va sauver des milliers de vies, Ces antibiotiques détruisent des bactéries causant certaines maladies. Cependant la médecine se trouve confrontée à la résistance des bactéries [5]. Cette résistance aux traitements prolongés peut être observé par presque à toutes les bactéries qui touchent l'être humain. La bactérie, pour survivre, va développer une capacité d'adaptation de telle sorte a ce que chaque fois que l'on ingère un antibiotique, les bactéries de notre organisme s'habituent un peu plus à son action et acquièrent une résistance qui assure sa défense. Pour les détruire, les chercheurs doivent constamment modifier, voire réajuster les formules de leurs antibiotiques. Et devant ces nouvelles formules, les bactéries réussissent à nouveau à s'adapter, c'est donc un perpétuel combat que livre la recherche scientifique aux bactéries.

Une famille d'antibiotiques est une classe de composés chimiques apparentés, possédant la capacité de tuer ou d'empêcher la croissance de micro-organismes en général des bactéries. A

l'intérieur d'une même famille, les différents antibiotiques ont le même mode d'action et donnent souvent lieu à des résistances croisées. On utilise principalement cette classification des antibiotiques dans le cadre de leur utilisation thérapeutique chez l'homme. Les antibiotiques d'une même famille ont souvent des indications, des modes d'administration et des effets secondaires proches.

Il existe plus de 10.000 molécules antibiotiques connues principalement des composés d'origine naturelle. 150 d'entre elles sont utilisés en thérapie humaine, parmi celles ci un quart environ sont des bêta - lactamines, la plupart des antibiotiques sont produits par :

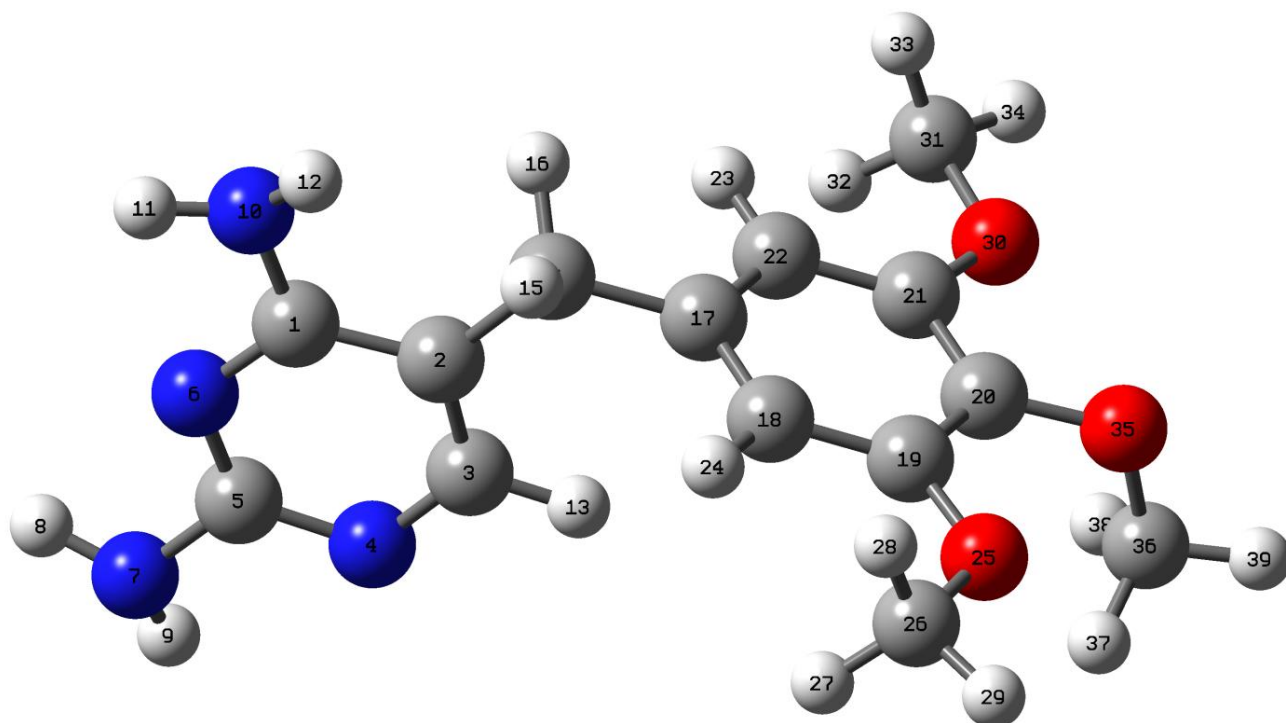
- Les procaryotes (actinomycètes surtout en bactéries)
- Les champignons 17% des bactéries
- Les végétaux supérieurs, animaux.
- Les lichens

Parmi les antibiotiques à large spectre, nous citons entre autres le triméthoprim de formule brute $C_{14}H_{18}O_3N_4$ et de masse moléculaire égale à $290.32\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le triméthoprim est considéré comme un antibiotique utilisé en thérapie humaine et animale, il fait partie de la famille des diaminopyrimidines. Il est actif surtout contre les procaryotes et notamment dans le traitement des infections urinaires ou prostatiques quand l'utilisation des antibiotiques usuels n'est pas approprié. Comme tout antibiotique à large spectre, il est préférable, afin de ne pas favoriser l'émergence de résistances de ne l'utiliser au cours des infections broncho-pulmonaires, digestives, génitales et de l'oreille moyenne qu'en cas de nécessité. La résistance du triméthoprim [6] est de plus en plus entérobactérienne. En 2004 et 2006, une intervention sur l'utilisation du triméthoprim a été menée dans le comté de Kronoberg en Suède [7], résultant dans la réduction de 85% des prescriptions triméthoprim.

Le triméthoprim(TMP) figure 1 est surtout utilisé en association avec un autre antibiotique: le sulfaméthoxazole (SMX). L'association triméthoprim – sulfaméthoxazole [8.9] connu sous le nom de bactrim [9] est un produit ancien (fin des années 60) constitué de deux principes actifs synergiques[8] (un sulfamide et une benzylpyrimidine) par action séquentielle sur la voie de synthèse des folates. Il a connu un grand succès à travers le monde, succès durable pour le traitement des infections urinaires en raison de sa longue demi-vie de 11 heures et des concentrations urinaires très élevées, capables d'inhiber la plupart des bactéries impliquées dans l'infection.

Le (TMP,SMX) a très longtemps bénéficié d'indications systématiques (respiratoires-digestives). Il est administré par voie orale ou intra - veineuse. Mais des effets secondaires

indésirables attribués essentiellement au sulfamide. (Troubles digestifs allergies- toxicité hématologique et cas de syndrome de Lyell) ont contribué à limiter son emploi dans certaines indications autres qu'urinaires. Il conserve cependant des indications en prophylaxie chez les cancéreux granulopénique, en curatif ou prophylactique dans la pneumocystose (et la toxoplasmose cérébrale) chez les patients infectés par le virus VIH [10.11].



2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidine

Figure 1 : Structure du Trimethoprim (TMP)

Le TMP ET SMX est encore utilisé bien que des résistances acquises par mutations ou plasmides chez les entérobactéries se situent à des taux variables de 10 à 40%. Son administration en traitement monodose dans l'infection urinaire peut se faire sous la forme bactrim forte comprimé titrant 800/160 mg. Pour certains auteurs, il reste préconisé dans l'infection urinaire basse simple ou en prophylaxie dans l'infection récidivante. Il est actif sur les bacilles gram négatifs et certains bacilles gram positifs. Ce médicament possède une bonne absorption digestive et une diffusion dans les tissus. Il est éliminé

par voie urinaire [8]. Sa voie usuelle d'administration est la voie orale, il passe à travers la barrière placentaire et le lait maternel.

La chimie assistée par ordinateur appelée aussi la chimie théorique (Computational Chemistry) est une discipline, qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatiques. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes.[13,14].

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition [14].

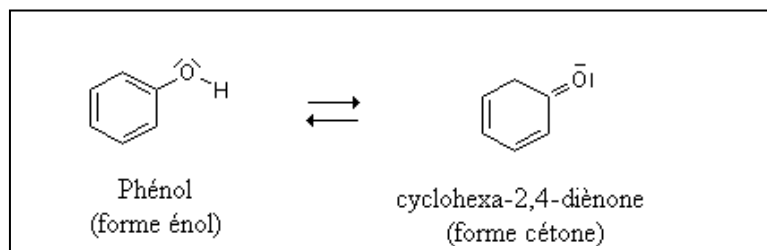
La chimie hétérocyclique est un domaine vaste et important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques [15]. Par ailleurs, les hétérocycles présentent le phénomène de tautomérie, qui apparaît dans le cas où un atome d'hydrogène peut occuper des positions différentes sur un squelette donné.

La migration de cet atome d'hydrogène crée différentes structures en équilibre, dont la composition du mélange tautomérique est souvent difficile à déterminer [16]. La connaissance des stabilités relatives des formes tautomères des hétérocycles, aussi bien que la conversion d'une forme en une autre, est important du point de vue de la chimie structurale [17].

Les structures géométriques et électroniques et la stabilité des formes tautomères fournissent des informations pour comprendre leurs activités biologiques [18]. Les équilibres tautomères en question sont de type : céto - énol, énamine-imine, acinitro-nitro, nitroso-oxime [19]. La tautomérie des hétérocycles a été largement étudiée, pour son importance en biologie et pour sa grande dépendance du solvant [20], Il a été montré que les interactions soluté - solvant peuvent déterminer la stabilité des formes tautomères [21, 22].

Les équilibres tautomères sont sensibles à l'influence d'un solvant, comme le montrent différentes études théoriques et expérimentales. Dudek et al [23]. ont trouvé que le plus grand effet sur l'équilibre tautomère est la liaison hydrogène du solvant [24]. Le même effet a été observé par d'autres auteurs [25,26]. La tautomérie joue un rôle majeur dans la détermination de l'activité

biologique [27]. et de la réactivité chimique et thérapeutique [27]. de plusieurs composés, tels que la recherche des structures, des propriétés et réactivités en chimie des hétérocycles [28,29,30]. et les effets de solvant [31,32,33]. Les équilibres tautomères jouent également un rôle très important dans de nombreuses réactions organiques et biochimiques. Voir l'exemple 1



Exemple 1 : Equilibre tautomère alcool- cétone

Le trimethoprime présente des différences assez importantes au niveau des modes normaux de vibration. Théoriquement on peut supposer que cette différence est due soit à la tautomérisation, ou à un problème de conformation.

Dans un premier temps, Nous avons utilisé d'abord la méthode (Austin Methode) AM1 [34], qui nécessite des temps de calcul très courts. Pour avoir des résultats plus précis, nous avons entrepris des calculs au moyen de la méthode DFT/B3LYP [35]. Cette dernière est très utilisée dans ce type de calculs.

Les calculs DFT sont moins couteux que ceux des méthodes ab-initio, pour les calculs des structures moléculaires, les fréquences de vibration et les énergies [36]. Nous avons opté pour petite base 6-31G*, une base du type Split valence triple zêta, avec des fonctions de polarisation sur tous les atomes lourds. L'effet du solvant (H₂O, DMSO) a été pris en compte théoriquement en utilisant respectivement la super molécule et le continuum

Dans ce travail, nous avons étudié la TMP en phase gazeuse et a l'état solvato en utilisant le continuum (PCM), avec la méthode semi- empirique AM1 et la théorie de la fonctionnelle densité (DFT) B3LYP/6-31G* pour évaluer, d'une part la barrière de rotation des groupements méthoxy afin de localiser les différents conformères pouvant exister, d'autre part, examiner la faisabilité des transferts de proton intramoléculaire dans la TMP. Cette étude théorique a pour objectif principal d'essayer d'apporter un complément aux travaux expérimentaux effectués au Laboratoire de thermodynamique de l'U.S.T.H.B, dirigé par Monsieur le Professeur Dahmani [37].

Dans ce mémoire, nous présentons dans le premier chapitre un rappel sur les principales méthodes de la chimie quantique. Le deuxième chapitre est consacré à l'étude géométrique et énergétique du TMP au niveau AM1 et DFT. Nos calculs aux différents niveaux théoriques ont été faits à l'aide du logiciel GAUSSIAN03W [12].

Nous présentons dans le chapitre qui suivra les dimères du triméthoprime. Dans le dernier chapitre, nous étudions l'influence du solvant sur la stabilité du triméthoprime, en conclusion générale, nous résumerons l'ensemble des résultats obtenus et nous donnerons les perspectives qui en découlent.

Bibliographie

- [1]- C. Amovilli, V. Barone, R. Cammi, E. Cance`s, M. Cossi, B. Mennucci, C. S. Pomelli, J. Tomasi, Adv. Quant. Chem., 32, 1998, 227-70
- [2]- A. Klamt, G. Schuurmann, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2, 1993, 799.
- [3]- V. Barone, M. Cossi, J. Chem. Phys., 102, 1998, 1995.
- [4]- A. Klamt, J. Phys. Chem., 102, 1998, 5074.
- [5]- A. Klamt, J. Phys. Chem., 99, 1995, 2224.
- [6]- D.A. De Vito, Thèse de Doctorat , l'Université de Genève, Suisse, 2003.
- [7]- K. B. Lipkowitz, R. Larter, T. R. Candari, Rev. Comput. Chem, John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 2005.
- [8]- C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Theory and Applications of Computational Chemistry The First Forty Years, Elsevier, U.S.A., 2005.
- [9]- J. R. Pliego. Jr, J. Braz. Chem . Soc., vol.16 n° 2, 2005, 227-231.
- [10]- J. Tomasi, B. Minnucci, R. Cammi, Chem. Rev., 105, 2005, 2999-3093.
- [11]- C. J. Cramer, Essential of Computational Chemistry Theories and models, John Wiley & Sons, The Atrium, Ltd, England, 2004.
- [12]- Gaussian 03, Revision A.1, 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**.

[13]- J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Paris : CNRS Editions, 1999.

[14]- D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, *Chimie Physique Approche Moléculaire*, Dunod Paris, 2000.

[15]- D. T. Davies, *Chimie des Hétérocycles Aromatiques*, Paris, 1997.

[16]- J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, *The Tautomerism heterocycles*, Academic Press, London, 1976.

[17]- D. Tahmassebi, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 638 , 2003, 11-20.

[18]- A. Kumar, S. K. Jain, R. C. Rastogi, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 678, 2004, 55-61.

[19]- M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John. wiley sons , New York, 2001.

[20]- S. Angelova, V. Enchev, N. Markova, P. Denkova, K. Kostova, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 711, 2004, 201:207.

[21]- J. Elguero, A. R. Katritzky, O. Denisko, *Adv. Hetrocycl. Chem.*, 76, 2000, 1.ons, New York, 2001.

- [22]- V. I. Minkin, A. D. Garnovski, J. Elguero, A. R. Katritzky, O. Denisko, *Adv.Heterocycl. Chem.*, 76, 2000, 159.
- [23]- G. Dudek, E.P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1966, 2407 ; *ibid*,1964, 4283.
- [24]- T. Dziembowska, E. Jagodzinska, Z. Rozwadowski, M. Kotfica , *J. Mol. struct. (Theochem)*, 598, 2001, 229-234.
- [25]- L. I. Kurkovskaja, R.I. Nurmuchamietov, D. N. Schigorin, *Zh. Strukt. Kchim.*,21, 1980, 61.
- [26]- K.A. Abbas, S.R. Salman, S.M. Kana'n, Z.A. Fataftah, *Can. J. Appl. Spectrosc.*,41, 1996, 119.
- [27]- H.A. Duarte, S. Carvalho, E.B. Paniago, A.M. Simas, *J. Pharm. Sci.* 88,1999,111.
- [28]- a) A. R. Katritzky, M. Lagowski, *Adv. Heterocycl. Chem.*1, 1963, 339:437 ;
ibid, 2, 1964, 1-81; b) J. Elguero, C. Maizin, A. R. Katritzky, P. Linda, *Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.* 1976, 1.
- [29]- J. S. Kwiatkowski, B. Pullman. *Adv. Heterocycl. Chem.* 18, 1975, 199.
- [30]- a) M. J. Cook, A. R. Katritzky, P. Linda, R. D. Tack, *J. Chem. Soc ., Perkin Trans. 2*, 1972, 1295 ; *ibid*, 1973, 1080; b) A. K. Burnham, , J. Lee, T. G. Schmalz, P. Beak, W. H. Flygare. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1977, 1836.
- [31]- P. Beak, *Acc. Chem. Res.* 10, 1977, 186.
- [32]- P. Beak, J. B. Covington, J. W. White. *J. Org. Chem.* 45, 1980, 1347.
- [33]- a) C. Reichardt, *Effet de solvant en chimie organique*, Flamarion Sciences, 1992.
 b) A. Loupy, A. Haudrechy, *Effet du milieu en synthèse organique*, Masson,1996.
- [34]- J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 10, 1989, 209; *ibid*, 10, 1989, 221-264.
- [35]- W. Kohn, L. J. Shan, *Phys. Rev., A* 140, 1965, 1133.
- [36]- D. Kao, F. Ren. J. Wang, W. Wang, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 805, 2007, 53-60
- [37]-F.Djellouli, Thèse de Magister, Mesure de solubilité et détermination de la pureté de compose organique. Alger : USTHB, 2009.

Chapitre I
Les méthodes
de la chimie
quantique

INTRODUCTION

Nombreuses sont les méthodes théoriques ayant pour but la détermination des propriétés physiques et chimiques des molécules isolées. Parmi celles-ci on peut citer les propriétés thermodynamiques comme l'enthalpie de liaison, l'énergie relative de différents conformères, ou les modes normaux de vibrations. Deux méthodes de simulation sont à différencier, les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules. D'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques. Elles permettent notamment de faire des études conformationnelles y compris celles des molécules de grande taille. Chacune de ces méthodes présente, bien sur, des avantages et des inconvénients qui sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Comparaison entre la chimie quantique et la mécanique moléculaire [1]

	Chimie quantique	Mécanique moléculaire
Fondement	Mécanique quantique Equation de Schrödinger	Mécanique classique Champ de force
Précision d'énergie relative	Bonne - très bonne selon la méthode	Moyenne - bonne dans les limites de la paramétrisation
Grandeurs accessibles	Propriétés électroniques : Energie électronique Energies relatives de conformères Enthalpie de formation Spectre vibrationnel Polarisabilité, Réactivité...	Energie stérique Energies relatives de conformères Enthalpie de formation Fréquences de vibration
Système	Relativement petit < 200 atomes	Grand
Exemple Méthodes	Semi-empirique (AMI, PM3...), ab initio (Hartree-Fock, PM2, PM4...) DFT (B3LYP, MPW 1PW91...)	AMBER, UFF, Dreiding, UBFF, OVFF, etc...

On distingue généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Les méthodes non empiriques (ou ab initio), les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques, basées sur l'équation de Schrödinger (1) dont la résolution vise à déterminer la fonction d'onde du système étudié. Dans ce cas, la fonction d'onde détermine complètement les propriétés du système étudié.
- La méthode dite de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et est actuellement très utilisée dans les calculs.

I- Equation de Schrödinger pour un système poly électronique:

L'équation de Schrödinger [1'] d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

E est l'énergie totale du système et H représente l'hamiltonien.

Ψ est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons. Et aussi en générale

$$\Psi_{n,l,m}(r, \theta, \varphi) = R_{n,l}(r) Y_{l,m}(\theta, \varphi)$$

avec $R_{n,l}(r)$ est la partie radiale, et $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ sont les harmoniques sphériques.

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

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

Avec :

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

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

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

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \text{ Opérateur de répulsion électron - électron.}$$

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

Δ_i : Opérateur laplacien du i^{ieme} électrons est tel que :

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

Z_K, Z_L représentent les charges du K^{ieme} et L^{ieme} 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 .

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

L'approximation non relativiste, qui consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

L'approximation de Born - Oppenheimer [2], basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci est dû à la masse beaucoup plus faible des électrons. Sur ce fait on peut considérer 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 $\Psi_N(R)$:

$$\Psi(r, R) = \Psi_{el}(r, R) \Psi_N(R) \quad (3)$$

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

Le problème se réduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique:

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (4)$$

E_{el} est l'énergie électronique et $\hat{H}_{el}$ est l'hamiltonien électronique donné par:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (5)$$

A cause du terme de répulsion électronique $V_{EE}(r)$, La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes simples tels que l'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes.

II- Les méthodes de Hartree-Fock et post Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock [3, 4] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien (5) en utilisant une fonction d'onde Ψ écrite sous forme d'un déterminant de Slater [5]. La fonction d'onde est obtenue en partant de n'importe quel déterminant de Slater d'essai construit à partir de n spin orbitales (les n spin orbitales proviennent des n/2 orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β).

de manière abrégée :

$$\phi = |\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_m| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (7)$$

H_{el} représente l'hamiltonien du système donné par la relation (5) en posant:

$$h^c(i) = -\frac{1}{2} \Delta_i - \sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (8)$$

$h^c(i)$, est l'opérateur mono électronique de cœur qui décrit le mouvement de l'électron i dans le seul champ des M noyaux.

On obtient alors une expression pour l'énergie électronique E_{el} :

$$E_{el} = \sum_{k=1}^m \left[2h_{kk}^c + \sum_{l=1}^m (2J_{kl} - K_{kl}) \right] \quad (9)$$

h_{kk}^c est l'intégrales mono électronique de coeur.

$$h_{kk}^c = \langle \phi_k(i) | h^c | \phi_k(i) \rangle \quad (10)$$

J_{kl} représente l'interaction coulombienne moyenne entre deux électrons situés dans les orbitales ϕ_k et ϕ_l , sans tenir compte de leur spin.

$$J_{kl} = \left\langle \phi_k(i) \phi_k(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_l(j) \phi_l(j) \right\rangle \quad (11)$$

K_{kl} représentent les intégrales d'échange, qui sont les conséquences de l'antisymétrie de la fonction d'onde.

$$K_{kl} = \left\langle \phi_k(i) \phi_l(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_k(j) \phi_l(j) \right\rangle \quad (12)$$

Les fonctions monoélectroniques (OM) sont déterminées en appliquant le principe variationnel et sont choisies de façon à obtenir l'énergie la plus basse du système.

La minimisation de l'énergie ($\delta E = 0$ et $\delta^2 E > 0$) doit être réalisée en respectant la condition d'orthonormalisation des fonctions d'onde:

$$\langle \phi_k | \phi_l \rangle = \delta_{kl} = \begin{cases} 1 & \text{Si } k=l \\ 0 & \text{Si } k \neq l \end{cases}$$

La minimisation avec contrainte est résolue au moyen de la méthode des multiplicateurs de Lagrange et conduit aux équations de Hartree-Fock suivantes :

$$\hat{F}(i) \phi_k(i) = \epsilon_k \phi_k(i) \quad (13)$$

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

$$\hat{F}(i) = h^c(i) + \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(i) - \hat{K}_l(i)) \quad (14)$$

$h^c(i)$ est l'hamiltonien monoélectronique du cœur.

$\hat{J}_l(i)$ est un opérateur de Coulombien et $\hat{K}_l(i)$ est un opérateur d'échange défini par son action sur les OM de la manière suivante :

$$\hat{J}_l(i)\Phi_k(i) = \left[\int \Phi_l^*(j) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_l(j) d\tau_j \right] \Phi_k(i) \quad (15)$$

$$\hat{K}_l(i)\Phi_k(i) = \left[\int \Phi_l^*(j) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_k(j) d\tau_j \right] \Phi_l(i) \quad (16)$$

Les équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit sur base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock, et le système d'équations (15) 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 Hartree-Fock, Roothaan a remplacé chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation CLOA [6], donnée par la relation suivante :

$$\Phi_k = \sum_{t=1}^N C_{tk} \varphi_t \quad (17)$$

L'introduction de cette approximation conduit aux équations de Hartree-Fock- Roothaan :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (18)$$

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

$$F_{tu} = h_{tu}^c + \sum_{r,s} p_{rs} \left[\langle tu|rs \rangle - \frac{1}{2} \langle tr|us \rangle \right] \quad (19)$$

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:

$$P_{rs} = 2 \sum_k^{OCC} C_{rk} C_{sk} \quad (20)$$

$$\langle tu | rs \rangle = \iint \varphi_t^*(i) \frac{1}{r_{ij}} \varphi_r(j) d\tau_i d\tau_j \quad (21)$$

e_k est l'énergie de l'OM ϕ_k

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

$$S_{tu} = \langle \varphi_t / \varphi_u \rangle \quad (22)$$

la résolution du système séculaire (18), aboutit aux énergies e_k et aux coefficients

C_{tk} des OM ϕ_k .

L'expression de l'énergie totale E obtenue est donnée par :

$$E = \sum_k^{OCC} (e_k + h_{KK}^c) + \sum_{K>L} z_K z_L \frac{1}{r_{KL}} \quad (23)$$

Lorsque la résolution des équations de 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 [7].

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 de Hartree-Fock (E_{hf}) appelée énergie de corrélation électronique [8]; donné par :

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (24)$$

La corrélation électronique définie comme étant la différence entre l'énergie exacte non relativiste et l'énergie donnée par la limite HF, peut s'exprimer comme la somme de deux termes :

- La corrélation dynamique qui concerne les paires d'électrons localisées autour d'un même noyau et dont le traitement est l'un des points forts des méthodes DFT [9]) et les effets de corrélation à longue distance (la corrélation non dynamique) qui concerne les paires d'électrons partagées par plusieurs noyaux [8]. Ces effets ont pour cause la sous-estimation des longueurs des liaisons par les calculs HF. Dans certains cas, la méthode HF donne des résultats incorrects, du fait de l'absence de la corrélation électronique. En prenant l'exemple du calcul de l'énergie de dissociation de la liaison H-H dans la molécule d'hydrogène. La méthode HF favorise une distribution des électrons sur un noyau plutôt que sur les deux noyaux comme cela devra être le cas [10]. Cela veut dire que la probabilité de trouver deux électrons sur le même noyau est supérieure à celle de trouver un électron sur chaque noyau. Cette erreur est due à l'impossibilité aux fonctions d'onde HF d'empêcher deux électrons de spins opposés d'être au même endroit de l'espace.
- La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [11], et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...) [12].

La méthode CI consiste à exprimer la fonction d'onde comme combinaison linéaire des déterminants de Slater représentant l'état fondamental et des configurations excitées.

Les coefficients de cette combinaison linéaire sont déterminés selon le principe variationnel.

Cette fonction permet d'atteindre la valeur exacte de l'énergie si une base complète de déterminant est utilisée. Cependant cette méthode accroît énormément les calculs avec le nombre d'électrons et la dimension des bases utilisées, raison pour laquelle de tels calculs servent habituellement de référence pour des systèmes comprenant un petit nombre d'électrons ($n < 20$).

Dans le formalisme de Moller plesset, la corrélation électronique est évaluée au moyen de la théorie de perturbation. Dans cette méthode l'hamiltonien total est séparé en deux termes :

$$H = H^0 + \lambda V \quad (25)$$

Ainsi, la fonction d'onde et l'énergie, pour un état donné, donnent l'état appelé "zéro" ou fondamental auquel sont ajoutées des corrections successives résultant des différents ordres de perturbation pour le traitement du système. La résolution des équations de Roothan conduit à des calculs extrêmement volumineux et laborieux et qui concernent essentiellement les intégrales de répulsion biélectroniques. Le temps de calcul est de n^4 , n étant le nombre des OA du système et donc

le nombre d'intégrales croît rapidement avec la taille des molécules, rendant ainsi le coût des calculs souvent élevé malgré l'évolution de l'outil informatique.

III- Les fonctions de base utilisées dans l'approximation CLOA-MO

Dans la méthode de Roothaan, les orbitales moléculaires (OM) sont développées sous la forme d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA) : CLOA proposée par Roothaan en 1951 [6] :

$$\phi_k = \sum_{t=1}^N c_{tk} \varphi_t \quad (26)$$

ϕ_k : Orbitale Moléculaire.

C_t : Coefficients de combinaison linéaire, déterminés par une méthode variationnelle.

φ_t : Orbitales atomiques (OA) des différents atomes de la molécule et N leur dimension.

En chimie quantique, une base signifie un ensemble de fonctions orthonormées. Ces fonctions sont les orbitales atomiques des atomes de la molécule. Le choix de la base constituée par les orbitales atomiques dans le développement CLOA est fondamental, car il joue un rôle important, tant sur la précision des résultats, que sur les temps de calculs nécessaires pour les obtenir. Cette série doit présenter une convergence assez rapide et comporter un petit nombre d'orbitales atomiques pour approcher l'orbitale moléculaire avec la précision requise. Dans les calculs en chimie quantique le choix de la base de fonctions est lié au degré de précision voulu et le temps de calcul accessible ainsi que de la taille du système étudié. La meilleure base est celle adaptée au problème, pas la plus chère.

Le choix des fonctions de base obéit à trois critères principaux :

- Les fonctions de base doivent fournir une bonne approximation de la fonction d'onde exacte (par exemple près du noyau et à une 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.

L'idée est de pouvoir utiliser de telles séries dans le développement de l'orbitale moléculaire. Cependant le problème qui se pose est la convergence rapide qui ne s'observe qu'avec un grand nombre de termes (> 1000). Or en étendant la base, on augmente le temps de calcul.

Les orbitales atomiques sont les solutions Ψ de l'équation de Schrödinger [1'], indépendante du temps, qui dans le cas de l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes donnent:

$$\Psi_{n,l,m}(r, \theta, \varphi) = R_{n,l}(r) Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (27)$$

$R_{n,l}(r)$ est la partie radiale, et $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ sont les harmoniques sphériques.

Les indices n , l et m sont les trois nombres quantiques décrivant une orbitale atomique de l'électron.

Cependant pour les atomes autres que l'hydrogène, l'équation de Schrödinger n'est pas soluble rigoureusement, on utilise donc comme orbitales atomiques des fonctions approchées.

Les meilleures fonctions atomiques sont celles obtenues en résolvant l'équation du champ auto-cohérent (en résolvant les équations de Hartree-Fock) pour les atomes libres. Leur défaut essentiel est de ne pas posséder de forme analytique, de sorte que le calcul des intégrales moléculaires est considérablement alourdi. Pour ces raisons, il a été préféré, historiquement, la base de fonctions de Slater, qui constituent de bonnes approximations des orbitales de Hartree-Fock.

1- Bases de Slater ou STO (Slater type orbital)

L'expression générale d'une orbitale de Slater [13] est donnée par la relation suivante :

$$\phi_{l,m,n}(r, \theta, \varphi) = N r^{n'-1} e^{-\xi r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (28)$$

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

Et : Z' est 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 est le 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 slatériennes 1s et 2s s'écrivent:

$$\phi_{1s} = \left(\frac{\xi_1^3}{\lambda} \right)^{1/2} e^{-\xi_1 r} \quad (29)$$

$$\phi_{2s} = \left(\frac{\xi_2^5}{96\lambda} \right)^{1/2} e^{(-\frac{\xi_2}{2}r)} \quad (30)$$

Les fonctions radiales de type slatériennes ne sont pas suffisamment précises, lorsqu'elles décrivent le comportement des OA de Hartree Fock à faibles distances du noyau. Pour éliminer cet inconvénient et pour approcher les orbitales atomiques exactes (de Hartree Fock), on approche chacune des OA, au moins par 2 fonctions de Slater à exponentielles différentes. Par exemple une slatérienne biexponentielle s'écrit de la manière suivante:

$$\phi_{l,m,n}(r, \theta, \varphi) = N(r^{n'_1} e^{\xi_1 r} + r^{n'_2} e^{-\xi_2 r}) Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (31)$$

Dans ce cas, ces fonctions exponentielles constituent une bonne approximation des fonctions de Hartree-Fock dans tout le domaine de variation de r et sont désignées par la notation : STO-NZ (N Zêta).

a- Terminologie utilisée pour décrire les STO

On distingue plusieurs types de bases STO:

Les bases minimales dans lesquelles chaque orbitale atomique (de cœur et de valence) est représentée par une seule fonction de Slater, elle est désignée par base simple- Zêta ou SZ.

Les bases étendues qui peuvent être de type N-Zêta où chaque orbitale atomique est représentée par N fonctions Slatériennes tel que [N=D (double), T (Triple), Q (Quadrupole)] ou de type Split-valence-N-Zêta (SV-NZ) ou l'orbitale interne est représentée par une seule Slatérienne et les orbitales de valence sont représentées par N Slatériennes.

Ainsi dans une base DZ (double zêta), le carbone sera représenté par 10 fonctions de base, par contre dans une base SV-DZ (Split valence double zêta), il sera représenté par 9 fonctions de base.

b- Avantages et inconvénients des STO

Les OA de Slater ont l'avantage de représenter correctement le comportement de l'électron dans les régions les plus touchées par la liaison chimique. Cependant par rapport aux parties radiales hydrogénoïdes qui sont de meilleures solutions du problème atomique, les fonctions de Slater ont le désavantage de ne pas avoir de nœuds radiaux et, pour toutes celles de type s (sauf la 1s), d'être nulles à l'origine, ce qui n'est pas le cas des hydrogénoïdes. On résout pratiquement ces difficultés en utilisant le plus souvent des combinaisons linéaires de fonctions de Slater comme fonctions de bases atomiques, permettant d'obtenir des représentations précises des orbitales atomiques de Hartree-Fock-Roothaan.

Ces bases présentent aussi l'inconvénient d'engendrer des calculs d'intégrales compliqués et très longs. Pour contourner ce problème, Boys proposa en 1950 [16] d'utiliser des fonctions gaussiennes qui permettent un calcul analytique plus simple pour les intégrales biélectroniques.

2- Bases de Gaussiennes ou GTO (Gaussian type orbital)

Boys, a proposé en 1950, de développer la partie radiale des orbitales atomiques sur une base de fonctions gaussiennes donnée par la relation:

$$R_n(r) = \sum_{i=1}^N C_i e^{-\alpha_i r^2} \quad (32)$$

En coordonnées cartésiennes, une gaussienne portée par un centre a s'écrit:

$$g_a(\alpha, i, j, k) = N \cdot X_a^i \cdot Y_a^j \cdot Z_a^k \cdot e^{-\alpha r_a^2} \quad (33)$$

Dans ce cas La fonctions d, a six composantes ($x^2, y^2, z^2, xy, xz, yz$).

Où : α qui est un nombre positif, représente l'exposant de la gaussienne, et N est le coefficient de normalisation donné par la relation suivante:

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\lambda} \right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)!(2j)!(2k)!} \right]^{1/2} \quad (34)$$

i, j, k sont des nombres entiers positifs, dont la somme $l = i + j + k$ définit la symétrie de la gaussienne:

Si : $i+j+k=0$ ($i=0, j=0, k=0$) la GTO est dite gaussienne de symétrie s.

$i+j+k=1$ la GTO est dite de symétrie p (contenant X_A, Y_A, Z_A).

$i+j+k=2$ la GTO est dite de symétrie d.

X_A, Y_A et Z_A sont les coordonnées cartésiennes dont l'origine est centrée sur l'atome a.

a- Avantages et inconvénients des GTO

Actuellement, les gaussiennes sont des bases très utilisées, en chimie quantique, spécialement pour les méthodes ab- initio, car le produit de deux gaussiennes $g_A (\alpha_A)$ et $g_B (\alpha_B)$ centrées sur deux atomes A et B différents, est une gaussienne $g_C (\alpha_C)$ dont le centre C est situé entre A et B, comme le montre la figure 2 [17], et dont les coordonnées sont données par la relation suivante:

$$C_i = \frac{\alpha_A A_i + \alpha_B B_i}{\alpha_A + \alpha_B} \quad (35)$$

$$\alpha_C = \frac{\alpha_A \cdot \alpha_B}{\alpha_A + \alpha_B} \quad (36)$$

En conséquence les intégrales biélectroniques à quatre centres de type (rs/tu) se réduisent à des intégrales biélectroniques à deux centres, d'où une facilité de calcul des intégrales et un gain de temps.

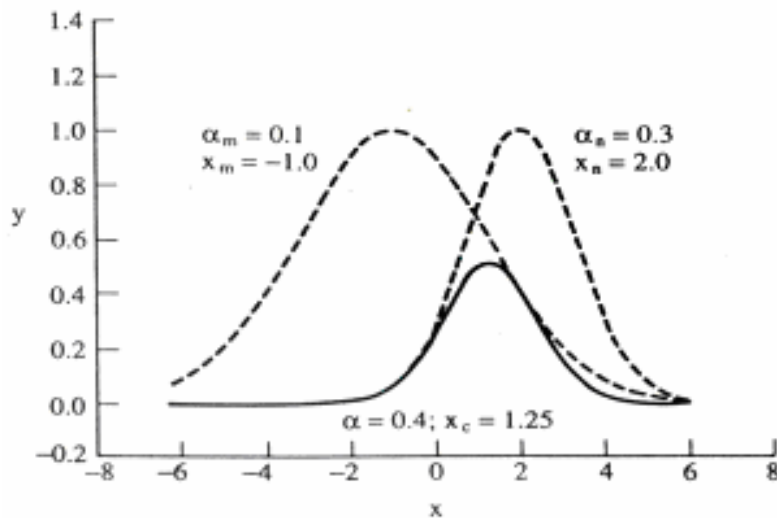


Figure 2 : Produit de deux gaussiennes.

Cependant, de telles fonctions n'ont pas un comportement physique tout à fait satisfaisant. En effet, contrairement aux STO, les GTO ont un mauvais comportement près du noyau (effet de «cups» ou de rebroussement pour $r = 0$) où elles présentent un maximum au point $r = 0$, au lieu d'un point de rebroussement et à des grandes distances où elles tendent trop vite vers zéro comme le montre la figure 3(18).

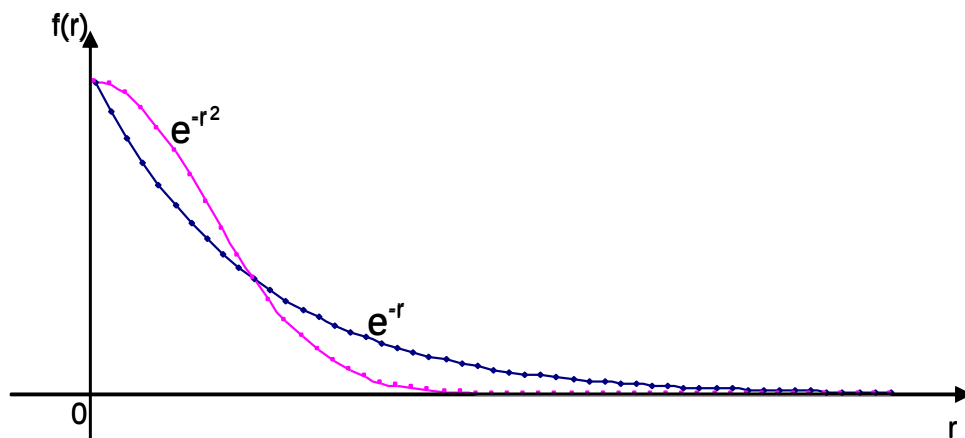


Figure 3: Représentation d'une fonction gaussienne et d'une fonction de Slater

La décroissance exponentielle en $(-r^2)$ des fonctions gaussiennes est très différente de celle en $(-r)$ des fonctions de Slater qui décrivent correctement les orbitales atomiques.

Afin d'atteindre des résultats semblables à ceux obtenus avec les STO, un grand nombre de gaussiennes est nécessaire. Comme le nombre d'intégrales biélectroniques à calculer est proportionnel à N^4 (N étant le nombre de fonctions gaussiennes), l'augmentation de N rend le calcul SCF très long. Deux solutions sont alors envisageables pour diminuer le temps de calcul

- introduire un procédé d'accélération de convergence.
- utiliser des fonctions de base contractées.

Cette deuxième technique a été développée par de nombreux auteurs à partir de l'année 1966 [19-21].

3- Bases de fonctions contractées

a- Bases de fonctions STO-NG

Les bases STO-NG [22, 23] sont des bases de STO représentées chacune par une combinaison linéaire de gaussiennes dont les mêmes exposants, pour les fonctions s et p.

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

$$X_{STO} = \sum_{i=1}^k d_k G_T \quad (37)$$

d_k est le coefficient des combinaisons linéaires.

Les coefficients des combinaisons linéaires et les exposants des fonctions gaussiennes sont choisis de façon à approcher une STO et leur valeur optimale dans le développement est déterminée en recherchant le maximum de recouvrement de la fonction et celle de son développement.

Les exposants des fonctions gaussiennes et les coefficients de contractions ont été déterminés en minimisant l'erreur $\xi_{n,l}$ entre le développement de l'OA en gaussienne et l'orbitale de Slater exacte.

$$\xi_{n,l} = \int (X_{n,l}^{Slater} - X_{n,l}^{développé \text{ en gaussiennes}})^2 d\lambda \quad (38)$$

En faisant varier le nombre de gaussiennes dans une base STO-NG on obtient différents types de bases.

Les bases minimales ne sont plus guère utilisées car elles surestiment la stabilité des petits cycles et décrivent mal certains métaux. Elles sont remplacées par des bases à valences découplées (Split valence).

Les bases étendues de type split-valence, où les orbitales internes sont représentées par une STO combinaison linéaire de N gaussiennes, et les orbitales de valences sont représentées par M STO, chacune combinaison linéaire d'une ou plusieurs gaussiennes.

Un exemple d'une base Double zêta est la base STO 6-31G. Dans cette base l'orbitale interne (ou de cœur) est représentée par une seule STO combinaison linéaire de 6 gaussiennes et les orbitales de valences sont représentées par 2 STO : la première est une combinaison linéaire de 3 gaussiennes et la seconde est une combinaison linéaire d'une seule gaussienne.

La STO/6 -311G représente une base du type triple zêta. Dans cette base l'orbitale interne est représentée par une seule STO combinaison linéaire de 6 GTO et les orbitales de valences sont représentées par 3 STO.

b- Bases de fonctions gaussiennes contractées (CGTO)

Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes [23] comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ».

Dans une base de fonctions contractées (CGTO) (contracted gaussian type orbital), chaque fonction G_k appelée gaussienne contractée est combinaison linéaire de gaussiennes dites primitives g_i :

$$G_k = \sum_t a_{tk} g_t \quad (39)$$

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

Ainsi si l'on dispose de N primitives, la contraction aura pour effet de diminuer la dimension de la base et ainsi celle de la matrice F à diagonaliser. Dans cette procédure le nombre d'intégrales à calculer n'est pas modifié, mais le nombre d'intégrales à stocker varie considérablement, ce qui permet un gain en temps de calcul.

Selon le nombre de gaussiennes contractées qui intervient dans la base, nous distinguons :

*Les bases minimales ou simples zêta, où chaque orbitale atomique est représentée par une seule fonction contractée, combinaison linéaire de N Gaussiennes primitives. Ces bases sont rarement utilisées car elles décrivent mal certains métaux ; elles sont remplacées par des bases à valence découplées (split-valence).

*Les bases split-valence N - zêta ($N=D, T, Q$) où chaque orbitale interne (de cœur) est représentée par une seule fonction gaussienne combinaison linéaire de N fonctions gaussiennes primitives et chaque orbitale atomique de valence est représentée par M fonctions gaussiennes contractées.

*Les bases: 3-21G, 4-31G, 6-31G constituent des exemples de bases Split-Valence double zêta.

Dans la base 3-21G, chaque orbitale de cœur est représentée par trois gaussiennes primitives, et les orbitales de valences sont représentées par deux groupe : deux gaussiennes primitives internes pour décrire la région la plus proche du noyau et une externe pour les régions plus éloignées.

4- Bases tenant compte de la Corrélation électronique

Dunning et collaborateurs [26, 27] ont développé les bases CGTO dénotées:

cc-pvXz ($X=D, T, Q, \dots$) qui incluent la corrélation électronique, telle que:

cc : corrélation consistant et pVDz : valence polarisée double zêta.

Le nombre de fonctions primitives et le nombre de fonctions contractées dans une

base cc-pvXz pour les éléments de la deuxième période sont donnés dans le tableau 2 [28].

Tableau 2: Bases cc-pvXz pour les atomes de la deuxième période/H.

Base	Fonctions primitives	Fonctions contractées
cc-PvDz	10s 4p 1d/4s 1p	3s 2p 1d/2s 1p
cc-PvTz	11s 5p 2d 1f/5s 2p 1d	4s 3p 2d 1f/3s 2p 1d
cc-PvQz	12s 6p 3d 2f 1g/6s 3p 2d 1f	5s 4p 3d 2f 1g/4s 3p 2d 1f

- cc-pcVXz (X=D,T, Q,.....), cv : valence/cœur: incluant les calculs d'effet de corrélation invoquant les électrons de cœur et de valence.

L'addition de fonctions diffuses, ou des fonctions de polarisations donne : augmented sets aug-cc-pVDZ,....aug-cc-pcVTZ, qui servent aux calculs de corrélation pour les anions et les espèces avec liaisons hydrogène.

5- Addition de fonctions de polarisation et diffuses

a- Fonctions de polarisation

L'utilisation de bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules est conceptuellement insatisfaisante, même si les exposants des fonctions sont réoptimisés. En effet il faut tenir compte du fait que, dans la molécule, les atomes subissent des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte en incluant dans la base atomique des fonctions supplémentaires dites de polarisation [29].

Les fonctions de polarisations sont de nombre quantique 1 supérieur à celui des orbitales atomiques occupés dans l'atome libre, elles sont de type p, d pour l'hydrogène, d, f et g pour les atomes de la deuxième et troisième période. Ces fonctions sont symbolisées par des '*' dans le nom de la base. Cependant, l'effet de l'adjonction de fonctions de polarisations n'est significatif que si cette dernière est suffisamment saturée en fonctions de type s et p. Dans le cas contraire, elles jouent un double rôle [30], car elles contribuent également à combler le déficit en fonctions s et p.

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

L'écriture 6-31G** ou 6-31 G (d, p), signifie une base 6-31G à laquelle on a ajouté des fonctions de polarisations sur les atomes lourds et sur les hydrogènes.

Dans cette base la molécule de H₂O sera représentée par 6 fonctions de polarisations pour l'oxygène et 3 pour les hydrogènes.

Ainsi il est clairement établi que l'on ne peut reproduire l'énergie Hartree-Fock d'une molécule au moyen d'une base ne comportant pas de fonction de polarisation. Citons, par exemple les travaux de Cade et al [31], sur la molécule N₂ ; ces auteurs en utilisant des bases de fonctions STO de différentes tailles, ont montré que 96% de l'abaissement de l'énergie est du à l'addition de fonctions de polarisation.

L'introduction de fonction de polarisation dans la base est nécessaire pour la détermination de la géométrie de molécules particulières comme la structure non plane de H₂O₂ [32], la structure pyramidale de H₃⁺ [33] et de nombreuses autres grandeurs telles les propriétés électroniques (moment dipolaire, polarisabilité...).

Les exposants des fonctions de polarisation ne peuvent être obtenus à partir des calculs atomiques à l'état fondamental, car les fonctions de polarisation correspondent à des orbitales inoccupées dans l'atome ; donc le plus souvent, des exposants optimisés ont été déterminés au moyen de calculs effectués sur des molécules diatomiques ou des petites molécules.

b- Fonctions diffuses:

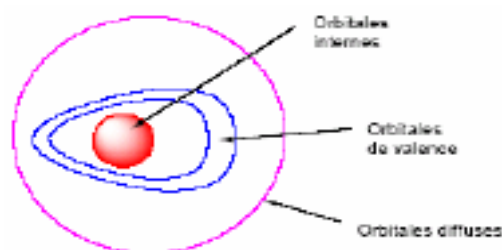


Figure 4: Représentation d'une fonction diffuse.

Il s'agit de fonctions présentant une valeur plus élevée pour le nombre quantique n par rapport aux orbitales atomiques de valence, elles sont symbolisées par des '+' dans le nom de la base. Ces fonctions sont généralement non contractées et dotées d'un faible exposant qui leur permet de recouvrir l'espace diffus, comme le montre la figure 4 [34].

Habituellement les fonctions diffuses sont de type s et p , même si l'on peut trouver des fonctions de polarisations diffuses. Un (+) 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.

Ainsi l'écriture 6-31++G indique une base 6-31G à laquelle on a ajouté des fonctions diffuses sur les atomes lourds et sur les hydrogènes.

Les fonctions diffuses augmentent la taille du nuage électronique, elles sont nécessaires afin de donner une description correcte des anions et des liaisons faibles (interaction de Van Der Waals par exemple), et sont fréquemment utilisées pour les calculs des propriétés telles que les moments dipolaires ou la polarisabilité. Leur rôle déterminant dans la description de certaines propriétés n'est plus à démontrer

De nombreux travaux ont montré le caractère indispensable de ces fonctions diffuses dans la base. Dès lors que le calcul est relatif à des espèces chargées négativement (anions) [35], ou à des molécules comportant des liaisons fortement polaires telles que LiH, LiF et NaH [36]; Ainsi, Clark et al [37], à l'aide d'une base STO-3-21G + obtiennent, pour une série d'ions moléculaire négatifs impliquant des atomes des deux premières périodes des géométries et des énergies de protonation en bon accord avec l'expérience (erreur de moins de 5 Kcal/mol). La détermination de grandeurs spectroscopiques, l'étude d'états de valence excites nécessitent également l'introduction de fonction diffuses dans la base.

6- Les pseudopotentiels de cœur [15]

Les électrons d'un même atome ne jouent pas le même rôle. Les électrons des couches internes appelés électrons de cœur sont proches du noyau et sont légèrement affectés par l'environnement moléculaire. Cependant les électrons de valence participent à la formation des liaisons chimiques et sont donc plus actifs. Le formalisme de pseudopotentiels de cœur est basé sur l'approximation du cœur gelé. En d'autres mots, le noyau et les électrons des couches internes des atomes restent inchangés lors de la formation des liaisons chimiques, tout en remplaçant les effets des électrons de

cœur par un potentiel fictif appelé pseudo potentiel. Dans ce cas, chaque orbitale de valence (ϕ_i) est remplacée par une pseudo-orbitale (ϕ_i^p) sans nœud qui doit être aussi proche que possible de l'orbitale ϕ_i dans la région de valence. Les pseudopotentiels sont locaux et dépendent du nombre quantique l , leur but est de réduire le nombre d'électrons à traiter dans les calculs de façon à étendre les calculs ab initio de précision aux molécules contenant des atomes lourds.

IV- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction $F[f]$ à toute fonction f . en d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [38, 39] qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique $\rho(r)$.

La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des N électrons dans le volume élémentaire dr et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégré sur les coordonnées des $N-1$ électrons, donnée par l'équation (40):

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad (40)$$

Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn [40].

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)

« La densité électronique $\rho(r)$ détermine le potentiel extérieur $V_{\text{ext}}(r)$ »

Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques de n'importe quel système.

« Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système »

Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur $v(r)$ est celle qui minimise cette énergie.

3- Les équations de Kohn-Sham (KS)

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel. Dans ces conditions, Kohn et Sham (1965) [41] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit:

$$F_{KS}[p(r)] = T_s[p(r)] + J[p(r)] + E_{XC}[p(r)] \quad (41)$$

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

$$E[p(r)] = T_s[p(r)] + J[p(r)] + \int v(r)p(r)dr + E_{XC}[p(r)] \quad (42)$$

$$E_{XC}[p(r)] = [T[p(r)] - T_s[p(r)] + [V_{ee}[p(r)]] - J[p(r)]] \quad (43)$$

Cette équation contient en particulier la différence en énergie cinétique des systèmes en interaction et sans interaction.

La dérivée de la fonctionnelle de l'énergie d'échange et de corrélation $E_{XC}[p(r)]$ donne le potentiel d'échange et de corrélation $v_{XC}(r)$.

$$v_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[p(r)]}{\delta p(r)} \quad (44)$$

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

$$\hat{h}_{eff}^{KS} \Psi_i = \left[-\frac{1}{2} \Delta + v_{eff}(r) \right] \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i, \quad i=1.....N \quad (45)$$

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

$$\hat{h}_{eff}^{KS} = -\frac{1}{2} \Delta + v_{eff}(r) \quad (46)$$

$v_{eff}(r)$ est l'opérateur potentiel local donné par:

$$v_{eff}(r) = v(r) + \frac{\delta J[p(r)]}{\delta p(r)} + \frac{\delta E_{xc}[p(r)]}{\delta p(r)} \quad (47)$$

La résolution de ces équations se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) et aboutit à l'énergie électronique totale du système. Bien que les équations de Kohn-Sham (45) soient semblables aux équations de Hartree-Fock (13), elles sont en réalité sans véritable point commun. En effet la description mathématique de la corrélation électronique n'est pas la même pour ces deux méthodes. Dans les méthodes ab initio il faut passer à des méthodes post-HF pour inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation, alors que dans la méthode DFT la corrélation est incluse dans l'énergie obtenue. Au plan pratique, la prise en compte de la corrélation électronique dans la DFT ne conduit pas à une augmentation considérable du temps de calcul comme c'est le cas dans les théories de type post Hartree-Fock [42], Cependant, l'unique difficulté pour le calcul de E_0 et p selon le schéma de Kohn-Shan est l'absence d'une expression analytique de $E_{xc}[p(r)]$.

4- Approximation de la fonctionnelle d'échange - corrélation E_{xc}

a- Approche locale

L'approche la plus simple de $\xi_{xc}[p(r)]$ est celle dite « LDA » (Local Density Approximation) proposée par Kohn et Sham en 1965, basée sur le comportement d'un gaz d'électrons homogènes, et qui considère que si la densité électronique p varie lentement avec la position r (distribution sphérique des charges), La fonctionnelle d'échange-corrélation E^{xc} sera donnée par :

$$E_{xc}^{LDA}[p(r)] = \int p(r) \xi_{xc}[p(r)] dr \quad (48)$$

Où l'intégration se porte sur les coordonnées d'espace et $\xi_{xc}[p(r)]$ est l'énergie d'échange et de corrélation par électron dans un gaz homogène de densité électronique p . Un gaz homogène d'électrons est un système hypothétique neutre, constitué d'un nombre infini d'électrons en mouvement dans l'espace où les charges positives sont continûment et uniformément distribuées.

Dans l'approximation LDA, l'énergie d'échange-corrélation peut se scinder en la somme de l'énergie d'échange E_x et l'énergie de corrélation E_c comme suit:

$$E_{xc}[p(r)] = \xi_x[p(r)] + \xi_c[p(r)] \quad (49)$$

Où l'énergie d'échange corrélation par électron est donnée par [43] :

$$\xi_x = \frac{0.4582}{r_e} \quad (50)$$

Où r_e est le rayon de la sphère représentant le volume d'un électron, donné par :

$$\frac{4}{3}\lambda r_e^3 = \frac{1}{\phi} \quad (51)$$

Il n'existe pas de forme analytique exacte pour la partie de corrélation $\xi_c[p(r)]$ dont la détermination de cette grandeur proposée se fait au moyen d'une forme approchée.

Les fonctionnelles les plus utilisées ont été dérivées par Vosko, Wilk, Nusair (VWN) (1980) [44] ; Perdew et Wang (1991) (PW91) [45] à partir des calculs Monté-Carlo de Ceperley et Aider [46] sur un gaz uniforme d'électrons.

Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin α et une contribution des électrons de spin β .

$$E_{xc}^{LDA}[p_\alpha(r), p_\beta(r)] = \int |p_\alpha(r), p_\beta(r)| \xi_{xc} |p_\alpha(r), p_\beta(r)| dr \quad (52)$$

Comme dans l'approximation de la densité locale, l'énergie d'échange- corrélation est formée de deux contributions, l'une définit le terme d'échange et l'autre de corrélation:

$$E_{xc}^{LSD}[p^\alpha(r), p^\beta(r)] = E_x^{LSD}[p^\alpha(r), p^\beta(r)] + E_c^{LSD}[p^\alpha(r), p^\beta(r)] \quad (53)$$

L'énergie d'échange prend la forme suivante:

$$E_x^{LSD} = -2^{1/3} C_x \int \left([p^\alpha(r)]^{4/3} + [p^\beta(r)]^{4/3} \right) dr \quad (54)$$

$$\text{Avec: } C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\lambda} \right)^{1/3}$$

b- Approches non locales

Quand la variation de la densité électronique devient non négligeable, l'approximation de la densité non locale (NLD) est utilisée. Dans ce cas, l'énergie d'échange et de corrélation est développée suivant une série qui fait apparaître des corrections dépendant des gradients successifs de la densité [47].

L'approximation du gradient généralisé (GGA) (Generalized Gradient Approximation), inclue les fonctionnelles d'échange GGA et les fonctionnelles de corrélation GGA qui sont les plus utilisées pour corriger l'énergie d'échange et celle de corrélation trouvée dans LDA.

Ces fonctionnelles s'écrivent sous la forme:

$$E_{xc} [p(r)] = \int A_{xc} [p(r)]^{\frac{4}{3}} dr + \int B_{xc} [p(r)] \left(\left[\nabla p(r) \right]^2 / [p(r)]^{\frac{4}{3}} \right) dr + \dots \quad (55)$$

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

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (56)$$

Les fonctionnelles GGA d'échange et de corrélation les plus utilisées sont:

Les fonctionnelles d'échange GGA

Beaucoup de chercheurs tels que Tong et Sham (1966), Jones et Gunnarsson (1985), Wang et Overhauser (1986) [48] ont montré que les erreurs obtenues par l'approximation LDA sont dues à l'énergie d'échange.

Les fonctionnelles d'échange les plus utilisées sont celles de Perdew et Wang (PW86) [49], Becke (B88) [50], Perdew et Wang (PW91) [45]. Perdew et Wang (1986) [49] ont exprimé cette énergie par la formule suivante:

$$E_x^{GGA} [p(r)] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int dr p \frac{4}{3} F^{PW86}(S) \quad (57)$$

$$S = \frac{|\nabla p(r)|}{(2K_F p)} \quad (58)$$

$$K_F = (3\tau 2p)^{\frac{1}{3}} \quad (59)$$

F^{PW86} est la fonctionnelle de Perdew et Wang.

$$F^{PW86}(S) = \left(1 + 1.296S^2 + 14S^4 + 0.2S^6\right)^{\frac{1}{15}} \quad (60)$$

Becke (1988) [50] a développé une autre fonctionnelle d'échange donnée par:

$$E_X^{GGA} = E_X^{LDA} - \sum_{\sigma} F^B(S\sigma) p_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad (61)$$

$$s_{\sigma}(r) = \frac{|\nabla p_{\sigma}(r)|}{p\sigma^{4/3}(r)} \quad (62)$$

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

$$F^{B88} = \frac{bS_{\sigma}^2}{1 + 6b S\sigma \sinh^{-1} S_{\sigma}} \quad (63)$$

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

En se basant sur la fonctionnelle de Becke, Perdew et Wang ont donné une nouvelle fonctionnelle d'échange PW91 [45] (Perdew (1991) et Burke, Perdew et Wang (1998):

$$E_X^{GGA} = E_X^{LDA} \left[\frac{1 + aS \sinh^{-1}(bS) + S^2(c + d_e^{-100} s^2)}{1 + aS \sinh^{-1}(bS) + eS^5} \right] \quad (64)$$

Où les paramètres utilisés ont pour valeurs en u.a: $a = 0.19645$, $b = 7.7956$, $c = 0.2743$, $d = 0.1508$ et $e = 0.004$. S est donné par la relation (42).

Les fonctionnelles de corrélation GGA

La fonctionnelle de corrélation E_c^{LYP} la plus utilisée est celle proposée par Lee, Yang et Parr [51]. Celle-ci n'est pas basée sur le modèle de gaz d'électrons uniforme et elle est dérivée d'une

expression d'énergie de corrélation pour l'atome d'hélium donnée par Colle et Salvetti, elle a pour expression :

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

Avec:

$$\omega = \frac{\exp(-cp - 1/3)}{1+dp - 1/3} p^{-11/3} \quad (66)$$

$$\delta = Cp^{-1/3} + \frac{dp^{-1/3}}{1+dp^{-1/3}} \quad (67)$$

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

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.

En se basant sur les fonctionnelles de Vosko, Wilk et Nusair (VWN), Perdew et Wang [45] ont proposé une autre fonctionnelle de corrélation PW91 exprimée par:

$$E_c^{PW91} = \int p \left[\varepsilon_c(r_s) + H_1(t, r_s) + H_0(t, r_s) \right] \quad (69)$$

Avec $\varepsilon_c(r_s)$ qui représente la densité d'énergie de corrélation déduite à partir des fonctionnelles VWN.

Et :

$$\frac{4}{3} \pi r_s^3 = \frac{1}{p} \quad (70)$$

$$H_0 = g^3 \frac{\beta^2}{2\alpha} \ln \left[1 + \frac{2\alpha}{\beta} \times \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2 t^4} \right] \quad (71)$$

$$H_1 = v g^3 t^2 \left[C_c(r_s) - C_c(0) - 3C_x / 7 \right] \exp \left[-100 g^4 \frac{k_2^2}{k_F^2} t^2 \right] \quad (72)$$

$$t = \frac{|\nabla p|}{2gpk_s} \quad (73)$$

$$g = \frac{\left[(1+\xi)^{\frac{2}{3}} + (1-\xi)^{\frac{2}{3}} \right]}{2} \quad (74)$$

$$K_s = \left(\frac{4k_F}{\pi} \right)^{\frac{2}{3}} \quad (75)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} x \frac{1}{\exp(-2\alpha\epsilon c(r_s)/g3\beta2-1)} \quad (76)$$

Avec : $\alpha = 0.09$, $\beta = vC_c(0)$, $v = (16/\pi)(3\pi2)^{\frac{1}{3}}$, $C_c(0) = 0.004235$ et $C_x(0) = -0.001667$

c- Approche hybride

Le formalisme de Kohn et Shan suppose le système d'électrons non interagissant alors que le système réel physique d'électrons est complètement interagissant. Becke (1993) a hybridé sa fonctionnelle d'échange (B88) [50] et celle de corrélation de Perdew et Wang (PW91) [45], dans sa version B3 [52], 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:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} E_{xc}^{\lambda=0} + \frac{1}{2} E_{xc}^{\lambda=1} \quad (77)$$

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:

$$E_{xc}^{B3} = E_{xc}^{LSD} + a(E_{xc}^{\lambda=0} - E_x^{LSD}) + bE_x^B + cE_c^{PW91} \quad (78)$$

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

En remplaçant dans l'expression E_{XC} la fonctionnelle de corrélation PW91 [45] par la fonctionnelle de Lee, Yang et Parr (LYP) [53], Stephens et collaborateurs (1994) ont abouti à une autre fonctionnelle qui est très utilisée: c'est la fonctionnelle hybride B3LYP.

Elle est donnée par:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_{XC}^{LSD} + aE_{XC}^{\lambda=0} - bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1+c)E_C^{LSD} \quad (79)$$

a, b, c : sont les mêmes paramètres de la fonctionnelle de Becke (B3).

V- Méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques [55]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [56].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.
- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.
- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [57], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes (p r et p s de façon que:

$$\Phi_r(i)\Phi_s(i)d\pi_1 = \Phi_r(i)\Phi_s(i)d\pi_1\delta_{rs} \quad (80)$$

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

- L'application du RDN donne trois niveaux d'approximation:
- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [58].

- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [59].
- L'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [60], qui consiste à négliger toutes les intégrales dans lesquelles intervient le recouvrement différentiel de deux orbitales atomiques appartenant à deux atomes différents.

Nous donnons dans ce qui suit quelques éléments qui caractérisent les méthodes de type NDDO. La première méthode basée sur le formalisme NDDO pour les éléments C, H, O et N fut la méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) développée par Dewar et Thiel [61]. Elle a été ensuite étendue aux autres atomes [62]. Ces auteurs ont utilisé des paramètres basés sur l'expérience dans l'évaluation des termes intervenant dans la matrice de Fock et dans l'expression de l'énergie de répulsion entre les cœurs. Cette dernière est donnée par la relation suivante :

$$f_{AB}^{MNDO} = Z_A Z_B (S_A S_A / S_B S_B) (e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (81)$$

α_A et α_B Sont des paramètres spécifiques à chaque atome A et B. R_{AB} désigne la distance interatomique AB [15].

Dans la méthode MNDO, il y a six paramètres à optimiser pour chaque type d'atomes :

Les intégrales à un centre U_{ss} et U_{pp} , l'exposant de la fonction de Slater ζ

(MNDO considère $\zeta_s = \zeta_p$ pour les orbitales de valences), β_s et β_p et α .

La méthode MNDO est très utilisée initialement dans les calculs quanto chimiques. Cependant comme cette méthode décrit mal la liaison hydrogène et surestime les énergies d'activation [63], se qui a conduit Dewar à modifier l'expression de l'énergie de répulsion de cœur et a développé d'autres méthodes.

En 1985, Dewar et ses collaborateurs ont publié une amélioration de la méthode MNDO en développant la méthode AMI (Austin Method 1) [64]. AMI a été paramétrée pour les éléments : H, B, Al, C, Si, Ge, Sn, N, P, O, S, F, Cl, Br, I, Zn et Hg. La seule différence entre les deux méthodes MNDO et AMI réside dans les

exposants des orbitales de valences ζ_s et ζ_p , qui dans le même atome peuvent être différents. L'expression de l'énergie entre les cœurs, dans AMI est donnée par :

$$f_{AB}^{AMI} = f_{AB}^{MNDO} + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB} / A^o} \left[\sum_k a_{kA} \exp[-b_{kA}(R_{AB} - c_{kA})^2] + \sum_k a_{kB} \exp[-b_{kB}(R_{AB} - c_{kB})^2] \right] \quad (82)$$

Dans cette équation chaque somme contient deux, trois, ou quatre termes de gaussiennes qui dépendent de l'atome mis en jeu.

La méthode AMI est l'une des méthodes les plus précises, elle est très utilisée dans l'étude des composés organiques comportant des éléments de la première et deuxième ligne du tableau périodique, mais pas pour les métaux de transition [65]. Cette méthode donne des résultats plus précis que MNDO dans l'étude des composés azotés ou oxygénés [65].

En 1989, Stewart proposa la paramétrisation PM3 (Parametric Method 3) [66], basée sur le même formalisme que AM1, et diffère de cette dernière par les valeurs des paramètres. La méthode PM3 donne des résultats meilleurs que AM1 dans l'étude de la réactivité [67].

En méthode PM3, les paramètres sont optimisés en utilisant une procédure d'optimisation automatique. Dans la méthode PM3 la fonction donnant la répulsion entre les cœurs contient uniquement deux termes de gaussiennes par atome.

La performance des modèles NDDO

b- Enthalpie de formation

Dans les méthodes de type Dewar, l'enthalpie de formation [56] est donnée par la relation semi empirique suivante :

$$\Delta H_{f,296}^o(\text{molécule}) = \left[E_{el}^T(\text{molécule}) - \sum_{i=1}^N E(\text{atome}_i) \right] + \sum_{i=1}^N \Delta H_{f,298}^o(\text{atome}_i) \quad (83)$$

$E_{el}^T(\text{molécule})$ est l'énergie totale de la molécule.

Où $\left[\sum_{i=1}^N E(\text{atome}_i) \right]$: Energies électroniques calculées des différents atomes.

$\sum_{i=1}^N \Delta H_{f,298}^o(\text{atome}_i)$: Enthalpies de formation expérimentales des atomes.

c- Géométries [56]

En 1993, Dewar, Jie et Yu ont testé la performance des méthodes AMI et PM3 sur 344 longueurs de liaisons et 146 angles de valences des molécules organiques composés des éléments H, C, N, O, F, Cl, Br et I. Les erreurs moyennes trouvées dans les calculs sont respectivement 0.027 Å, 0.022 Å pour les longueurs de liaisons et 2.3° et 2.8° respectivement pour les angles de valences.

Dans la paramétrisation de la méthode PM3, Stewart en 1991 a testé la performance des modèles NDDO pour une série de molécules comprenant les éléments Al, Si, P et S. Pour 460 longueurs de liaisons, les erreurs moyennes sont de 0.054 Å, 0.050 Å et 0.036 Å, pour MNDO, AMI et PM3 respectivement. Pour 196 angles de valences, les erreurs sont de 3.3° et 3.9° respectivement. En se basant sur ces résultats, nous pouvons conclure que la prédiction des géométries des molécules contenant des éléments de la deuxième période, se fait avec moins de précision que celle des molécules organiques. De plus les méthodes MNDO et AMI donnent des résultats moins précis que ceux donnés par la méthode PM3.

Les méthodes semi empiriques sont très utilisées dans la recherche en chimie. Plusieurs travaux utilisant les méthodes semi empiriques dans la résolution des problèmes chimiques, ont été publiés. La figure 6, montre les applications de ces méthodes de 1966 à 2003 [68].

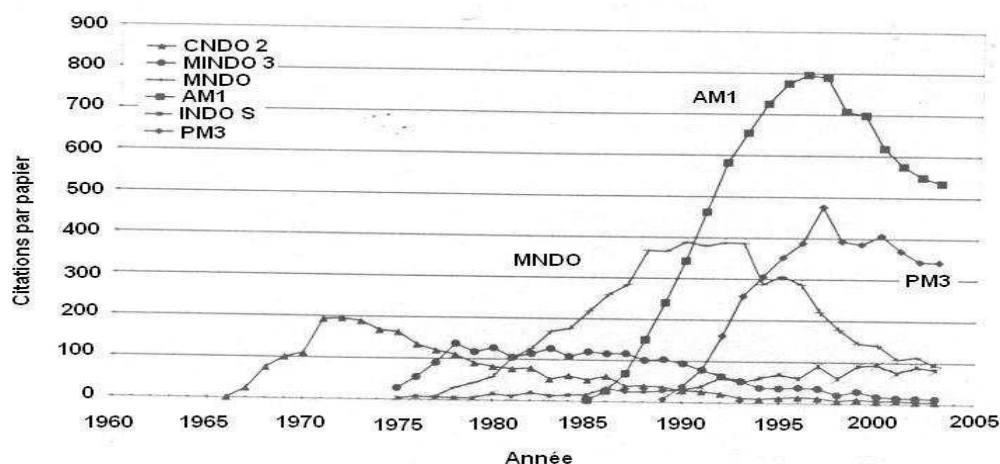


Figure 5 : citations des méthodes semi empiriques par année [68].

De cette figure, nous constatons que les méthodes AM1 et PM3 sont les plus utilisées actuellement dans les calculs computationnels.

Conclusion

Les développements théoriques ont permis de faire de la mécanique quantique appliquée à la chimie un outil indispensable associé à la chimie expérimentale. Nous nous avons eu ainsi moyen, dans ce chapitre, de constater qu'au cours des années de développement de la chimie quantique deux voies se sont dégagées ; l'une aborde les problèmes en décrivant les systèmes par une fonction d'onde, l'autre le fait par le biais de sa densité électronique. En résumé, toutes ces méthodes demandent des temps de calculs très variables et leur choix dépendra du niveau de précision souhaité, ainsi que la taille du système. Le marché des ordinateurs a fait d'énormes progrès ces dernières années, mais certains calculs sont, à l'heure actuelle encore, prohibitifs pour des systèmes contenant un très grand nombre d'atomes comme les protéines par exemple.

Bibliographie

- [1]- F. Archambault, Développement d'un champ de force QM/MM polarisable, Laboratoire de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire, Chimie Informatique et Théorique, Université Henri Poincaré, Nancy ,2010,203.
- [1']- E. Schrödinger, Ann. Physik, 79, 1926, 361.
- [2]- M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84, 1927, 457.
- [3]- D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24, 1928, 89.
- [4]- V. Fock, Z. Physik, 61, 1930, 126.
- [5]- J. C. Slater, Phys. Rev., 35, 1930, 509; ibid, 34, 1959, 1293.
- [6]- C. C. J. Roothaan : Rev. Mod. Phys., 23, 1951, 69.
- [7]- L. C. Allen, A. M. Karro, Rev. Mod. Phys., 32, 1960, 275.
- [8]- A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms , New Haven, Conn , Yale-University Press, 1970.
- [9]- E. J. Baerends, O. V.Gritsenko. J. Chem. Phys., A101, 1997, 5384.
- [10]- M. A. Buisje. These, Université Libre d'Amsterdam, 1991.
- [11]- I. Shavitt, Methods of electronic structure theory, H. F. Shaefer, Ed., Plenum press, New York, 1977.
- [12]- C. Möller and M. S. Plesset, Phys. Rev., 46, 1934, 618.
- [13]- J. C. Slater, Phys. Rev. 35, 1930, 210; ibid, 36, 1930, 57.
- [14]- V. Minkine, B. Simkine, R. Miniaev, Théorie de la Structure Moléculaire, Ed. Mir, Moscou, 1982.
- [15]- I. N. Levine, Quantum Chemistry, Prentice Hall, Inc., New Jersey, 2000.
- [16]- S.F. Boys, Proc. Roy. Soc., A200, 1950, 542.
- [17]- Andrew. R. Leach, Molecular Modelling, Addison Wesley Longman Limited,

England., 1996.

[18]- A. Szabo et N. Ostland, Modern Quantum Chemistry; introduction to advanced electronic structure Theory, Mac Graw-Hill, Inc, New York, 1989.

[19]- J. L. Whitten, J. Chem. Phys., 44, 1966, 359.

[20]- H. Taketa, S. Huzinaga, K. O-Ohata, J. Phys. Soc. Japan, 21, 1966, 2331.

[21]- E. Clementi, D. R. Davis, J. Comput., Phys., 2, 1967, 223.

[22]- W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople, J. Chem. Phys., 51, 1969, 2657.

[23]- R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, J. Chem. Phys., 52, 1970, 5001.

[24]- S. Huzinaga, J. Chem. Phys., 42, 1965, 1293; b) T. H. Dunning, J. Chem. Phys., 53, 1970, 2823.

[25]- D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, Chimie Physique Approche Moléculaire, Dunod , Paris, 2000.

[26]- D. E. Woon and T. H. Dunning Jr, J. Chem. Phys., 98, 1993, 1358.

[27]- A. Wilson, T. Van Mourik and T. H. Dunning Jr, J. Mol. Struct .(Theochem), 388, 1997, 339.

[28]- A. S. Ichimura, NSF Computational Nanotechnology and Molecular Engineering Pan-American Advanced Studies Institutes (PASI) Workshop January, 5/16, 2004.

[29]- P. C. Hariharan and J. A. Pople, Theor. Chem. Acta, 28, 1973, 213.

[30]- E. Clementi, H. Popkie, J. Chem. Phys., 57, 1972, 1077.

[31]- P. E. Cade, K. D. Sales, A. C. Wahl, J. Chem. Phys., 44, 1966, 12973.

[32]- J. Almolf, P. R. Taylor , J. Chem , Phys., 86, 1987, 4070.

[33]- H. Lischka, V. Dyczmons, Chem, Phys, Lett., 23, 1973, 167.

- [34]- P. Chaquin, Manuel de Chimie Théorique, Collections Université, Ellips, Paris, 2000.
- [35]- R. Ahlrichs, P.R.Taylor, J. Chim. Phys., 78, 1981,315.
- [36]- B. Roos, A. J. Sedlej, Chem. Phys., 94, 1985, 43.
- [37]- T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. Von R. Schleyer, J. Comput, Chem., 4, 1983, 293.
- [38]- a) L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc., 23,1927, 452. b) Fermi, E. Rend. Accad., 1927, 6, 602.
- [39]- a) E. Z. Fermi, Phys., 48, 1928, 73; b) E. Z. Fermi, Rend. Accad.,7, 1928, 342.
- [40]- P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev., 136, 1964, 864.
- [41]- W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A, 140, 1965, 1133.
- [42]- W. Kutzelnigg, W. Klopper, J. Chem. Phys.,94, 1985, 1991.
- [43]- P. A. M. Dirac, Proc. Camb. Phil. Soc., 26, 1930, 376.
- [44]- S. J. Vosko, L. Wilk et M. Nusair, Can. J. Phys., 58, 1980, 1200.
- [45]- J. P. Perdew and Y. Wang, Phys. Rev., 45, 1992, 13244.
- [46]- D. M. Ceperly et B. J. Alder, Phys. Rev. Lett., 45, 1980, 566.
- [47]- W. Koch, M. C. Holthausen, A Chemist's Guide to Density Functional Theory, Wiley-VCH, New York., 2001.
- [48]- R. G. Parr and W. Yang, Density Functional Theory of atoms and molecules, Oxford University Press, New York, 1989.
- [49]- J. P. Perdew and Y. Wang, Phys. Rev. B, 33, 1986, 8800.
- [50]- A. D. Becke, Phys. Rev. B., 38, 1988, 3098.

- [51]- C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B, 37, 1988, 785.
- [52]- A. D. Becke, J. Chem. Phys., 98, 1992, 1372.
- [53]- C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B, 37, 1988, 785.
- [54]- D. Kao, F. Ren, J. Wang, W. Wang, J. Mol. Struct. (Theochem), 805, 2007, 53-60.
- [55]- J. L. Rivail, Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes, Inter Editions, Paris, 1999.
- [56]- C. J. Cramer, Essential of Computational Chemistry Theories and models, John Wiley & Sons, England, 2004.
- [57]- R. G. Parr, J. Chem. Phys., 20, 1952, 239.
- [58]- J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 1965, S136.
- [59]- J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, J. Chem. Phys., 47, 1967, 2026.
- [60]- M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, 1977, 4899.
- [61]- M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, 1977, 4907.
- [62]- M.J.S. Dewar, H.S. Rzepa, J. Am. Chem. Soc., 100, 1978, 777.
- [63]- J. J. P. Stewart, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd ed, Rev. Comp. Chem, VCH Publishers, New York, 45, 1990.
- [64]- M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy et J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 107, 1985, 3902-3909.
- [65]- S. Zeroual, Thèse de Magister, Université El-Hadj Lakhdar, Batna, 2006.
- [66]- J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem., 10, 1989, 209; *ibid*, 10, 1989, 221-264.
- [67]- K. B. Lipkowitz et D.B. Boyd, Rev. Comp. Chem., VCH Publishers, New York, 1990.

[68]- C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Theory and Applications of Computational Chemistry The First Forty Years, Elsevier, U.S.A., 2005.

Chapitre II

Etude

structurale du

Trimethoprine

Introduction

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux différentes structures que peut présenter la molécule du trimethoprime et à tous les paramètres énergétiques et géométriques à l'état gazeux de toutes les structures stables.

Dans une première étape, nous avons procédé à l'étude des courbes d'énergies potentielles du Trimethoprime en fonction de différents angles de torsion. Dans la seconde, nous nous sommes préoccupés au transfert des protons de cette molécule.

Les calculs ont été réalisés essentiellement avec la méthode semi empirique AM1 (Austin Model 1), qui est une méthode d'analyse qualitative ou semi quantitative qui tient compte des électrons de valences. Elle est bien adaptée pour ce genre de molécules et elle permet une première investigation facile comme l'optimisation de la géométrie des molécules et la prédiction de leur stabilité.

Nous avons repris les calculs avec une méthode qui tient compte de tous les électrons et de la corrélation électronique. Cette méthode est basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle B3LYP de Becke de Lee Yang et Parr avec la base 6-31G*.

Partie A

II) Etude structurale et énergétique du Triméthoprim

Dans cette partie, nous avons procédé à plusieurs scans à différents points pour déterminer toutes les structures les plus stables du Triméthoprim, dans un premier temps nous avons effectué deux doubles rotation autour des distances (D1D3 et D2D3) avec $D1=C22C21O30C31$, $D2= C19C20O35C36$ et $D3=C18C19O25C26$ (voir figure 1) avec un pas de 10° , au niveau AM1 et DFT/B3LYP/6-31G*.

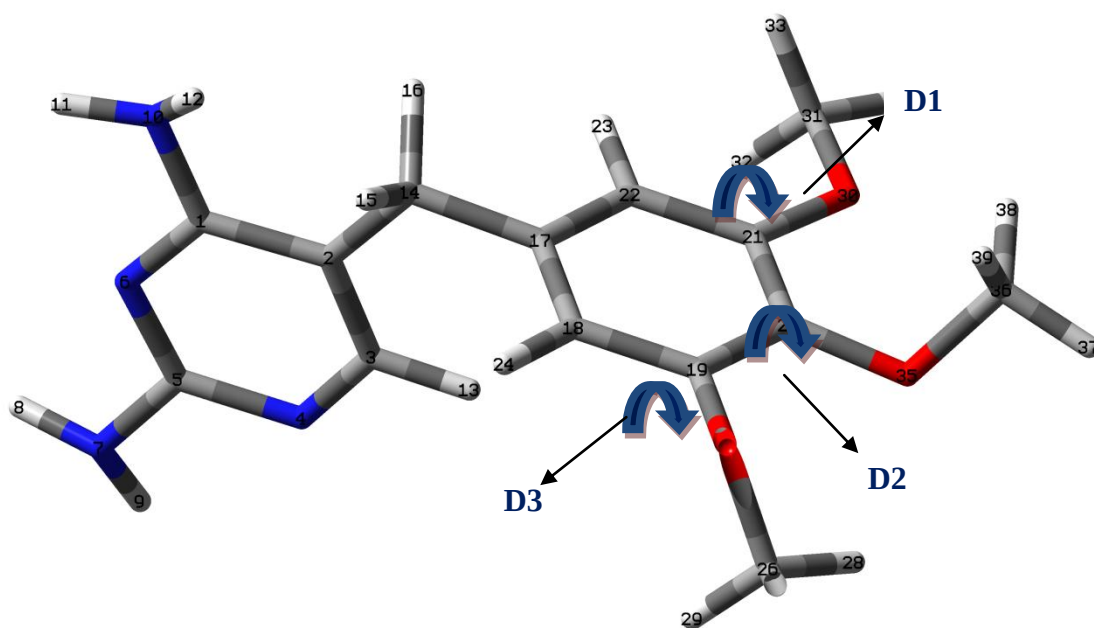


Figure 1 : Illustration des différents angles dièdres du TMP.

*TMP : TriMethoPrime.

I.1 Analyse des conformations au niveau du premier double scan (D1, D3)

Dans la courbe d'énergie potentielle en fonction des deux angles D1 et D3. Les différentes géométries optimisées sont illustrées sur la courbe iso énergétique ci-dessous (figure2). Nous avons effectué un calcul d'optimisation totale de la géométrie au moyen des deux méthodes AM1 et

DFT/B3LYP. Ce calcul a été suivi d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration pour tous les conformères correspondant aux extrema d'énergie existants.

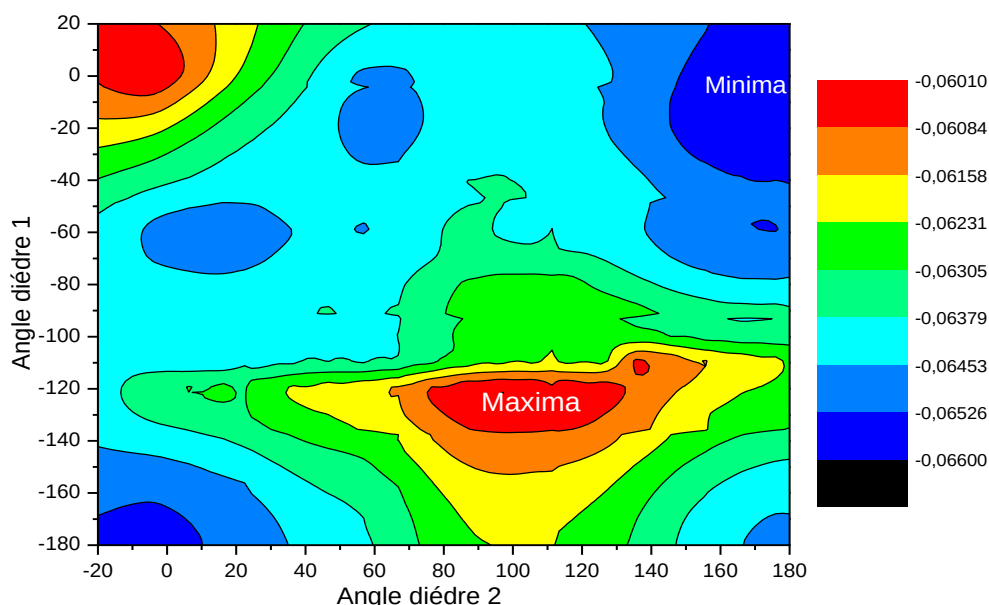
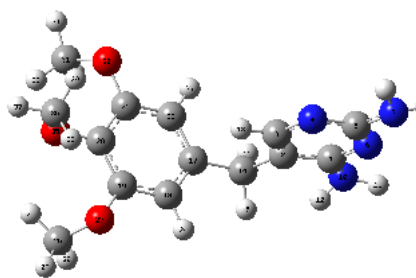


Figure 2 : Courbe d'isoénergie potentielle en fonction des angles dièdres D_1 et D_3 calculées au niveau B3LYP/6-31G*

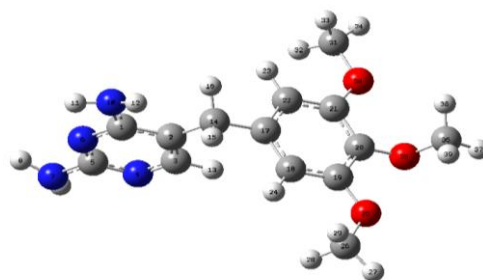
A partir de la Courbe d'isoénergie potentielle en fonction des angles dièdres D_1 et D_3 , nous remarquons que les minima correspondant aux énergies les plus basses sont en couleur bleu et que les maxima d'énergies du TMP sont en couleur rouge. Il en ressort donc que le TMP présente six conformations stables (6 minima).

Le calcul de fréquence pour toutes les structures montre que les minima présentent des fréquences réelles contrairement au maxima qui présentent une fréquence imaginaire.

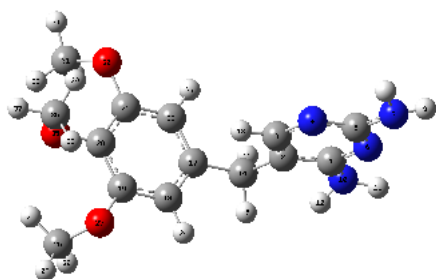
Sur la figure 3 suivante, nous représentons les différentes formes du TMP dans ses conformations les plus stables.



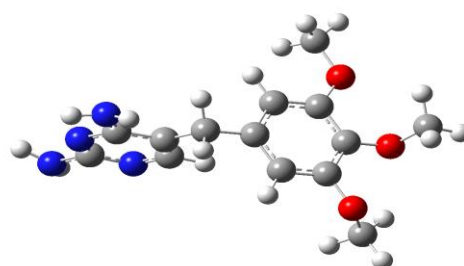
TMP1a



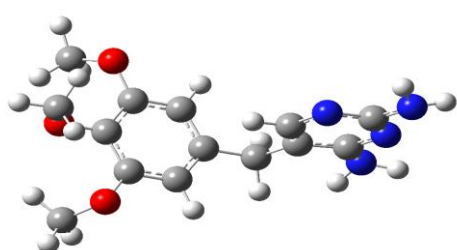
TMP2a



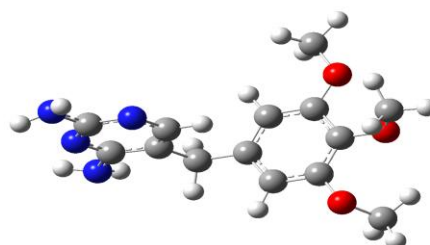
TMP3a



TMP4a



TMP5a



TMP6a

Figure 3 : Les conformations les plus stables du TMP au niveau B3LYP/6-31G*

Nous repportons sur le tableau suivant , les paramètres énergétiques et electroniques de ces differentes conformations presentées sur la figure 3.

D'après ces resultats, nous remarquons que le conformer TMP2a est le plus stable énergétiquement ($E_{HF}=-988.9832$ u.a) avec le plus grand moment dipolaire(3.5D).

Tableau 1 : Angles dièdres (en degrés), Energies_(HF) (u.a) et moment dipolaire (en Debye) des différents conformères stables.

Conformeres TMP	μ (D)	E_{HF} (u.a)	D1 (°)	D3(°)
TMP1a	2.74	-988.9803	115.12	-114.5
TMP2a	3.5	-988.9832	-2.09	2.42
TMP3a	2.46	-988.9804	114.23	-114.91
TMP4a	2.79	-988.9820	-2.32	114.56
TMP5a	2.75	-988.9822	115.15	-114.56
TMP6a	2.76	-988.9820	115.00	0.33

I-2 Analyse des conformations au niveau du deuxième double scan (D2 ,D3)

Dans le souci d'exploiter toutes les conformations existantes, nous avons effectué un double scan sur les angles cette fois ci en D2 et D3. La figure 3. donne la courbe isoénergétique à deux dimensions (figure 4).

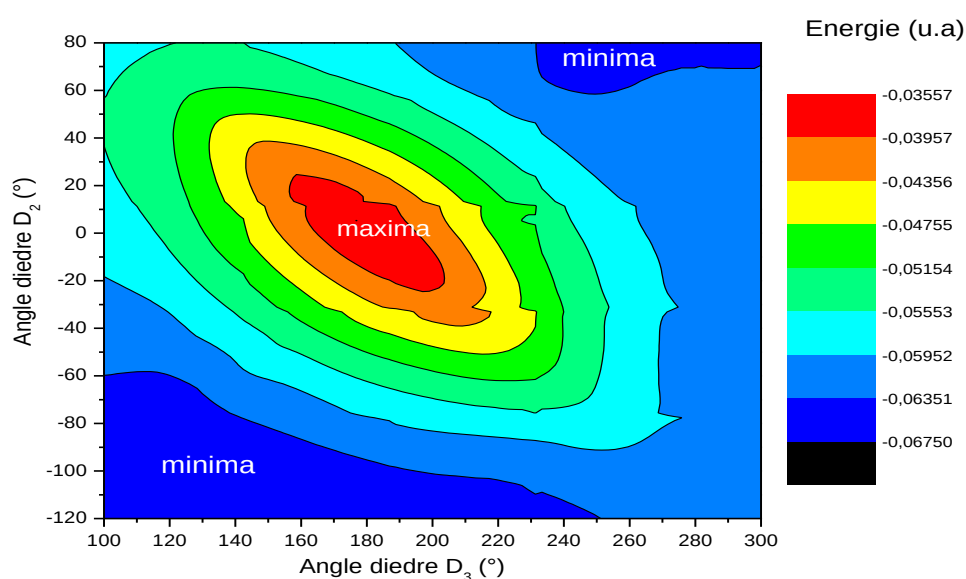
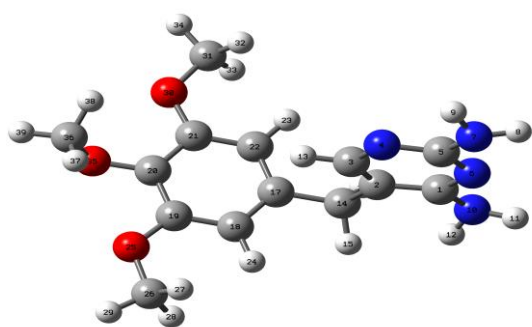
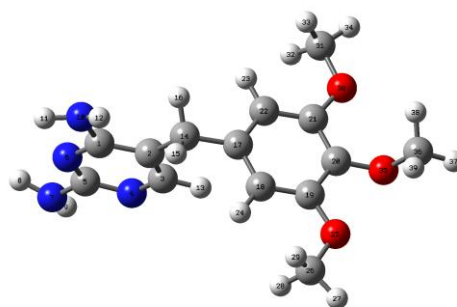


Figure 4 : Courbe d'iso énergie potentielle en fonction des angles dièdres D₂ et D₃ au niveau B3LYP/6-31G*.

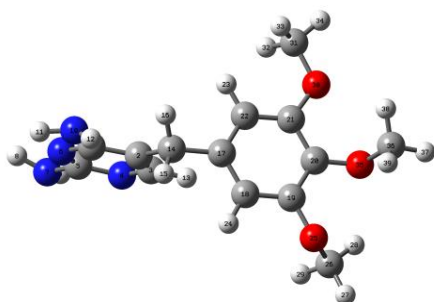
Dans ce cas le TMP, présente aussi six autres conformations stables (6 minima) illustrées sur la figure 4 en couleur bleu. Les conformations correspondantes sont représentées sur la figure 5.



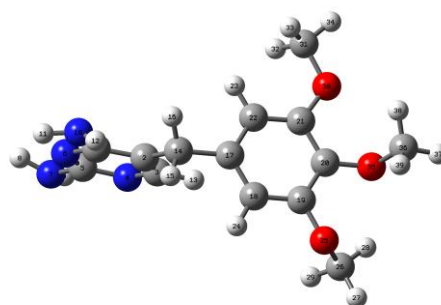
TMP1b



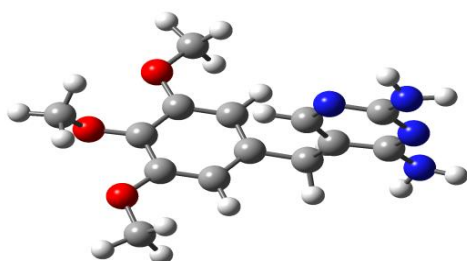
TMP2b



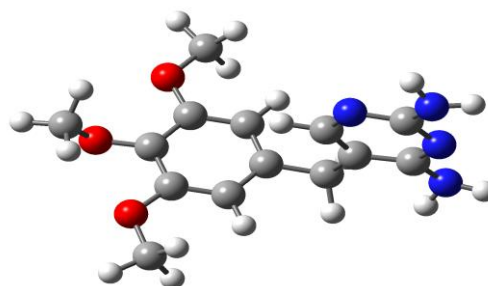
TMP3b



TMP4b



TMP5b



TMP6b

Figure 5 : Les conformations les plus stables du TMP au niveau B3LYP/6-31G*

Nous rapportons sur le tableau suivant , les paramètres énergétiques et électroniques de ces différentes conformations présentées sur la figure 5. D'après ces résultats, nous remarquons que le conformer TMP1b est le plus stable énergétiquement ($E_{\text{HF}} = -988.9833 \text{ u.a.}$) avec le moment dipolaire le plus grand moment dipolaire (2.75D).

Tableau 2 : structures géométriques, angles dièdres (en degrés), E_{HF} (en u.a) et moment dipolaire (en Debye) des différents conformères stables.

Conformères TMP	$\mu(\text{D})$	$E_{\text{HF}} (\text{u.a.})$	D1 (°)	D3(°)
TMP1b	2.75	-988.9833	90.27	-0.61
TMP2b	3.8	-988.9832	-92.29	2.94
TMP3b	2.64	-988.9823	100.12	-114.88
TMP4b	2.79	-988.9823	-99.72	114.56
TMP5b	2.50	-988.9803	111.2	-113.65
TMP6b	3.2	-988.9820	101.3	75.68

D'après les résultats obtenus sur le tableau un et deux, nous avons localisé deux structures les plus stables, TMP2a et TMP1b, leurs énergies électroniques respectives sont de $E_{\text{HF}}(\text{TMP2a}) = -988.9832 \text{ u.a.}$, $E_{\text{HF}}(\text{TMP1b}) = -988.9833 \text{ u.a.}$ Nous remarquons que ces deux énergies sont identiques, mais du point de vue structural, elles diffèrent par la position (up et down) du groupement Méthoxy ($-\text{OCH}_3$), voir figure 4 (illustré en rond rouge), en effet un des ($-\text{OCH}_3$) de ces groupements se présente dans un plan opposé à celui du TMP2a.

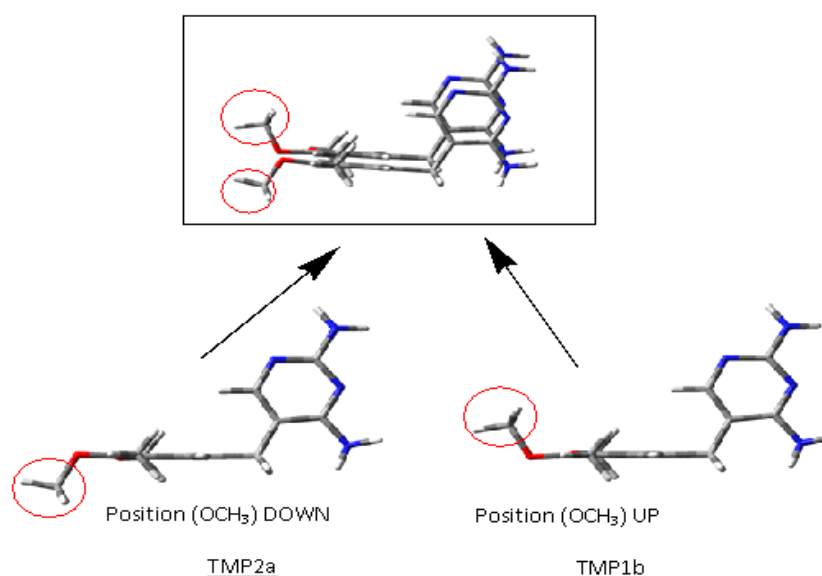


Figure 6 : Structures de TMP2a, TMP1b et leur superposition

L'optimisation de ces deux conformères au niveau B3LYP/6-31G*, nous conduit aux différents paramètres géométriques qui sont présentés sur le tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres géométriques de la TMP2a et TMP2b au niveau B3LYP/6-31G*.

	B3LYP/ 6-31G*	
	Etat Gazeux	
	TMP2a	TMP1b
Distances(A)		
C ₂₁ =O ₃₀	1.36	1.36
O ₃₀ =C ₃₁	1.41	1.41
C ₂₂ -C ₂₁	1.40	1.40
C ₃₁ -H ₃₄	1.09	1.09
Angles de valences (degrés)		
C ₂₂ C ₂₁ O ₃₀	124.59	124.60
C ₂₁ O ₃₀ C ₃₁	118.11	118.10
O ₃₀ C ₃₁ C ₃₄	105.79	105.79
C ₂₁ C ₂₀ O ₃₅	120.32	120.21
C ₂₀ O ₃₅ C ₃₆	114.45	114.39
O ₃₅ C ₃₆ C ₃₉	111.14	106.24
Angles dièdres		
C ₂₂ C ₂₁ O ₃₀ C ₃₁	-2.99	0.193
C ₂₂ C ₂₁ O ₃₀ C ₂₀	179.68	179.85
C ₂₁ O ₃₀ C ₃₁ C ₃₄	-178.22	-179.96
C ₂₁ C ₂₀ O ₃₅ C ₃₆	90.059	-92.26
C ₁₈ C ₁₉ O ₂₅ C ₂₆	2.94	-0.613
C ₁₉ C ₂₀ O ₃₅ C ₃₆	-92.29	90.27

I-3 Analyse des conformationnelle fonction de l'angle dièdre D4 (C₂ C₁₄ C₁₇ C₂₂)

Après l'étude conformationnelle précédente, nous avons jugé intéressant de connaître d'autres conformations qui dépendent de l'angle dièdre D4 représenté sur la figure 5. pour cela nous avons déterminés la courbe d'énergie potentielle correspondante au niveau B3LYP/6-31G*.

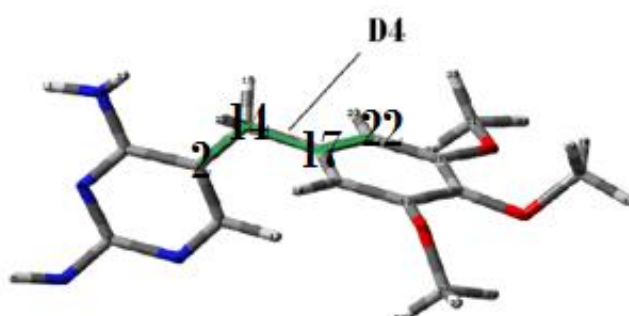


Figure 7: illustration de l'angle dièdre D4 (C₂ C₁₄ C₁₇ C₂₂) au niveau B3LYP/6-31G* du TMP.

La surface d'énergie potentielle obtenu montre que le TMP présente deux autres conformations stables (TMP1C, TMP2C), voir figure 8.

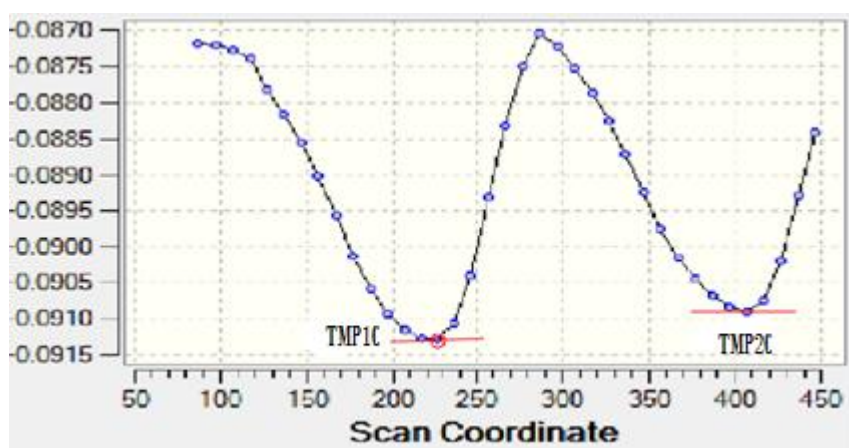


Figure 8 : Surface d'énergie potentielle (SEP) au niveau B3LYP/6-31G*

La figure 9 présente les structures des deux minima TMP1C et TMP2C et leur superposition.

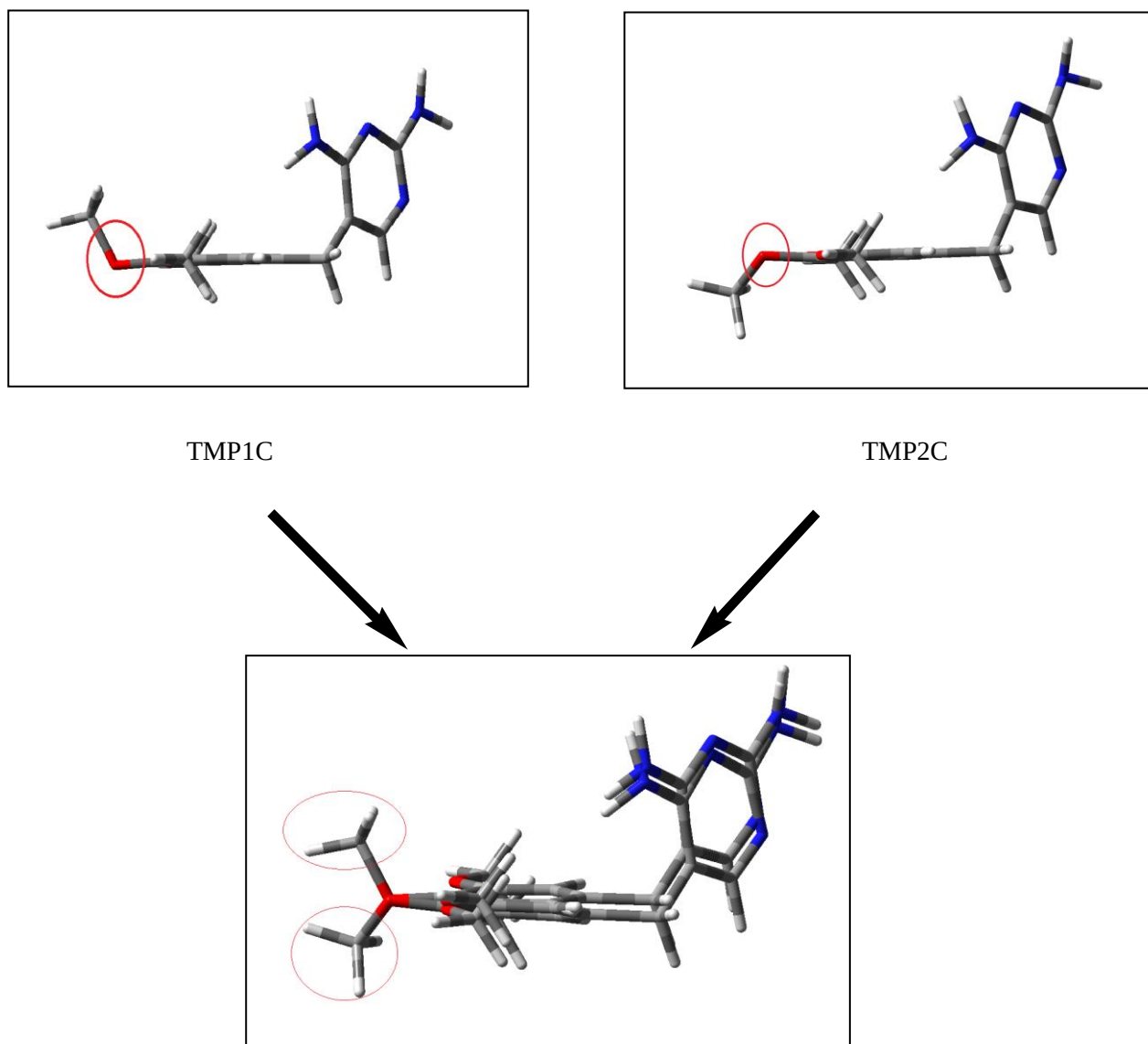


Figure 9 : Illustration des structures TMP1C(Up), TMP2C(Down) et leur superposition.

Les différents Paramètres géométriques de ces deux molécules TMP1C et TMP2C au niveau B3LYP/6-31G* sont donnés sur le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres géométriques du TMP1C et TMP2C au niveau B3LYP/6-31G*

Paramètres	TMP1C	TMP2C
<u>Distances(A°)</u>		
C ₂ -C ₁₄	1.51	1.54
C ₁₇ -C ₂₂	1.39	1.41
C ₁₇ -C ₁₄	1.52	1.55
<u>Angles de valences (degrés)</u>		
C ₂ C ₁₄ C ₁₇	115.39	113.19
C ₁₄ C ₁₇ C ₂₂	120.24	120.04
C ₂ C ₁₇ C ₂₂	97.22	131.96
C ₂ C ₁₄ C ₂₂	95.45	125.25
<u>Angles dièdres</u>		
C ₂ C ₁₄ C ₁₇ C ₂₂	49.04	-121.76
C ₁₄ C ₁₇ C ₂₂ C ₁₈	-179.10	178.99
C ₁₇ C ₁₄ C ₂ H ₁₆	-122.160	-121.60
C ₁₇ H ₁₆ C ₁₄ H ₁₅	-166.27	-117.67

Nous constatons qu'il ya une légère augmentation au niveau des distances ($\Delta D=0.01$ à 0.1) par contre au niveau des angles de valences nous remarquons que les angles de valence correspondant aux angles $A_{C_2C_{14} C_{17}}$ et $A_{C_{14}C_{17} C_{22}}$ sont pratiquement les mêmes pour les deux conformations TMP1C et TMP2C alors que pour les deux autre angles $A_{C_2C_{17} C_{22}}$ et $A_{C_2C_{14}C_{22}}$. En ce

qui concerne les angles dièdres nous constatons qu'il n'y a pas une grande différence ce qui donne une géométrie semblable entre les deux conformères.

Nous rapportons sur le tableau suivant, les paramètres énergétiques et électroniques de ces différentes conformations. D'après ces résultats, nous remarquons que le conformer TMP1C est le plus stable énergétiquement d'une valeur de $E_{HF} = -988.987842$ u.a avec un plus grand moment dipolaire (1.55D) et avec toutes les fréquences réelles, ce qui prouve qu'il correspond bien à un minimum d'énergie.

Tableau 5 : Paramètres énergétiques des deux minimas

Conformerais	$E_{HF}(\text{u.a})$	Fréquences (cm^{-1})	$\mu_{\text{dip}}(\text{Debye})$
TMP1C	-988.987842	19.56	1.55
TMP2C	-988.987679	18.44	1.34

Il en ressort de ces résultats que les deux structures diffèrent par position des groupements Méthoxy ($-\text{OCH}_3$). En effet un des ($-\text{OCH}_3$) celui du centre, se présente dans un plan opposé à celui du TMP2C (Figure 7).

Dans cette partie, nous présentons un résumé sur les énergies des différents conformères étudiés.

Tableau 6: Calcul des énergies relatives des différentes structures optimisées les plus stables

Conformeres	E_r (kcal/mol)
TMP2a	2.803
TMP1b	2.741
TMP1C	0
TMP2C	0.10

Conclusion

Le Trimethoprim présente une grande flexibilité des différents groupements de la structure. Les différents scans effectués au niveau des angles dièdres D1,D2,D3,D4,D5 ont permis de localiser plusieurs conformations stables à savoir la structure TMP2a,TMP1b,TMP1C,TMP2C il en résulte que le TMP1C est le conformère le plus stable.

Partie B

Etude des modes normaux de vibration (spectre IR) du TMP.

I-b) Etude des modes normaux de vibration (spectre IR) du TMP1b et TMP2a

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à l'analyse des modes normaux de vibration théorique des conformations les plus stables TMP1b et TMP2a, en vue de les comparer aux résultats expérimentaux [25].

a) Interprétation du spectre IR calculé du TMP1b

L'analyse, des spectres IR du TMP1b et TMP2a obtenus par le calcul de fréquences au niveau B3LYP/6-31G*, montre qu'ils sont identiques (voir figure 11).

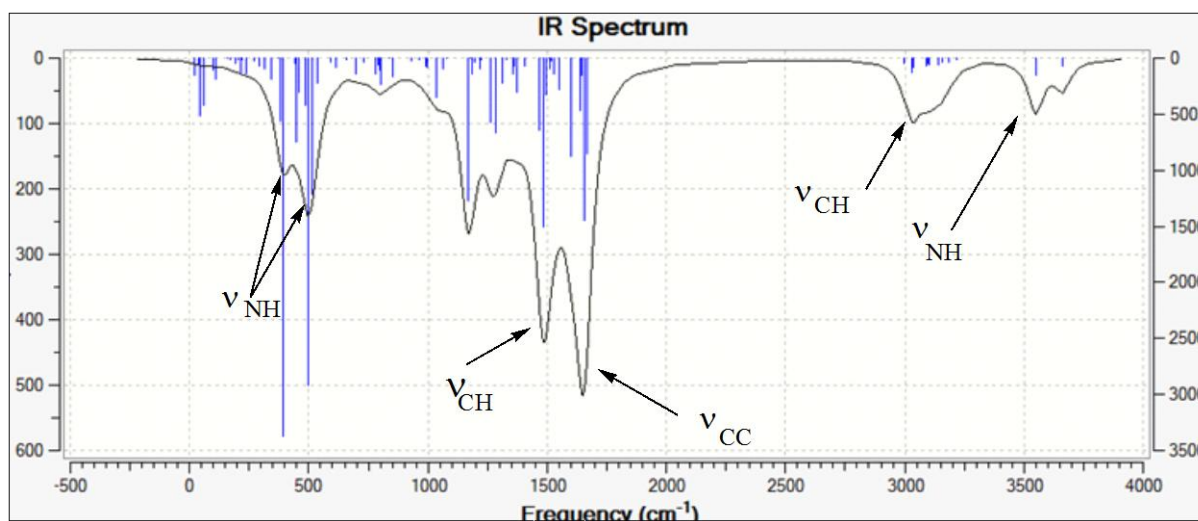


Figure 11 : TMP1b et TMP2a à l'état gazeux qui sont superposables.

Le tableau suivant rassemble les fréquences des deux conformères :

Tableau 7 : Valeurs des fréquences les plus intenses du TMP1b

Fréquences calculées (cm ⁻¹) B3LYP/6-31G*	Bandes correspondantes
3032.32	$\nu_{\text{sym}}(\text{CH})$
3156.27	$\nu_{\text{asym}}(\text{CH})$
3574.83	$\nu_{\text{sym}}(\text{NH})$
3591.78	$\nu_{\text{sym}}(\text{NH})$
3689.32	$\nu_{\text{asym}}(\text{NH})$
3712.01	$\nu_{\text{asym}}(\text{NH})$
1199.85	$\nu(\text{CC})$
1273.88	$\nu(\text{CO})$
1489.37	$\nu(\text{CN}) + \nu(\text{CH})$
1677.75	$\nu(\text{CN})$
464.366	$\nu(\text{NH})$

II-b) Etude des modes normaux de vibration (spectre IR) u TMP1C et TMP2C.

a) Interprétation spectrale du TMP1C

Le spectre IR du TMP1C obtenu par le calcul de fréquences au niveau B3LYP/6-31G* montre une variation de fréquences entre [20.80 et 3712.28] cm⁻¹, voir figure 13.

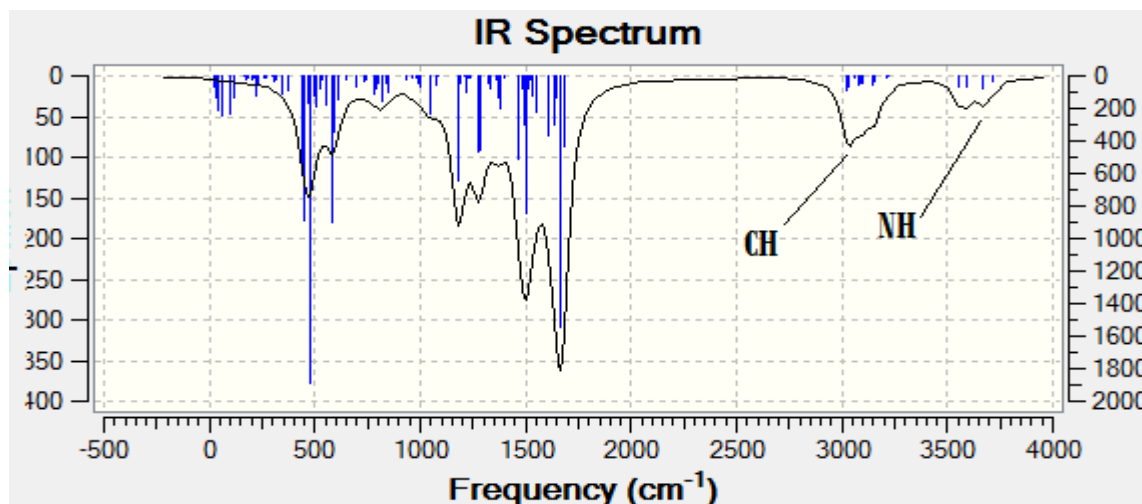


Figure 13 : Spectre du TMP1C à l'état gazeux

b) Interprétation spectrale du TMP2C

Le spectre IR du TMP2C obtenu par le calcul de fréquences au niveau B3LYP montre une variation de fréquences entre $[17 \text{ et } 3819.46] \text{ cm}^{-1}$.

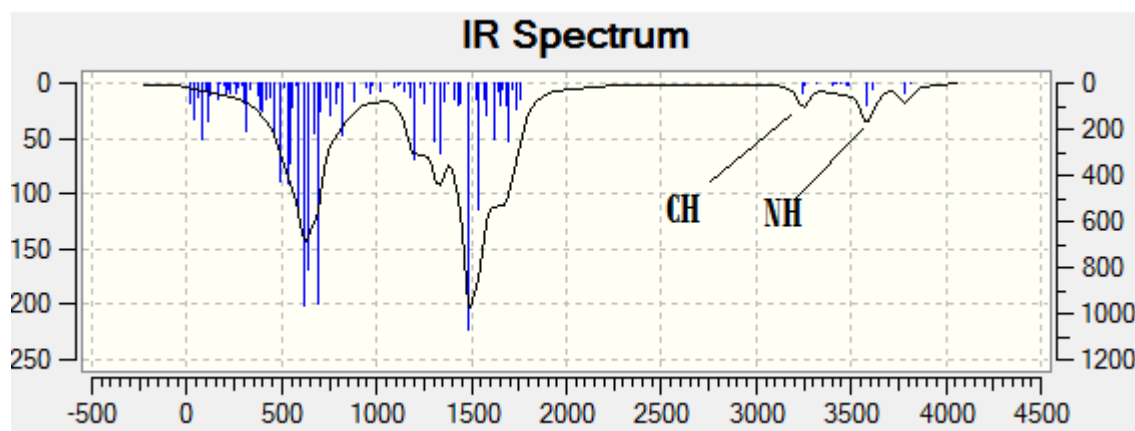


Figure 14 : Spectre du TMP2C à l'état gazeux

Le tableau 8 rassemble les fréquences calculées au niveau B3LYP/6-31G* des deux conformères TMP1C et TMP2C.

Tableau 8 : Valeurs des fréquences les plus intenses des deux minimas TMP1C et TMP2C.

Bandes correspondantes	Fréquences calculées (cm^{-1}) B3LYP/6-31G*	
	TMP1C	TMP2C
$\nu_{\text{asym}}(\text{C}_{36}\text{H})$	3096.63	3400.21
$\nu_{\text{sym}}(\text{C}_{36}\text{H})$	3146.27	3446.69
$\nu_{\text{sym}}(\text{N}_7\text{H})$	3554.83	3577.14
$\nu_{\text{sym}}(\text{N}_{10}\text{H})$	3591.78	3610.83
$\nu_{\text{asym}}(\text{N}_7\text{H})$	3667.96	3786.25
$\nu_{\text{asym}}(\text{N}_{10}\text{H})$	3712.28	3819.46
$\nu(\text{CC})$	1199.85	1195.32
$\nu(\text{CO})$	1273.13	1247.68
$\nu(\text{CN}) + \nu(\text{CH})$	1488.24	1444.81
$\nu(\text{CN})$	1666.77	1679.56
$\nu(\text{NH})$	464.02	463.34

La **Figure 15** donne la superposition des deux spectres TMP1C et TMP2C. L'analyse de ces spectres montre un léger décalage entre les deux spectres au niveau des fréquences $\nu_{\text{asym}}(\text{C}_{36}\text{H})$ qui démarre de (3096.63 cm^{-1} pour TMP1C) et (3400 cm^{-1} pour TMP2C). Ce décalage peut être interprété par la formation de liaison Hydrogène dans le conformere TMP2C ($\text{C}_{36}\text{H}_{37}\dots\text{O}_{25}$). En effet, cette liaison est de l'ordre 1.93 Å dans TMP2C (**Figure 16**). Par contre dans le composé TMP1C cette liaison ne peut pas exister à cause de la position du groupement (-OCH₃).

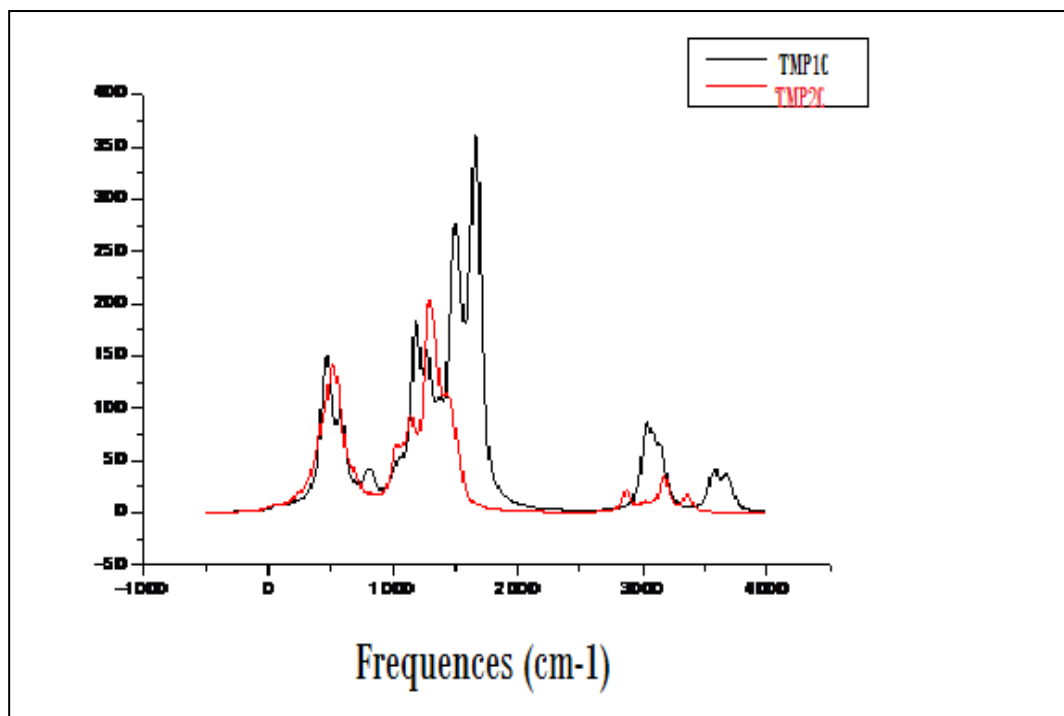


Figure 15 : Superposition des deux spectres

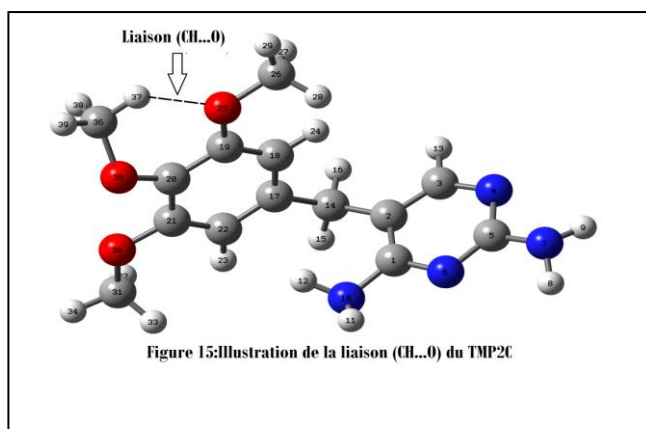


Figure 16 : Formation de la liaison $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\dots\text{O}_{25}$ dans TMP2C.

Partie C

Transfert de proton intramoléculaire du TMP

Le **Transfert de Proton (TP)** est une des plus simples et fondamentale réaction en chimie et en biochimie, Il joue un rôle important dans l'interprétation des mécanismes réactionnels et il intervient dans plusieurs réactions en particulier les réactions d'oxydoréduction. Un multiple transfert de protons peut aussi se produire, il apparaît dans le cas où plusieurs atomes d'hydrogène peuvent se déplacer d'un atome à un autre d'une façon simultanée ou par étape. Ce type de réaction intervient dans les complexes d'eau qui sont liés par des liaisons hydrogène et dans les enzymes. Ce qui caractérise généralement ces réactions c'est leur grande sensibilité à un changement d'environnement. L'équilibre tautomère qui se traduit par un transfert d'un ou de plusieurs protons joue un rôle très important en biologie.

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring dans le but d'expliquer les vitesses de réactions observées en fonction des paramètres thermodynamiques. elle prétend que les réactifs doivent franchir un état de transition en forme de complexe activé et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe. Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition, c'est-à-dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculé par :

$$E_a = E(\text{ts}) - E(\text{réactifs})$$

Un état de transition (TS) est un maxima dans un chemin réactionnel, ou la structure est instable. La première de ses dérivées secondes est imaginaire (possède une seule fréquence de vibration imaginaire).

Dans le TMP, il existe une possibilité d'un double transfert de protons des groupements amine vers les azotes du cycle selon la figure 16.

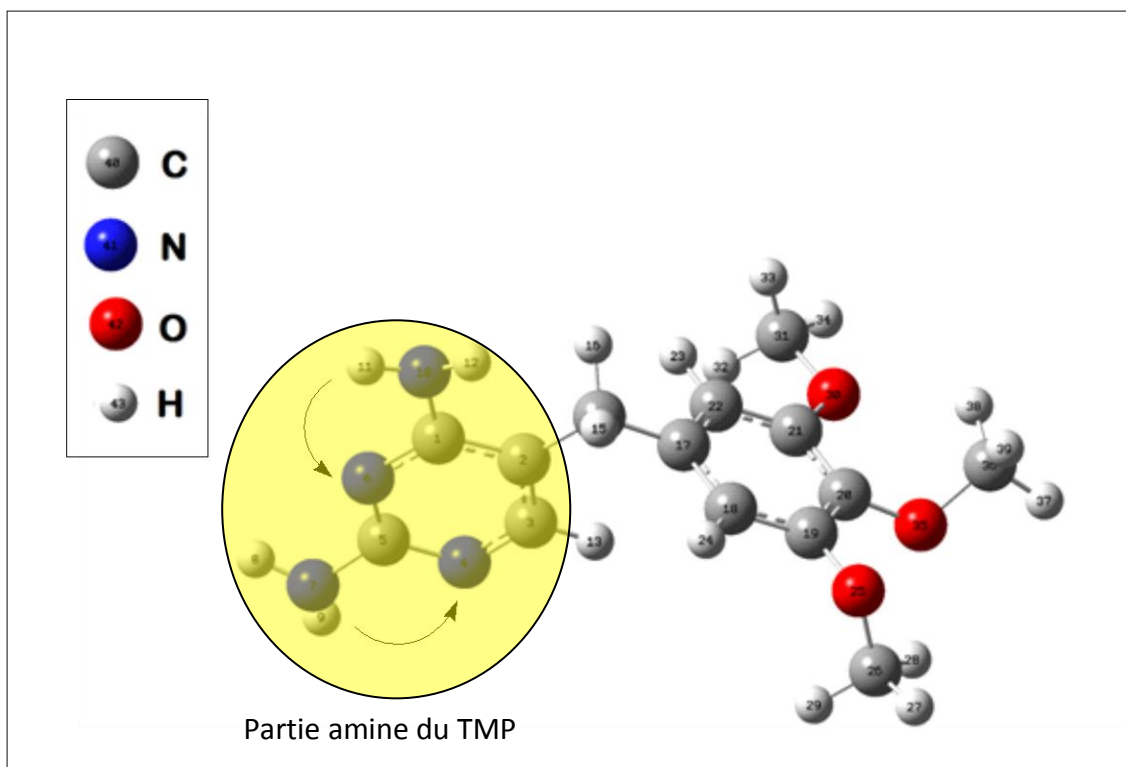


Figure 16 : Structure du TMP avec transfert de proton

Le double transfert du TMP peut se faire, soit par étape, soit concerté.

1-C) Migration par étape des protons H_{11} vers N_6 et H_9 vers N_4

Dans la partie amine, nous avons jugé nécessaire de faire une étude détaillée sur le transfert de proton qui se fait successivement, au moyen de la méthode AM1. La migration du proton H_{11} vers N_6 et H_9 vers N_4 , nous a permis d'obtenir la courbe d'énergie potentielle, qui est représentée sur la figure 17. Nous remarquons que les barrières énergétiques des deux transferts sont voisines ; elles sont respectivement de 65.46 kcal et 61.76 kcal.

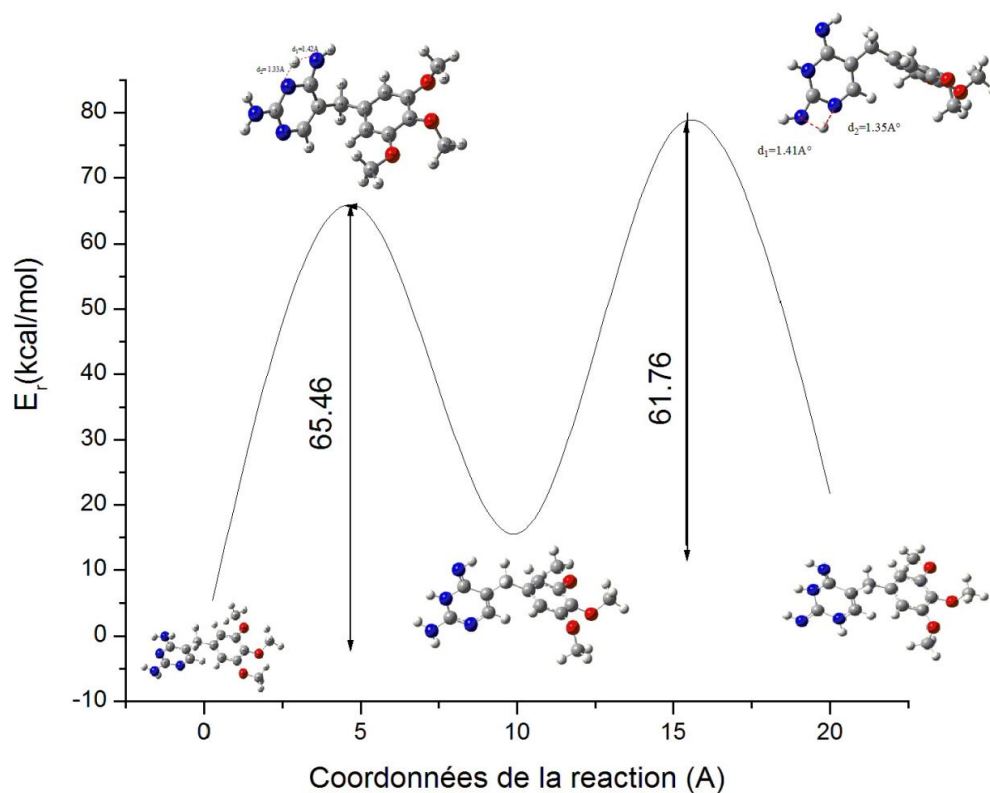


Figure 17 : Diagramme énergétique correspondant au transfert par étape des protons en phase gazeuse.

Le transfert de proton par étapes à l'état gazeux passe par deux états de transitions. En effet, nous constatons que le premier transfert de proton de l'état initial (TMP1) à (TMP2) passe par une barrière d'énergie de l'ordre de 65.46 Kcal/mol et le deuxième transfert passe par une barrière d'énergie de l'ordre de 61.76 Kcal/mol comme le montre la Figure 17.

Nous allons comparer dans une seconde étape ces résultats au transfert de proton concerté.

2-C) Migration concerté des protons H_{11} et H_9

La courbe d'énergie potentielle obtenue pour le transfert simultané des protons H_{11} et H_9 est représentée par la figure 18. Nous remarquons que la barrière énergétique est de 78.23 Kcal avec un état de transition correspondant à la position des hydrogènes H_{11} et H_9 à mi- chemin, respectivement entre les deux groupements NH_2 et N.

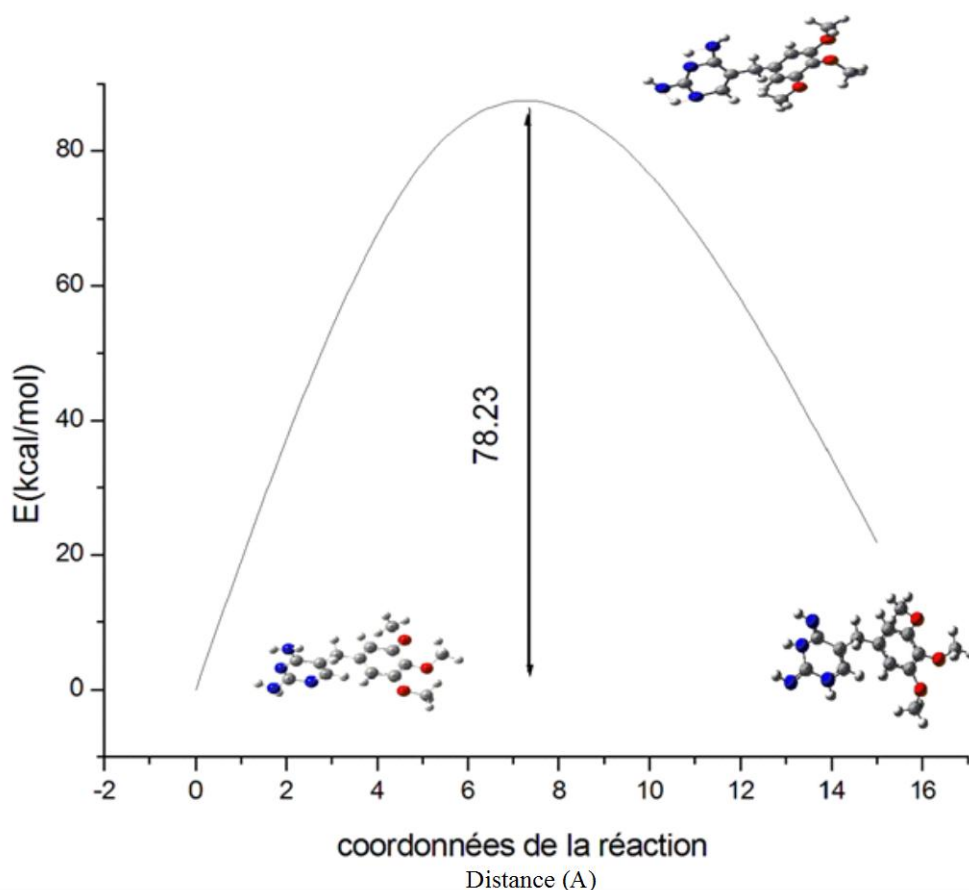


Figure 18 : Diagramme énergétique correspondant au transfert concerté protons en phase gazeuse.

Pour cette étape, le transfert de proton passe par une barrière d'énergie qui est de l'ordre de 78.23Kcal/mol.

En comparant les deux processus de transfert de protons, le transfert successif demande moins d'énergie que le transfert concerté. Par ailleurs, les barrières d'énergies pour le transfert de protons, obtenues pour les deux mécanismes, montrent que ces transferts sont thermodynamiquement défavorables en phase gazeuse (Transfert de protons intramoléculaires).

Conclusion

Les résultats de cette étude ont révélé que le transfert de deux protons des groupements amino vers les atomes d'azote du cycle qui peuvent se produire de deux manières à savoir : transfert concerté ou par étape sont différents. Les résultats théoriques montrent que le transfert par étape est plus favorable que celui concerté. Les barrières d'énergies pour le transfert de protons, obtenues pour les deux mécanismes, montrent que ces transferts sont thermodynamiquement défavorables en phase gazeuse (Transfert de protons intramoléculaires). Nous pensons que le transfert de protons sera intermoléculaire.

Partie d

1-d) Transfert de protons assisté par un ou deux molécules d'eau des TMP **Introduction**

Le concept moderne, de la liaison hydrogène, est basé sur le principe d'électronégativité des atomes. Elle s'établit entre un atome d'hydrogène relié par une liaison covalente à un atome électronégatif X (X-H) et le doublet d'un autre atome Y lui aussi électronégatif ; Y peut aussi représenter par un anion. X et Y sont des atomes appartenant à une même ou une molécule différente. La liaison hydrogène est représentée par la notation : X-H---Y voir figure 19.

Le phénomène de tautométrie continue à jouer un rôle très important dans l'étude des phénomènes de transmissions d'informations génétiques. L'étude des équilibres tautomères été déterminante dans l'interprétation des mécanismes réactionnels en chimie organique. Ce qui caractérise généralement les équilibres tautomères, c'est leur grande sensibilité à un changement d'environnement (effets de solvant).

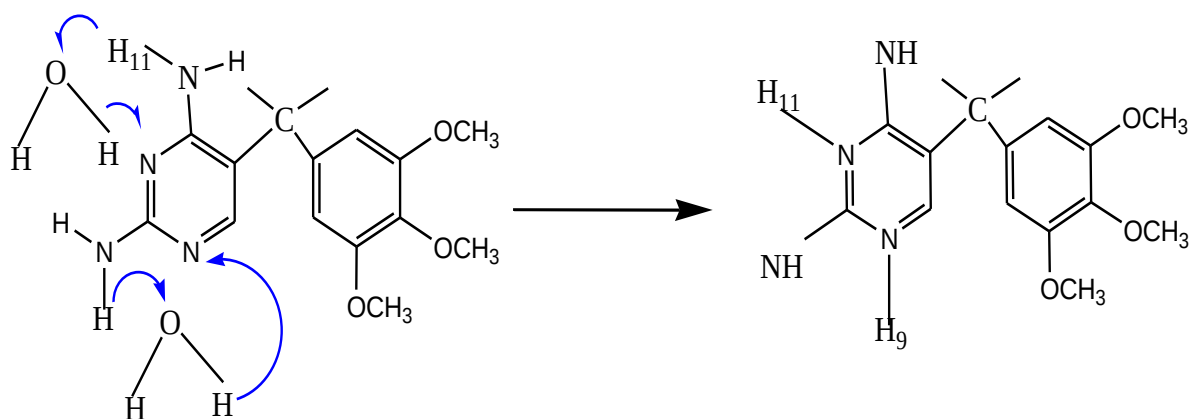


Figure 19 : Equilibre tautomère du TMP

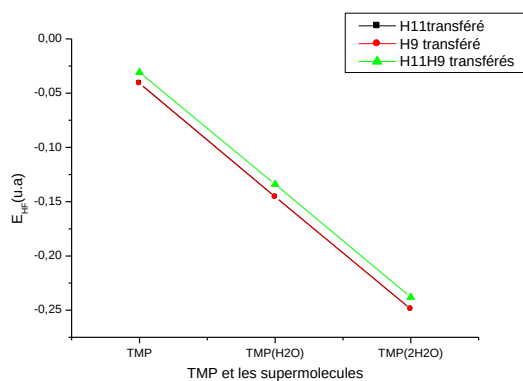
Dans cette partie nous nous intéressons donc au transfert de proton intramoléculaire dans un milieu explicité (assisté par une et deux molécules d'eau) et voir son influence sur son énergie totale et la variation de son moment dipolaire.

Nous reportons sur le tableau suivant, les propriétés électroniques du TMP et de la supermolécule.

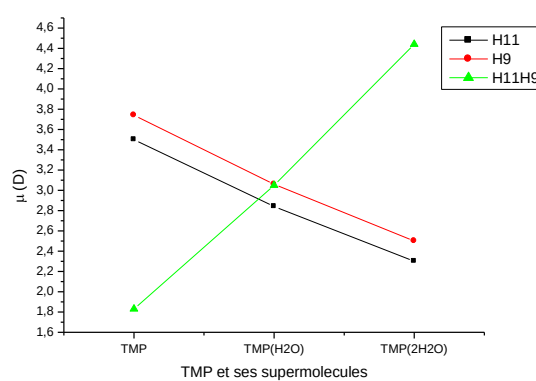
Tableau 9 : Energie du TMP (en u.a) et de la supermolécule et leurs moments dipolaires (D) respectifs.

	structure	$E_{HF}(u.a)$			μ (D)		
		H_{11}	H_9	$H_{11} + H_9$	H_{11}	H_9	$H_{11} + H_9$
	TMP	-0.0407	-0.0410	-0.0308	3.50	3.74	1.83
Supermolécule	TMP (H_2O)	-0.14553	-0.1458	-0.13398	2.84	3.06	3.05
	TMP(H_2O) ₂	-0.24892	-0.248756	-0.23809	2.30	2.50	4.44

Pour le transfert d'un seul proton H_{11} ou H_9 ou bien le transfert des deux protons successive nous constatons que le système se stabilise (énergie augmente) avec l'ajout des molécules d'eau explicite par contre pour l'évolution du moment dipolaire nous remarquons que le moment dipolaire décroît pour le transfert individuel de proton contrairement au transfert successif. La Figure ci-dessous décrit l'évolution des deux paramètres (E_{HF} , μ).



(a)



(b)

Figure 20 : Diagramme énergétique (a) et du moment dipolaire (b) en fonction du TMP et de la supermolécule.

2-d) Effet du solvant

Jusqu'ici, le système était supposé en phase gazeuse, c'est-à-dire isolé et sans interaction avec le milieu externe. Néanmoins, la prise en compte du solvant est d'un grand intérêt pour les méthodes de modélisation moléculaire afin de se rapprocher des conditions expérimentales et pour mieux décrire la chimie et la réactivité des espèces chimiques en solution. Le problème du solvant peut être traité par deux approches différentes : de manière explicite (modèles discrets) ou implicite (modèles de continuum). Dans les modèles discrets, le solvant est traité, comme le soluté, de façon explicite à l'aide de méthodes de mécanique quantique ou de mécanique moléculaire. Une telle description du système permet l'étude des interactions spécifiques présentes en solution entre le soluté et le solvant. Le grand désavantage d'une approche de type explicite réside dans le fait que se rapprocher vraiment des conditions réelles, un grand nombre de molécules de solvant doivent être considérées : cela rend ce type de calculs très coûteux d'un point de vue computationnel. Les modèles de continuum prévoient la description du solvant comme un milieu continu polarisable en raison du champ de présence du soluté, ce dernier étant placé dans une cavité. L'idée (la base de ces modèles) est celle du champ de réaction comme réponse électrostatique du milieu polarisé. C'est la présence de ce champ de réaction qui peut induire des variations dans les propriétés, les structures et les énergies des molécules de soluté. Parmi ces différentes approches, on a choisi d'utiliser le PCM (polarisable continuum model) 1, qui compte parmi les modèles les plus utilisés. Ce modèle prévoit l'insertion du soluté dans une cavité formée par l'intersection de surfaces sphériques centrées sur chaque atome ou groupes d'atomes (figure 21). La surface de la cavité est déviée en triangle au centre desquels sont placées des charges ponctuelles, représentant l'effet de la polarisation de la densité électronique du soluté sur le solvant (l'intérieur de la cavité, la constante diélectrique est égale à $\epsilon = 1$ (constante diélectrique du vide) ; alors qu'à l'extérieur elle est égale à celle du solvant $\epsilon = \epsilon_{\text{solv}}$). La figure suivante représente une cavité obtenue pour un radical : les sphères en rouge enveloppent les atomes d'oxygène, celle en vert les groupements CH_n voir figure 21.

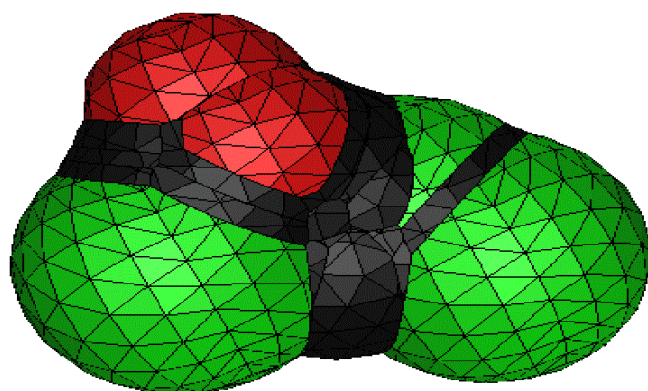


Figure 21 : Cavité obtenu pour le radical $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}(\text{OO})\text{CH}_3$; les sphères en rouge enveloppent les atomes oxygène, celle en vert les groupements CH_n

Le processus de solvation est associé à une énergie libre de solvation correspondant à l'énergie nécessaire pour transférer la molécule vide au solvant. Dans le cas d'un modèle implicite, cette énergie peut être décomposée en différentes contributions

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{el}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{vdW}}$$

ΔG_{el} Est une contribution d'origine électrostatique. elle est due au moment dipolaire de la molécule solvatée : l'introduction d'une molécule (soluté) possédant un milieu dipolaire dans un solvant provoque la réorganisation des molécules de solvant afin d'annuler le moment dipolaire du soluté. Le soluté réagit à son tour à ce changement de polarité du solvant en modifiant sa polarité et ainsi de suite jusqu'à que l'énergie gagnée par la polarisation soit égale au coût énergétique associé à la création de la polarisation. ΔG_{cav} Représente l'énergie nécessaire pour la création de la cavité de vide dans le solvant. ΔG_{vdW} est la contribution due aux interactions de van der Waals entre soluté et solvant.

L'analyse thermodynamique de la structure du TMP2a a été effectuée au niveau DFT par la fonctionnelle B3LYP/6-31G*, par un calcul de fréquence à différentes températures, allant de 25° (température ambiante) à la température de 200°, dans un model PCM (polarized continuum model) avec deux solvants différents H₂O et DMSO, leurs conductivités respectives est 78 et 46 les tableaux suivant rassemblent les différents paramètres thermodynamique du TMP2a et TMP1b.

Tableau 1 : Les paramètres thermodynamiques ΔG , ΔH (en kJ mol⁻¹) et ΔS (J mol⁻¹ K⁻¹) de TMP2a en fonction de la température T(°).

TMP 2a	DMSO				
T (°)	ZPE	ΔG	ΔH	ΔS	E _{HF}
100	0.317865	-988.758955	-988.643771	3 10 ⁻⁴	-988.3277873
169	0.3177865	-988.773798	-988.635602	3 10 ⁻⁴	-989.3150514
200	0.317823	-988.776140	-988.631650	3 10 ⁻⁴	-989.329668
T (°)	H ₂ O				
100	0.315486	-988.769485	-988.665362	2.79 10 ⁻⁴	-989.3296331
169	0.315485	-988.782934	-988.657478	2.83 10 ⁻⁴	-989.3296326
200	0.315472	-988.791874	-988.652154	2.9 10 ⁻⁴	-989.3296332

Tableau 2: Les paramètres thermodynamiques ΔG , ΔH (en kJ mol⁻¹) et ΔS (J mol⁻¹ K⁻¹) de TMP1b en fonction de la température T(°).

TMP 1b	DMSO				
T (°)	ZPE	ΔG	ΔH	ΔS	E _{HF}
100	0.317820	-988.752921	-988.645103	2.8 10 ⁻⁴	-988.3150553
169	0.317820	-988.722925	-988.637035	2.9 10 ⁻⁴	-988.3150553
200	0.317823	-988.776140	-988.631650	3 10 ⁻⁴	989.336553
T (°)	H ₂ O				
100	0.315452	-988.769426	-988.665364	2.7 10 ⁻⁴	-989.3295749
169	0.315452	-988.782951	-988.657428	3.36 10 ⁻⁴	-989.3295749
200	0.315452	-988.791842	-988.652126	2.9 10 ⁻⁴	-989.3295749

En effet, Pour le TMP2a la présence du DMSO et a $T=200$ fais varier légèrement l'énergie du système

(-988.3277873 u.a), (-989.386553u.a) respectivement, nous observons aussi que a la $T=(100^{\circ}, 200)$ et en un milieu implicite H_2O les deux conformeres garde pratiquement la même énergie, à noter donc que le solvant(H_2O) n'influe pas sur les deux conformeres

Ces énergies calculées par effet de température au milieu PCM (DMSO, H_2O) nous nous permettent pas de distinguer lequel des conformeres est le plus stable. Mais d'autres méthodes pourront être développées ultérieurement.

.

Bibliographie

- [1]-S.Abtouche.Etude physico chimique d'une série de molécules ayant un effet toxique sur l'environnement. Physico-chimie. Alger : USTHB, 2007,115.
- [2]-S.Di Tommaso.Modélisation moléculaire et cinétique du processus de peroxydation de composés organiques le cas des éthers aliphatiques. Chimie Informatique et Théorique. Paris : université pierre et marie curie, 2011,185.
- [3]-H.Vlencia. Applications de la chimie quantique. Surfaces de molybdène nues et carburées, fonctionnalisation d'une surface carbonée (graphite ou nanotube) par un métal de transition et activation du dihydrogène. Chimie Informatique et Théorique. Paris : université de Poitiers, 2006,276.
- [4]-A.Amar. Etude théorique de l'influence du substituant et du solvant sur la structure moléculaire et sur la stabilité des séries de tautomères de dérivés pyroniques. Physico Chimie Théorique et Chimie Informatique. Alger : USTHB, 2007,151.
- [5]-M.Orio. Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre. Chimie Physique Moléculaire et Structurale. Paris : Grenoble I, 2007,313.
- [6]- K. Y. Wong and P. N. Schatz, *Prog. Inorg. Chem.* 28, 369 (1981).
- [7] -S. A. Borshch, E. L. Bominaar, G. Blondin, and J. J. Girerd, *J. Am. Chem. Soc* 115,5155 (1993).
- [8]-E. L. Bominaar, Z. Hu, E. Münck, J.-J. Girerd, and S. A. Borshch, *J. Am. Chem. Soc* 117, 6967 (1995).
- [9]- E. L. Bominaar, C. Achim, S. A. Borshch, J. J. Girerd, and E. Münck, *Inorg. Chem.* 36, 3689 (1997).
- [10]- J. M. Mouesca, and B. Lamotte , *Coord. Chem. Rev.* 178-180, 1573 (1998).
- [11]- L. Noodleman, D. A. Case, B. Lamotte, and J.-M. Mouesca, *J. B. I. C.* **1**, 177 (1996).
- [12]- S. H. Overbury, *Surf. Sci.*, 184 319 (1987).
- [13]- Ref. [20] pp. 275-278.
- [14]- K. Reuter, M. Scheffler, *Appl. Phys. A*, 78 793 (2004).
- [15]-W. Arabczyk, U. Narkiewicz, *Surf. Sci.*, 352-354 223 (1996).
- [16]- C. Uebing, *Progress in Solid State Chemistry*, 26 155 (1998).
- [17]- C. Uebing, *Phys. Rev. B*, 50 12138 (1992).
- [18]- C. Uebing, *Surf. Sci.*, 313 365 (1994).

- [19]- R. Hoffmann, "*Solids and Surfaces: A Chemist's View of Bonding in Extended Structures*", VHC, New York, 1998.
- [20]- Voir la revue [2] pp. 192-194 et ref. associees.
- [21]- G. S. Ranhotra, A. T. Bell, J. A. Reimer, *J. Catal.*, 108 40 (1987).
- [22]- A. Ekstrom, J. Lapszewicz, *J. Phys. Chem.*, 88 4577 (1984).
- [23]- J. Wang, M. Castonguay, J. Deng, P. H. McBreen, *Surf. Sci.*, 374 197 (1997).
- [24]- S. T. Oyama, *Catal. Today*, 15 179 (1992).
- [25]- E. I. Ko, R. J. Madix, *Surf. Sci.*, 109 221 (1981).
- [26]- M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 18 C79 (1951).
- [27]- J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, 2929 (1953).
- [28]- F. Zaera, E. Kollin, J. L. Gland, *Chem. Phys. Lett.*, 121 464 (1985).
- [29]- M. L. Colaianni, J. G. Chen, W. H. Weinberg, J. T. Yates Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 114,735,(1992).
- [30]- C. de la Cruz, N. Sheppard, *J. Molec. Struct.*, 224 141 (1990).
- [31]- J. Rasko, J. Kiss, *Appl. Catal. A*, 253 427 (2003).
- [32]- W. Wu, Z. Wu, C. Liang, X. Chen, P. Ying, C. Li, *J. Phys. Chem. B*, 107 7088 (2003).
- [33]- M. B. Young, A. J. Slavin, *Surf. Sci.*, 245 56 (1991).
- [34]- J. Ren, C. F. Huo, J. Wang, Y. W. Li, H. Jiao, *Surf. Sci.*, 596 212 (2005).100
- [35] - J. S. Kwiatkowski, T. J. Zielinski and R. Rein. *Adv. Quantum Chem.* 18, 85, **1986**.
 - M. D. Topal and J. R. Fresco, *Nature*, 263, 285, **1976**.
 - W. G. Cooper, *Intern. J. Quantum Chem.* 14, 71, **1978**.
- [36] A. R. Katritzky, *Chimia*, 24, 124, **1970**.
- [37] - Bell, R. P. *The Tunnel Effect in Chemistry*; Chapman and Hall: New York, **1980**.
 - Melander, L.; Saunders: W. H. J. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; John Wiley and Sons: New York, **1980**: P 152.
 - Bender, M. L. *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*; John Wiley and Sons: New York, **1971**, Chapters 2, 4, 5.
- [38]- V. Barone, C. Adamo 224, 432, **1994**.

Chapitre III
Etude des
dimères du
TMP

Introduction

L'étude théorique menée jusqu'à la nous nous permet pas d'expliquer la différence des spectres des modes normaux de vibration du TMP aux différentes températures (100°, et 200°) observée expérimentalement [37]. Même quand on tient compte de l'effet de solvant on n'arrive pas expliquer cette différences, il nous semble que celle-ci, soit directement relié a la structure cristalline du TMP. C'est la raison pour laquelle, nous avons entamé l'étude des différents conformations des dimères susceptible d'être obtenu avec le TMP. En effet, nous avons pu recenser six complexes dimères du TMP (voir figure 2a et 2b). De ces figures, ressort deux types d'interactions qui s'établissent pour former les dimères.

- Formation des dimères par liaisons hydrogène.
- Formation des dimères par interaction de type $\pi-\pi$ stacking.

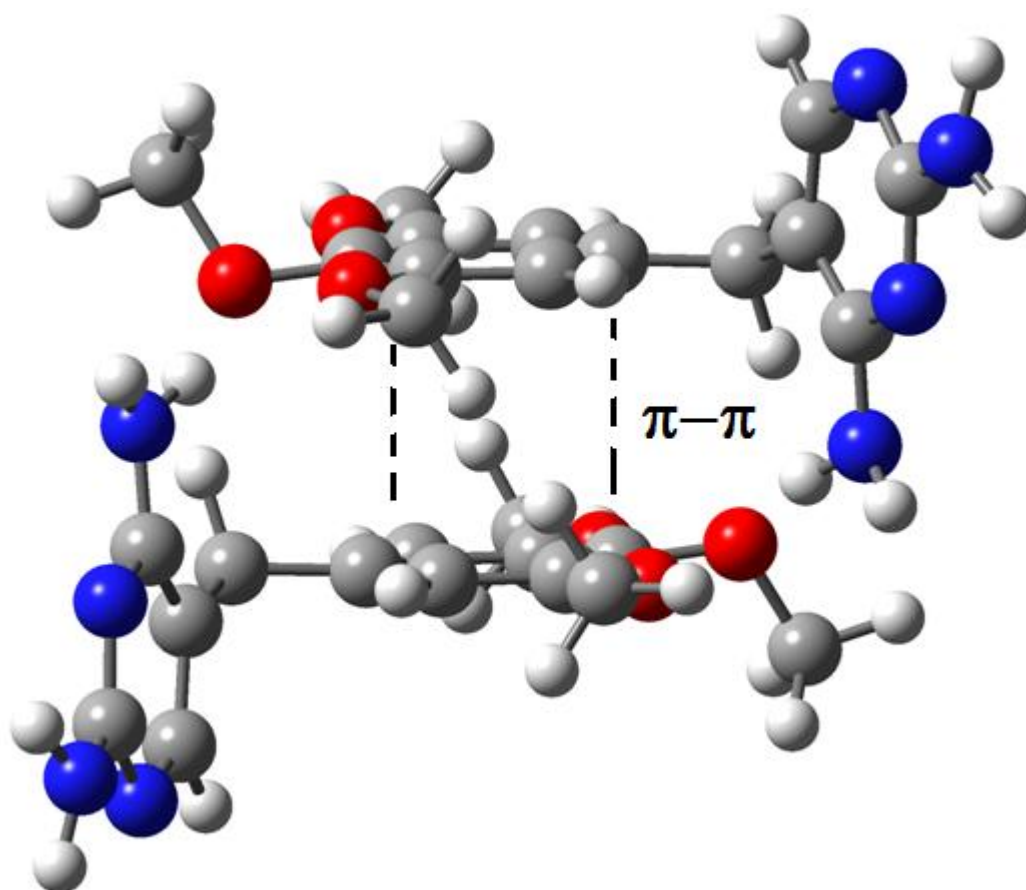


Figure 1 : formation d'un dimère de type $\pi-\pi$

1. Liaison hydrogène intramoléculaire

Les liaisons hydrogène sont intramoléculaires quand le donneur et l'accepteur font partie de la même molécule.

La liaison hydrogène intramoléculaire joue un rôle important en déterminant des diverses propriétés des molécules en solution. Les molécules avec des liaisons hydrogène intramoléculaires relativement faibles sont particulièrement intéressantes. Les groupes fonctionnels impliqués dans les liaisons d'hydrogène, tels que OH, NH et CO, présentent des interactions fortes dans le solvant.

La liaison Hydrogène intramoléculaire qui peut se produire si la géométrie moléculaire est favorable. La liaison Hydrogène se fait alors entre deux atomes appartenant à la même molécule. Cette liaison Hydrogène intramoléculaire modifie comme sa consœur intermoléculaire les propriétés physiques mais elle agit en sens inverse.

2. Liaison Hydrogène Intermoléculaire

Les liaisons hydrogène sont intermoléculaires quand ils font parties de deux molécules différentes.

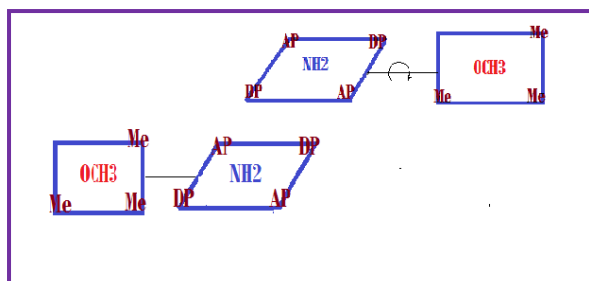
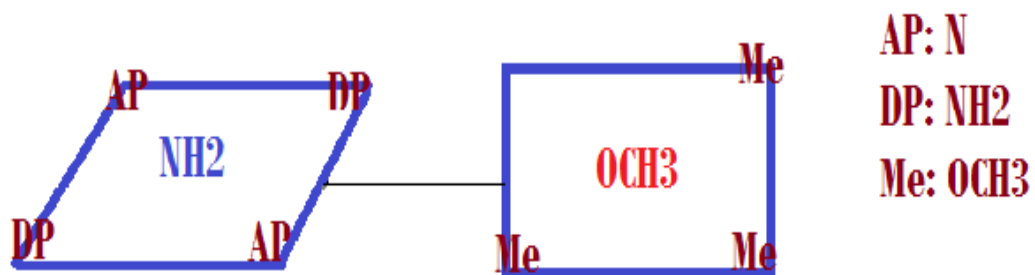
Pour les molécules n'ayant pas de possibilité de former des chélates, des ponts hydrogène peuvent se former entre les molécules, ce qui conduit à leur association, ayant pour conséquence la modification anormalement élevés, étant associés par liaisons hydrogène intermoléculaires. Les liaisons intermoléculaires peuvent former les dimères (comme pour les acides carboxyliques) ou des chaînes moléculaires polymériques, qui existent dans des échantillons purs ou des solutions concentrées d'alcools monohydroxylés.

3. Les différentes possibilités de formation de dimères

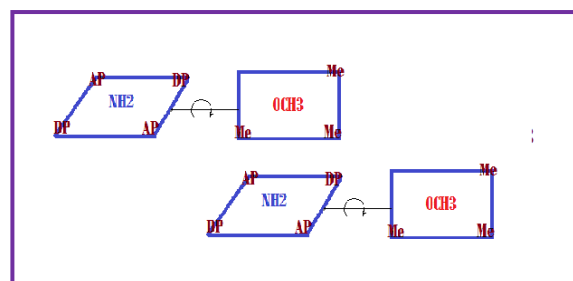
3.1) Schématisations des dimères.

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à l'étude des dimères du TMP afin d'analyser les différentes géométries qui en découlent, et étudier les différentes interactions intermoléculaires mise en jeu.

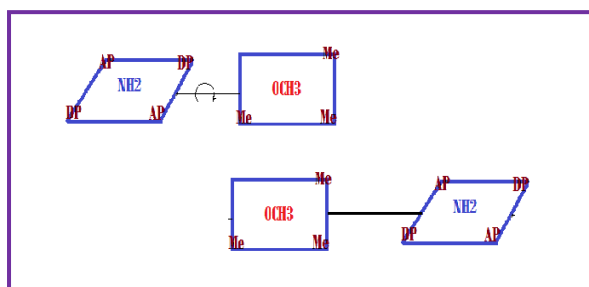
Nous présentons schématiquement les différentes positions possibles du monomère au sein du dimère sur la figure 2a suivante.



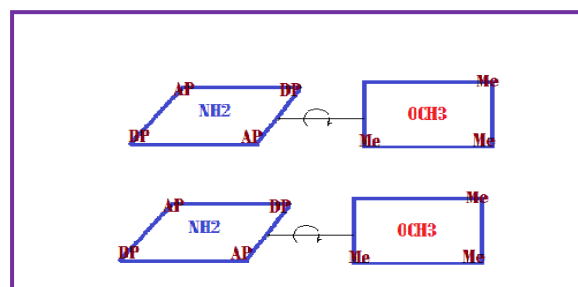
DIM 1(pos.// π N- π N)



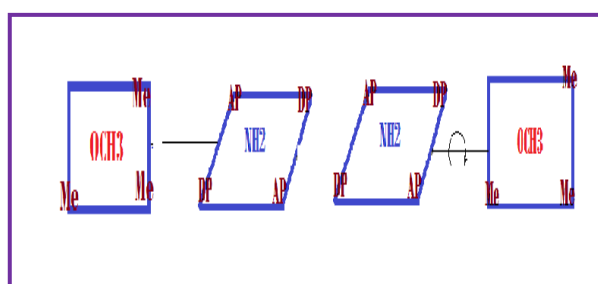
DIM 2(pos. // π O- π N)



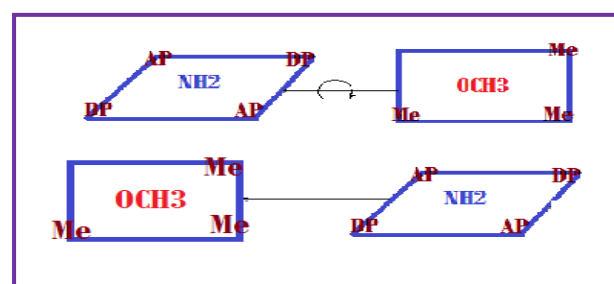
DIM 3(pos.// π O- π O)



DIM 4(pos. π - π)



DIM 5(pos.NH-NH)

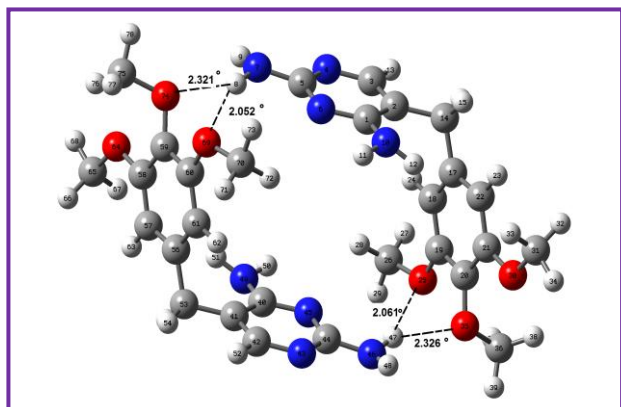


DIM 6(pos. π - π)

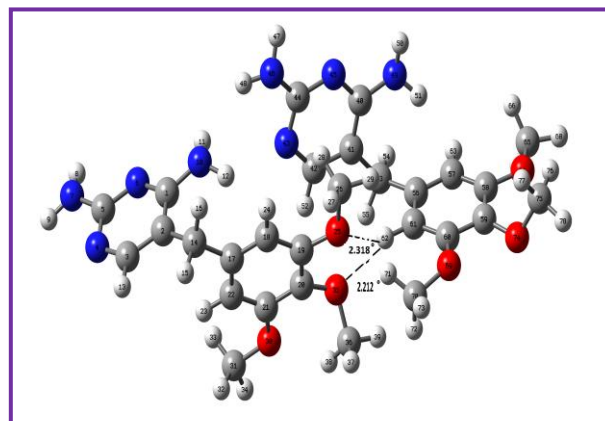
Figure 2a: Shéma des différentes positions des dimères .

3.2-Optimisation des différents dimères par la méthode PM6

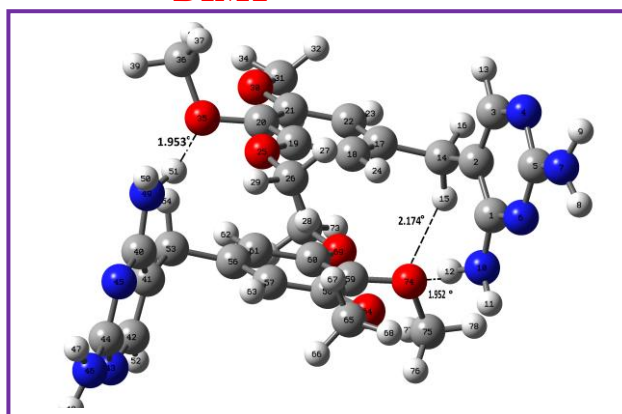
Nous avons optimisé une série de dimères par la méthode semi empirique PM6 Celle-ci est bien adaptée à ce genre de molécules pour évaluer les différentes énergies. On s'est intéressé au comportement des structures ainsi au différentes types de liaisons formées a savoir des liaisons intermoléculaires de type ($\pi\pi$ Stacking) ($\pi\pi\pi$) et (NH-NH).



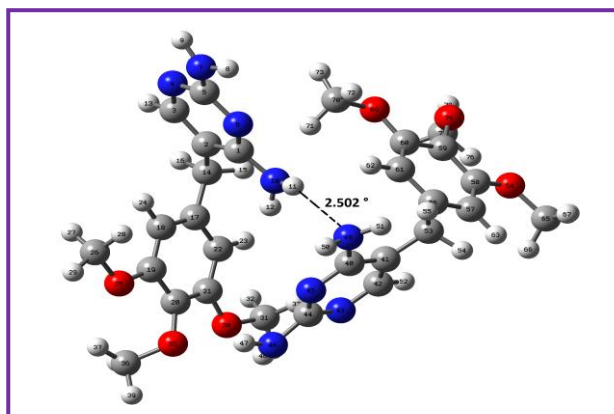
DIM1



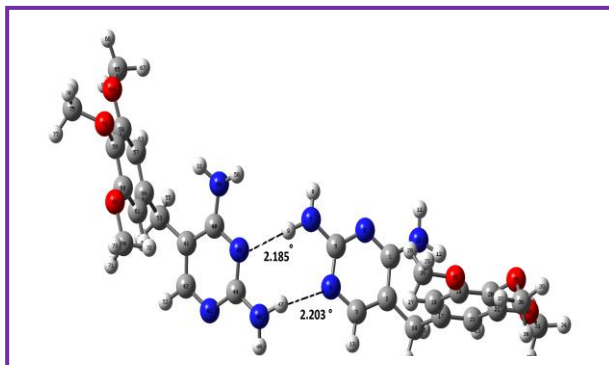
DIM2



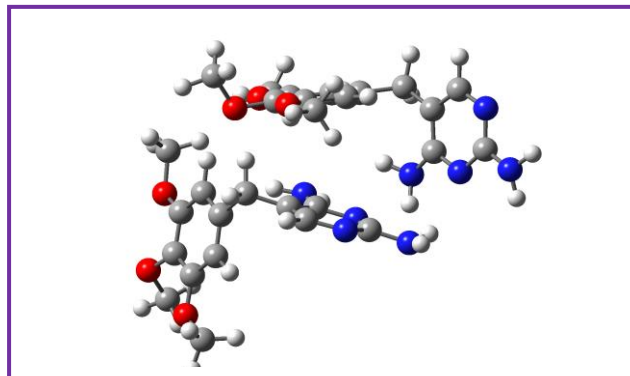
DIM3



DIM4



DIM5



DIM6

Figure 2b: les différentes positions des dimères

L'essentiel des résultats obtenus au niveau PM6 sont reportés dans le tableau 1, les dimères présentent des fréquences de vibration positives.

Tableau 1 : les énergies électroniques des dimères.

Dimères	Energies (u.a)
DIM1 type ($\pi-\pi$)	-0.20385996
DIM2 type ($\pi-\pi$)	-0.19786523
DIM3 type ($\pi-\pi$)	-0.20476914
DIM4 type ($\pi-\pi$)	-0.19582100
DIM5 type (NH-NH)	-0.1936891
DIM6 type ($\pi-\pi$)	-0.20031752

Nous constatons que les différents dimères présentent des énergies totale très proche cette différence est rapporté sur le diagramme suivant:

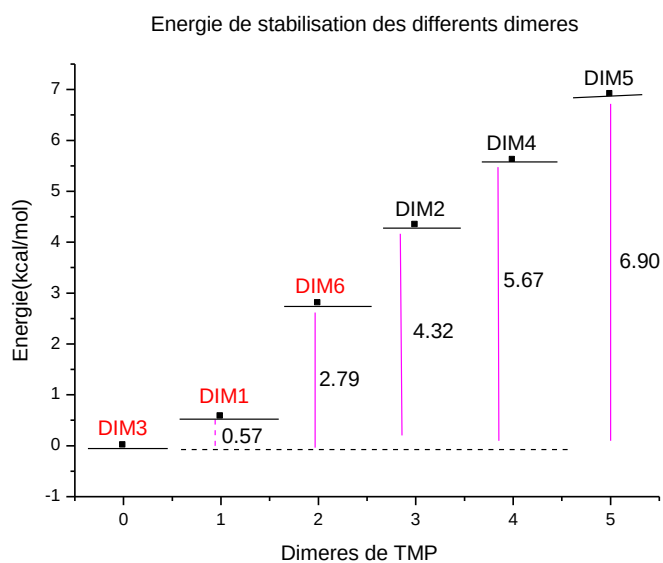


Figure 3 : Energie de stabilisation des différents dimères

D'après le diagramme ci-dessus nous remarquons que le DIM3 est le plus stable malgré que les autres énergies sont proches. Cette stabilité est expliquée par la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires présenté sur le tableau suivant.

Tableau 2 : les différentes liaisons formées dans chaque dimère

Distances	DIM1	DIM2	DIM3	DIM4	DIM5	DIM6
C75O74...H8 N45H4....O25 C60O69...H8	2.31 2.06 2.03					
C61H62...O25 C70H71...O25 C61H62...O35		2.31 2.01 2.21				
C35H54...O35 N10H12...O74 N10H12...O64 C14H15...O74 N49H51...O35			2.17 1.95 2.10 2.17 1.95			
N46H47...O35 H1N10....N49				2.3 2.5		
N7H9....N45 N64H47...N45					2.18 2.20	
C26H27...O69 C18H24....O74 C14H15....O64						2.43 2.03 2.41

d'après les résultats précédents, nous pouvons noter que plus les liaisons hydrogènes se forment plus le système devient rigide et compact d'où sa stabilité.

3-3 Analyse spectrale du TMP et de son dimère DIM3

Dans le but d'expliquer la différence vibratoire du TMP trouvé expérimentalement, nous avons procédé à une étude spectrale et comparative entre TMP et DIM3. Nous illustrons les spectres suivants calculés au niveau AM1.

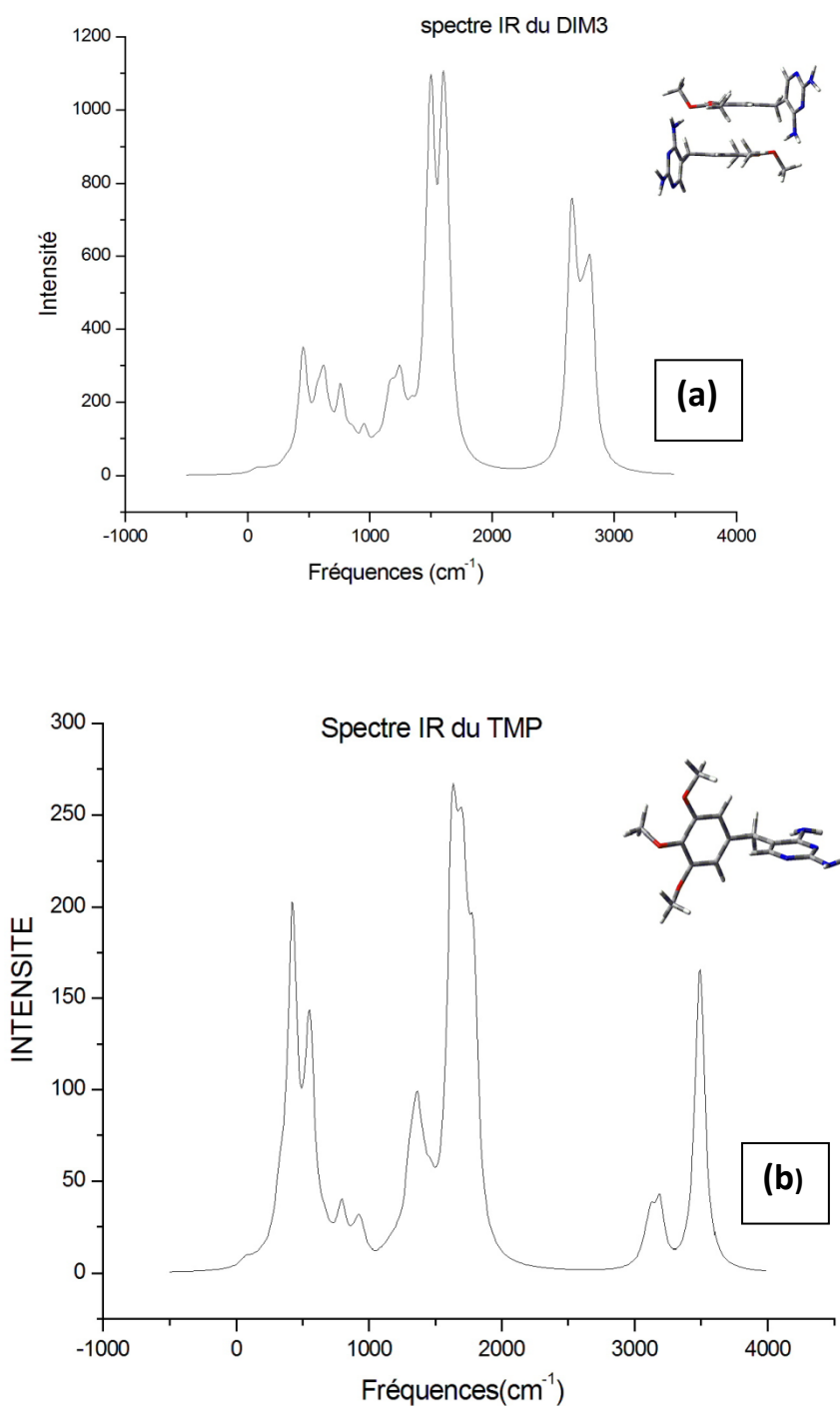


Figure 4 : Spectre IR du DIM3 (a) et TMP (b) respectivement.

Sur cette figure, nous présentons les deux spectres de vibrations IR des structures d'un monomère TMP (en noir) et d'un dimère DIM3 (en rouge). Nous constatons que les modes normaux de vibrations du TMP qui apparaît entre $\nu_{\text{C-H}}$ (3148 cm^{-1} et 3190 cm^{-1}) et $\nu_{\text{N-H}}$ entre (3501 cm^{-1} et 3471 cm^{-1}). Pour le dimère DIM 3, nous remarquons qu'elles sont entre (2649.7 cm^{-1} et 2772.17 cm^{-1}) pour les fréquences de CH ($\nu_{\text{C-H}}$) et entre (2803 cm^{-1} et 2817 cm^{-1}) pour les fréquences NH_2 ($\nu_{\text{N-H}}$).

Nous pouvons noter que dans le dimère on a un léger effet hypsochrome (se déplace vers les petites longueurs d'onde par rapport au TMP), ceci s'explique probablement par la présence des interactions, de type $\pi-\pi$ stacking.

Conclusion

Nous avons présenté, dans le cadre de ce mémoire, des calculs théoriques sur l'étude structurale du Trimethoprim, en effectuant différentes torsions au niveau des angles dièdres D1, D2, D3, D4 nous avons abouti à plusieurs conformères à savoir TMP1b, TMP2a, TMP1C, TMP2C. Tous les calculs ont été effectués au laboratoire de Physico Chimie Théorique et Chimie Informatique avec le logiciel Gaussian03W. Nous avons choisi les méthodes semi empiriques, et la théorie de la fonctionnelle de densité comme niveau appréciable pour ce type de molécule.

L'optimisation de la géométrie, des différents conformères TMP1b, TMP2a, TMP1C, TMP2C des structures étudiées avec les méthodes AM1 et B3LYP/6-31G*, montre que la conformation la plus stable du Trimethoprim est le TMP1C.

Par ailleurs, du point de vue structural, les conformères TMP1b et TMP2a diffèrent par la position (up et down) du groupement Méthoxy (-OCH₃) central.

Toutefois, les résultats obtenus pour l'analyse spectrales des conformères TMP1C et TMP2C, montre un léger décalage entre les deux spectres au niveau des fréquences $\nu_{\text{asym}}(\text{C}_{36}\text{H})$. Ce décalage peut être interprété par la formation d'une liaison Hydrogène dans le conformère TMP2C. En effet, cette liaison est de l'ordre de 1.93 Å dans TMP2C. Or dans le composé TMP1C cette liaison ne peut pas exister à cause de la position du groupement (-OCH₃).

Par ailleurs nos résultats ont révélé que le transfert de deux protons des groupements amino vers les atomes d'azote du cycle qui peuvent se produire de deux manières, concerté ou par étape, cette dernière est la plus favorable. Cependant les barrières d'énergies, obtenues pour ces deux mécanismes, montrent que ces transferts sont thermodynamiquement défavorables en phase gazeuse.

Il en ressort de l'étude théorique des différentes conformations de dimères des interactions intermoléculaires qui s'établissent pour les former, la comparaison des spectres (IR) calculés du dimère (DIM3) et du monomère (TMP) révèle un léger décalage des fréquences (Effet hysochrome) qui s'explique probablement par la présence d'interactions de type π - π Stacking et/ou liaison hydrogène.

Enfin Le temps et les moyens ne nous permettent pas de faire des calculs approfondis pour l'étude des dimères. C'est la raison pour laquelle nous avons effectuée des calculs en PM6. nous obligeant à ne pas aller plus loin dans cette exploitation, nous pensons que c'est la voie qui mène à la réponse.

Encouragés par ces résultats, nous pensons poursuivre ce travail en décrivant ultérieurement, tous les dimères en phase gazeuse et en phase solvatée et à différentes températures.