

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE SAÏDA - Dr MOULAY TAHAR



FACULTE DES SCIENCES
Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté par:

Cherfaoui Cherouk

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Chimie

Spécialité: Chimie théorique et computationnelle

Thème:

***Investigation théorique du processus de solvation dans la pyridine
par un modèle de continuum.***

Soutenu le: 04/10/2020

Devant le jury composé de:

Président	Mr. RAHMOUNI Ali	<i>Pr</i>	<i>Université de Saida</i>
Encadreur	Mr. ARICHE Berkane	<i>MCA</i>	<i>Université de Saida</i>
Examineur	Mr. GUENDOUDI Abdelkarim	<i>MCA</i>	<i>Université de Saida</i>

*Année universitaire
2019/2020*



Remerciements

*Avant toute chose je tiens à remercier dieu
de m'avoir donné la volonté,*

la force et le courage pour achever ce travail.

La majeure partie de ce travail a été effectué au sein
du laboratoire de modélisation et des méthodes de calcul (LMMC)
de l'université de Saida.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude
à mon encadreur Mr. ARICHE Berkane,
de m'avoir proposé le projet de fin d'étude,
pour ses multiples conseils et pour toutes les heures
qu'il a consacré pour diriger ce travail d'initiation à la recherche.

Je tiens à remercier le professeur Ali RAHMOUNI,
professeur et directeur du Laboratoire LMMC,
qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire
et je remercie aussi Mr Abdelkrim GUENDOZI
d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Enfin, un vif remerciement à tous mes enseignants
en particulier mon enseignante KADARI Rekia.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère. A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que dieu les gardes et les protège.

A mes adorables frères et ma chère sœur, je vous dis merci beaucoup et je vous souhaite une belle vie pleine de joie et de réussite.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Table de matière

Remerciement	II
Dédicace	III
Sommaire	IV
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Liste des schémas	VII
Liste des abréviations	VIII
Introduction générale	10
CHAPITRE I : Synthèse bibliographique	
I.1. Introduction	13
I.2. Rappels des théories sur les acides et les bases	13
I.3. Les réactions entre acide et base	14
I.4. Pourquoi un acide est-il plus fort ou plus faible ?	15
I.5. Effet de la nature du solvant sur la force des acides	16
I.6. Propriétés chimiques et physico-chimiques de la pyridine, du diméthyle - sulfoxide et de l'eau	17
CHAPITRE II : Méthodologie	
II.1. Evaluation des enthalpies libres de solvation par les modèles de continuum	21
II.1.1. Modèles de continuum	21
II.1.2. Cavité moléculaire	23
II.2. Estimation théorique des constantes d'acidité	24
II.2.1. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz	24
II.3. Calcul théorique des constantes d'acidité par voie directe	25
II.4. Méthodes de calcul utilisées dans le cadre de ce travail	28
II.4.1. Approche de transfert de proton entre deux solvants	29
II.4.2. Calcul directe utilisant un facteur d'échelle pour la cavité moléculaire	31
II.4.3. Détails des calculs utilisés dans le cadre de ce travail	31

CHAPITRE III : Résultats et discussions

III.1. Descriptif des acides de la série étudiée	34
III.2. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz	35
III.3. Estimation de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine par la méthode d'échange de proton	38
III.3.1. Estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant l'approche du transfert de proton (transfert eau-pyridine)	39
III.3.2. Estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant l'approche du transfert de proton (transfert DMSO-pyridine)	42
III.4. Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche du calcul direct	49
III.4.1. Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche de calcul direct et les résultats du transfert eau-pyridine	49
III.4.2. Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche de calcul direct et les résultats du transfert DMSO-pyridine	50
III.5. Calcul direct (SMD) de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en jouant sur la cavité, sur l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine et en évaluant l'erreur sur le calcul des pKas	51
Conclusions générales	58
Références bibliographiques	60
Résumé	

Liste Des Figures

Figure 1. cavité moléculaire	24
Figure 2. Déviations absolues, AD, des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (Kcal/mol)	36
Figure 3. Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine (kcal/mol). Echange eau-pyridine	40
Figure 4. Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans La pyridine, en utilisant différentes combinaisons (kcal/mol). Echange eau-pyridine	41
Figure 5. Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant la combinaison SMD//Coulomb radii//M062X/6-31+G(d) (kcal/mol). Echange eau-pyridine	42
Figure 6. Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant différentes combinaisons (kcal/mol). Echange DMSO-pyridine	44
Figure 7. Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant la combinaison SMD//Coulomb radii//M062X/6-31+G(d) (kcal/mol). Echange DMSO-pyridine	45
Figure 8. Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine (kcal/mol). Echange DMSO-pyridine	46
Figure 9. Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant quatre valeurs pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans le diméthylsulfoxyde (kcal/mol). Echange DMSO-pyridine	48
Figure 10. Déviations absolues moyennes, MAD	53
Figure 11. Déviations absolues des pKas, AD, calculées en fonction de différentes valeurs du paramètre alpha et de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine	55

Liste Des Tableaux

Tableau 1. Quelques propriétés physiques de la pyridine	17
Tableau 2. Quelques propriétés physiques du diméthylsulfoxyde	18
Tableau 3. Quelques propriétés physiques de l'eau	19
Tableau 4. Valeurs théoriques et expérimentales de l'enthalpie libre de solvation de proton, dans l'eau et le DMSO, proposées dans la littérature et exprimées en kcal/mol	28
Tableau 5. Acides de la série étudiée	34
Tableau 6. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz (kcal /mol)	35
Tableau 7. Déviations absolues (AD) des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (kcal/mol)	37
Tableau 8. Déviations absolues moyennes (MAD) et déviations absolues maximales (AD_{max}) des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (kcal/mol)	37
Tableau 9. Valeurs expérimentales des pKas de la série d'acides étudiés, dans la pyridine, l'eau et le diméthylsulfoxyde (kcal/mol)	38
Tableau 10. Valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, moyennes et déviation absolues (kcal/mol). <i>Echange eau-pyridine</i>	39
Tableau 11. Enthalpie libre de solvation de proton, dans le diméthylsulfoxyde (kcal/mol)	42
Tableau 12. Valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine moyennes et déviation absolues (kcal/mol). <i>Echange DMSO-pyridine</i>	43
Tableau 13. Déviations absolues, AD (kcal/mol)	47
Tableau 14. Déviations absolues moyennes, MAD (Unités pKa)	49
Tableau 15. Déviations absolues moyennes, MAD (Unités pKa)	51
Tableau 16. Déviations absolues moyennes, MAD, relatives aux différents couples. (Unités pKa)	52
Tableau 17. Valeurs des pKas des acides de la série étudiée, calculées pour différents couples (α , $G^{Pyr_{solv}}(H^+)$). (Unités pKa).	54
Tableau 18. Valeurs des déviations des pKas, calculées pour différents couples (α , $G^{Pyr_{solv}}(H^+)$). (Unités pKa).	56

Liste Des Schémas

Schéma 1. Cycle thermodynamique de l'approche directe	26
Schéma 2. Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa	27
Schéma 3. Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa d'un acide AH, dans un solvant i	29
Schéma 4. Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa d'un acide BH ⁺ , dans un solvant i	30

Liste Des Abréviations

HF	Méthode Hartree-Fock
DFT	La théorie de la fonctionnelle de densité
B3LYP	Fonctionnelle hybride (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr)
M06-2X	Global hybride fonctionnel, fonctionnelle de Minesotta
CBS-QB3	Méthode composite (complet Basis Set)
CPCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model
IEFPCM	Integral equation formalism Polarizable continuum model
SMD	Universal solvation model base on soluté électron densité
pKa	Constante d'acidité
Ka	La constante d'équilibre
ΔG_{gaz}	L'enthalpie libre de déprotonation en phase gazeuse
ΔG_{Sol}	L'enthalpie libre de déprotonation dans la phase aqueuse
$G^\circ(\text{HA})$	L'enthalpie libre de l'acide en phase gazeuse
$G^\circ(\text{A}^-)$	L'enthalpie libre de la base conjuguée en phase gazeuse
$\Delta G_{solv}(\text{H}^+)$	L'enthalpie libre de solvation de H^+
$G_{Sol}^*(\text{HA})$	L'enthalpie libre de l'acide en solution
$G_{Sol}^*(\text{A}^-)$	L'enthalpie libre de la base conjuguée en solution
ADmax	La déviation absolue maximale
MAD	La déviation moyenne absolue
Exp(pka)	La valeur expérimentale de Constante de dissociation

Introduction Générale

Introduction générale

La compréhension du comportement des protons, de leurs concentrations ainsi que leurs processus de transfert, dans les solutions aqueuse ou nonaqueuse, représentent l'un des concepts cruciaux et fondamentaux en chimie et en biochimie. L'enthalpie libre de solvation du proton dans un solvant donné représente l'une des grandeurs thermodynamiques les plus importantes. La détermination de cette grandeur constitue l'un des défis majeurs pour les physico-chimistes [1]. A titre d'exemple, les valeurs proposées, pour l'enthalpie libre solvation de proton dans l'eau ou le diméthylsulfoxyde, pendant de longues décennies, ont été souvent contradictoires et controversés.

Les mesures directes des enthalpies libres de solvation de proton sont impossibles, pour les déterminer, des données d'origine théoriques et expérimentales sont utilisées ; telles que les enthalpies libres de déprotonation des acides dans la phase gaz, les valeurs des pK_a et les enthalpies libres standards de solvation des acides et de leurs bases conjuguées [2-5]. Durant plus de deux décennies, l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau était incertaine elle varie de -252.6 jusqu'à -271.7 kcal/mol [3,6], jusqu'à ce que Tissandier et ces collaborateurs [7] ont proposés la valeur de -264 kcal/mol. Quelques années plus tard une correction de -1.9 kcal/mol, relative à la définition des états standards, à été ajoutée à la valeur proposée par Tissandier, conduisant ainsi à ce qui représente désormais la valeur consensuelle de -265.9 kcal/mol [8].

Les données thermodynamiques relatives à la déprotonation des acides et à la solvation du proton dans la pyridine sont extrêmement rares. Lors de la réalisation de la recherche bibliographique, relative à ce travail, seules huit valeurs de pK_a [9] ainsi que deux valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine [10] ont été retrouvés. Afin de vérifier la véracité et l'exactitude de ces données deux approches théoriques ont été utilisées dans le cadre de ce travail. La première approche, que l'on appelle dans le cadre de ce travail approche de transfert de proton entre deux solvant, consiste à utiliser les valeurs expérimentales des pK_a ainsi que les enthalpies libres de solvation des acides et de leurs bases conjuguées, évaluées par des modèles de continuum, dans l'eau et la pyridine, puis dans le diméthylsulfoxyde et la pyridine. La deuxième approche utilisée est purement théorique, elle consiste, d'une part, à calibrer la cavité moléculaire prise lors des évaluations des enthalpies libres de solvation et d'autre part, faire un balayage sur des valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine sur un large intervalle, allant de -260 à -280 kcal/mol, par la suite la meilleure combinaison relative à la paramétrisation de la cavité et à l'enthalpie libre de solvation de proton est déduite.

Introduction générale

Ce mémoire relatif au projet de fin d'étude est présenté en trois chapitres. Dans le premier chapitre une synthèse bibliographique contenant l'essentiel des concepts relatifs aux caractères acido-basiques est présentée. Le deuxième chapitre contient les détails de calculs et des approches théoriques utilisés dans le cadre de ce travail. Le dernier chapitre regroupe l'essentiel des résultats obtenus avec les discussions et les conclusions qui en découlent.

Chapitre 1

Synthèse Bibliographique

I.1. Introduction :

Le proton est une espèce chimique exceptionnelle, unique dans son comportement, unique dans sa réactivité et sa physicochimie. En phase liquide et en raison de sa structure particulière il est toujours attaché à une molécule de solvant ou à l'un des solutés présents en solution. Le processus d'annexion et de transfert de proton, entre l'entité susceptible de le fournir et l'entité capable de l'accepter, contrôle l'ensemble des aspects relatifs aux forces des acides, à l'acidité du milieu et éventuellement aux réactions chimiques ayant lieu dans la solution.

Étant donné qu'un proton libre n'existe pas en solution liquide, la libération de proton par un acide est immédiatement suivie par sa fixation par une base. L'étude du transfert du proton depuis des espèces telles que les acides carboxyliques, les phénols, les acides sulfoniques et les amines, et vers des espèces susceptibles d'être des bases, ou des bases conjuguées d'autres acides, a fourni des informations considérables utilisées en chimie inorganique ainsi qu'à la réactivité organique [11]

I.2. Rappels des théories sur les acides et les bases :

Les théories relatives aux classements et à l'identification des acides et des bases ont évoluées d'une manière générale, avec l'évolution de la chimie ; la première classification moderne est attribuée à Svante Arrhenius, alors que la plus récente et celle de Lewis ou encore Lux-Flood. Cependant la théorie et la définition la plus populaire et la plus utilisée par les chimistes est peut-être celle introduite par Brønsted et Lowry.

Le chimiste suédois August Svante Arrhenius a proposé, en 1884, une classification spécifique de quelques composés chimiques, dissous dans les solutions aqueuses ; un acide est un composé chimique susceptible de libérer un ou plusieurs protons, il augmente ainsi la concentration des protons dans la solution, alors qu'une base peut libérer un ou plusieurs ions hydroxyle et augmente ainsi la concentration de ces derniers dans la solution. La théorie d'Arrhenius se limite aux solutions aqueuses, ainsi l'acide chlorhydrique pur dissout dans un solvant organique tel que l'aniline ou la pyridine ne conduit pas à une solution acide, de même la potasse dissoute dans l'ammoniaque ne produit pas une solution basique.

Cette théorie explique, d'une manière simple et précise, comment les acides et les bases réagissent entre eux, pour produire de l'eau et des sels. Cependant, elle est incapable d'expliquer pourquoi certaines substances qui ne contiennent pas d'ions hydroxyde, comme l'ion fluorure ou l'ion nitrite peuvent donner des solutions basiques, lorsqu'elles sont dissoutes dans l'eau.

Les deux chimistes Johannes Nicolaus Brønsted et Thomas Martin Lowry ont proposés indépendamment, plus tard en 1923, une théorie définissant les acides et les bases par rapport à leurs capacités de fournir ou de capter des protons, respectivement. Dans cette théorie, les acides sont définis comme des donneurs de protons, tandis que les bases sont définies comme des accepteurs de protons [12]. Dans le cadre de cette théorie, un composé qui agit à la fois comme acide et base de Brønsted-Lowry est appelé amphotère. Ceci a amélioré considérablement la définition d'Arrhenius, car une substance n'avait plus besoin de contenir des protons labiles ou des ions hydroxyle pour être classer comme substances acide ou basique.

Selon les deux théories précédentes le caractère acide ou basique, d'une substance chimique est obligatoirement liée à son aptitude à céder ou capter un proton. La théorie formulée par le chimiste américain Gilbert Newton Lewis en 1923 et énoncée en 1938, a étendu considérablement les notions d'acidité et de basicité. Ainsi, suivant cette théorie, un acide de Lewis est un accepteur de doublet électronique, alors qu'une base est toute entité capable de fournir des doublets électroniques. Suivant cette théorie, le trifluorure de bore et le trichlorure d'aluminium sont des acides, puisqu'ils possèdent des cases quantiques vacantes. Or l'ammoniaque et l'oxyde de diméthyle sont des bases, car ils sont capables de fournir des doublets électroniques.

La dernière et la moins populaire des théories relatives aux acides et aux bases est celle proposée par le chimiste allemand Hermann Lux en 1939, puis améliorée par le norvégien Hakon Flood en 1947. Elle stipule qu'un acide est un composé qui peut accepter un ion oxyde alors qu'une base peut fournir un ion oxyde. [13]

I.3. Les réactions entre acide et base :

Les réactions entre acides et bases, selon la théorie de Brønsted et Lowry [14], correspondent à une migration du proton de l'acide vers la base. Comme nous l'avons vu, Le proton étant une particule élémentaire chargée positivement, facilement détachable, lorsque l'acide est soumis à une forte polarisation, il est ensuite fixé par un doublet électronique appartenant à la base. Lorsque la réaction se déroule en phase aqueuse, le transfert de proton est assuré par les molécules d'eau suivant, le mécanisme de Grotthuss [15]. Il est à noter que ce mécanisme peut être étendu à tous les solvants pouvant former des liaisons hydrogène.

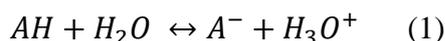
Selon la théorie de Lewis, la réaction entre un acide et une base se traduit par la mise en commun d'une paire d'électrons ; l'acide accepte donc le doublet électronique provenant de la base de Lewis. Ce type de réaction fait partie des réactions de complexation, puisque les nombre d'oxydation restent inchangés. Enfin et suivant la théorie de Lux et Flood, une réaction acido-

basique peut avoir lieu, lorsqu'un ion oxyde est mise en jeu entre l'acide et la base définis suivant cette théorie.

I.4. Pourquoi un acide est-il plus fort ou plus faible ?

Une classification simple et pratique de la force des acides, consiste à diviser les effets agissant sur une entité acide en deux ; catégories, à savoir : interne et environnemental. Les effets internes sont ceux relatifs à la molécule de l'acide, telle que la polarité de la liaison relative au proton labile et l'effet inductif observé sur cette dernière. D'autre part la stabilité de l'anion représentant la base conjuguée peut, dans certaines situations, expliquer la force d'un acide. Ces types d'effets peuvent être observés en solution liquide et même en phase gaz.

Les effets environnementaux sont ceux relatifs à la nature chimique du solvant (polaire apolaire, protique, aprotique..., etc.), et des interactions intermoléculaires qui se manifestent en solution, à la fois entre les molécules de solvant et celle de l'acide et entre les molécules du solvant et la base conjuguée formée après arrachement du proton la résultante de ces effets complexes définis l'enthalpie libre de déprotonation de l'acide en phase liquide, qui par la suite va quantifier la force d'un acide à travers une constante, appelée constante d'acidité. Cette dernière représente la mesure quantitative de la force d'un acide en solution. Soit la réaction :



La constante d'équilibre, relative à la dissociation d'un acide en solution aqueuse, est exprimée quantitativement par la constante K_a , ou par les quantités associées, pK_a et ΔG^* :

$$k_a = \frac{[H_3O^+].[A^-]}{[AH]} \quad (2)$$

$$pk_a = -\log(k_a) \quad (3)$$

$$\Delta G^* = -R.T.lnk_a \quad (4)$$

La constante logarithmique notée pK_a , dans l'équation 2, est la plus utilisée par les chimistes elle est souvent, mais improprement, appelée constante d'acidité.

Dans l'équation 3, R et T représentent la constante des gaz parfaits et la température respectivement. ΔG^* représente le changement d'enthalpie libre accompagnant la réaction de déprotonation à température et pression constantes, lorsque les produits et les réactifs sont pris dans leur état standard. En règle générale, plus la valeur du pK_a est petite plus l'acide est

dissocié et plus il est fort et inversement plus la valeur du pK_a est grande plus l'acide est faible [16].

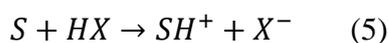
I.5. Effet de la nature de solvant sur la force des acides :

Les réactions acido-basique peuvent être effectuées en phase gaz, liquide ou solide. Cependant, la grande majorité de ce type de réactions est généralement effectuée dans la phase liquide. Le point de départ de ces réactions consiste à dissoudre les réactifs dans le solvant, ce dernier peut être un liquide pur ou un mélange de liquides miscibles. D'un point de vue macroscopique, le solvant est un milieu caractérisé par ses constantes physicochimiques ; telles que le point d'ébullition, la pression de vapeur saturante, la densité, l'indice de réfraction, la constante diélectrique, la conductivité thermique et la tension superficielle. Néanmoins, les propriétés décisives, lors des processus de dissolution et de solvation, sont essentiellement la température et la constante diélectrique du milieu.

D'un point de vue microscopique, le solvant représente un milieu discontinu constitué de particules élémentaires. Ces particules interagissent mutuellement, entre elles, et définissent les propriétés macroscopiques du solvant. Les propriétés moléculaires les plus importantes sont ; le moment dipolaire, la polarisabilité, l'aptitude à être donneur ou accepteur de liaison hydrogène, la capacité à être donneur ou accepteur de paires d'électrons. [17]

En ce qui concerne les réactions de transfert de proton, et puisqu'elles ont lieu généralement en phase liquide, on doit s'attendre à ce que le solvant joue un rôle crucial dans le processus global de ce transfert. De ce fait les solvants peuvent être classés suivant leur comportement par rapport au proton. On peut avoir des solvants protiques ; c.à.d. susceptibles de donner des protons tel que l'eau et les alcools, et des solvants aprotiques, donc incapables de libérer des protons tel que le benzène ou le tétrachlorure de carbone. D'autre part les solvants peuvent être également classés par rapport à l'aptitude de leurs molécules à capter ou repousser les protons, on parle dans ce cas des propriétés protophilie et protophobie respectivement.

La constante diélectrique d'un solvant est directement liée aux interactions intermoléculaires dominantes dans la solution. Son effet agit sur les énergies d'interactions électrostatiques, sur les forces électrostatiques exercées sur les ions, ainsi que sur les champs créés aux alentours de chacun des ions. Considérant le solvant S et l'acide XH, la dissociation de l'acide peut avoir lieu suivant la réaction :



Le travail d'écartement des ions SH^+ et X^- est inversement proportionnelle à la constante diélectrique du solvant. Lorsque la constante diélectrique du solvant est très faible, il est possible que les ions ne se séparent pas, puisque le travail de séparation des ions H^+ et X^- est extrêmement important, dans ce cas les ions SH^+ et X^- restent adjacents et forme une paire d'ions SH^+, X^- . Par conséquent, le caractère acide ne peut être considéré dans ce cas [16].

I.6. Propriétés chimiques et physico-chimiques de la pyridine, du diméthylsulfoxyde et de l'eau :

I.6.1. La pyridine :

La pyridine ou azine C_5H_5N , est un composé hétérocyclique simple et aromatique, elle est un liquide incolore inflammable avec une odeur désagréable. Il peut être fabriquée à partir de charbon brut goudron ou d'autres produits chimiques. Elle est utilisée comme solvants et pour fabriquer de nombreux produits différents tels que médicaments, vitamines, colorants

La pyridine peut également être formée à partir de la dégradation de nombreux matériaux naturels et se mélange également très facilement avec l'eau, est une molécule de polarité moyenne, moins polaire que l'eau. En RMN du proton, la pyridine se présente sous trois pics [18] 8.5 ppm, 7.6 ppm, 7.2 ppm, pour les hydrogènes en α de l'azote, en γ et β respectivement. En spectroscopie infrarouge, la pyridine présente une bande d'absorption autour de 3000 cm^{-1} pour les C-H des carbones sp^2 et sa constante diélectrique à 25°C est de 12,4.

Tableau 1 : Quelques propriétés physiques de la pyridine [19].

Etat physique	Liquide
Masse molaire	79,10 g/mol
Point de fusion	-42°C
Point d'ébullition	$115,2$ à $115,3^\circ\text{C}$
Densité	0,983

La pyridine, dans des conditions normales de température et de pression, est un composé stable. Cependant, elle se décompose à température élevée avec émission de vapeurs de cyanures hautement toxiques. Elle peut réagir vivement, jusqu'à l'explosion, avec les oxydants forts tel que le trioxyde de chrome et les acides forts tels que l'acide sulfurique fumant et l'acide nitrique. De plus, la pyridine peut attaquer le caoutchouc ainsi que certains plastiques.

Foffani et Fornasari et ultérieurement Kubota et Miyazuki ont examiné la réduction du pyridine N-oxyde en solution aqueuse tamponnée et ont montré que, dans ces conditions, le mécanisme de réduction à l'électrode implique la protonation préalable de l'atome d'oxygène [20].

I.6.2. Le dimethyl sulfoxyde :

Le diméthylsulfoxyde, appelé couramment dans la littérature DMSO, est un solvant polaire organosulfuré, aprotique, de formule C_2H_6OS . Il se présente comme un liquide incolore, qui dissout à la fois des composés polaires et non-polaires, et qui est miscible avec une large gamme de solvants organiques ainsi qu'avec dans l'eau.

Tableau2 : Quelques propriétés physiques du diméthylsulfoxyde [21].

Etat physique	Liquide
Masse molaire	78 ,13 g /mol
Point de fusion	18,5 °C
Point d'ébullition	189°C
Densité	1,10

Le DMSO est un produit stable à température ambiante. Il commence à se décomposer à 150°C en donnant des produits toxiques. Il réagit avec de nombreux composés chimiques et se décompose violemment au contact de nombreux chlorures organiques. La réaction avec les acides perchlorique et per-iodique (métaperiodique) peut conduire à des explosions. Le diméthylsulfoxyde réagit dangereusement avec les oxydants, il n'est pas corrosif à l'état pur mais il peut attaquer certains métaux en solution aqueuse [22].

I.6.3. L'eau :

L'eau est un liquide incolore, inodore et sans saveur, la structure chimique de ces molécules lui donne le caractère d'un solvant polaire et protique. Le caractère dipolaire de la molécule d'eau s'explique par la présence des charges partielles portées par ces atomes, ainsi il met en jeu un super-réseau de liaison hydrogène, dans lequel les atomes d'hydrogène possèdent des charges partielles positives et les atomes d'oxygène possèdent des charges partielles négatives. Il est à noter que la structure chimique particulière de la molécule d'eau lui donne un caractère amphotère, ainsi elle peut jouer à la fois le rôle d'un acide et d'une base, et ceci lorsqu'elle mise en contact avec des substances basiques ou acides respectivement [23].

Tableau 3 : Quelques propriétés physiques de l'eau [24].

Etat physique	Liquide
Masse molaire	18 ,01 g /mol
Point de fusion	0°C
Point d'ébullition	100°C

Il est bien connu que l'eau dissout plus de substances que tout autre liquide, de ce fait elle est considérée comme un solvant universel. Les charges associées à ces espèces dissoutes dans l'eau peuvent former des liaisons hydrogène avec l'eau. La pénétration du soluté dans le réseau de molécules d'eau produit une microstructure appelé sphère d'hydratation ou une coquille d'hydratation, elle sert à maintenir les particules séparées et dispersées dans l'eau.

Lorsque des composés ioniques sont dissous dans l'eau, les ions individuels interagissent avec les régions polaires des molécules d'eau, pendant le processus de dissociation, ce qui perturbe leurs liaisons ioniques. La dissociation se produit lorsque des atomes ou des groupes d'atomes se détachent des molécules et forment des ions. A titre d'exemple lorsque des cristaux de sel de table, ou chlorure de sodium sont dissous dans l'eau, les molécules de NaCl se dissocient en ions Na^+ et Cl^- , et des couches d'hydratation se forment autour des ions. L'ion sodium chargé positivement est entouré par les charges partiellement négatives de l'oxygène de la molécule d'eau. L'ion chlorure chargé négativement est entouré par les charges partiellement positives des hydrogènes de la molécule d'eau. Puisque de nombreuses biomolécules sont soit polaires soit chargées, l'eau dissout facilement ces composés hydrophiles. L'eau est cependant un mauvais solvant pour les molécules hydrophobes telles que les lipides [23].

Chapitre 2

Méthodologie

II.1. Evaluation des enthalpies libres de solvation par les modèles de continuum :

II.1.1. Modèles de continuum :

Les modèles de continuum traitent le solvant de façon implicite ; il est considéré comme un espace homogène ayant des propriétés physicochimiques données, dont la plus importante est la constante diélectrique. Ces modèles utilisent des cavités moléculaires contenant le soluté, le solvant se trouve alors en dehors, il est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés physicochimiques telle que densité, pression La distribution de charge du soluté polarise la surface de la cavité moléculaire, qui va être, par la suite, refléter sur la fonction d'onde du soluté [25].

La famille de modèles dénommée PCM regroupe plusieurs modèles. Elle a été développée par Tomasi et ses collaborateurs. Ces modèles utilisent des cavités ayant des formes réalistes conçues en plaçant des sphères sur les atomes qui constituent la molécule. La surface de l'ensemble des sphères constituant la cavité moléculaire. La surface de la cavité est découpée en tesselles. L'interaction électrostatique avec le solvant est, dans ce cas, décrite par l'ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque tesselle. Ce modèle est très efficace en termes de description de la cavité moléculaire et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrostatique entre le soluté et le milieu environnant [26]. Les modèles PCM évaluent l'enthalpie libre de solvation en lui divisant en trois parties distinctes:

$$G_{sol} = G_{es} + G_{dr} + G_{cav} \quad (7)$$

Dans cette équation les termes G_{sol} , G_{es} , G_{dr} et G_{cav} représentent, respectivement, la totalité de l'enthalpie libre de solvation ainsi que ces contributions électrostatiques, de dispersion et de répulsion et le terme de cavitation [27]. Généralement, le terme électrostatique représente la partie dominante de l'enthalpie libre de solvation. La somme des termes G_{dr} et G_{cav} est appelée contribution non-électrostatique à l'enthalpie libre de solvation.

Le formalisme d'équation intégrale IEFPCM est la version actuelle du modèle PCM, appliquée dans les logiciels de chimie quantique courants. IEFPCM est une reformulation du modèle de continuum polarisable diélectrique DPCM, en termes de formalisme d'équation intégrale. Le formalisme IEF présente l'avantage de traiter directement des solvants de différentes natures contrairement aux méthodes IPCM et COSMO [28]. L'un des plus grands défis des modèles PCM est dû au fait qu'ils sont tous dérivés en supposant que la densité de charge de soluté est entièrement enfermée dans la cavité. Ce n'est souvent pas le cas, car les distributions d'électrons

s'étendent souvent au-delà de la cavité. Il a été démontré que le modèle IEFPCM gère bien cet effet par rapport à d'autres modèles de la famille PCM [29].

Le modèle CPCM [30, 31] constitue l'un des modèles couramment utilisés pour explorer l'effet de solvant. Ce modèle est une implémentation de l'approche COSMO proposée par Klamt et ses collaborateurs [32] dans le formalisme PCM. Contrairement à d'autres modèles de solvation, CPCM dérive les charges de polarisation du continuum, causées par la polarité du soluté, à partir d'une approximation de mise à échelle. Si le solvant était un conducteur idéal, le potentiel électrostatique à la surface de la cavité doit disparaître. D'autre part, si la distribution de la charge électrique dans la molécule est connue, par exemple à partir d'une estimation quantochimique, il est alors possible de calculer la charge q^* sur les tesselles de surface [33]. Pour les solvants ayant des constantes diélectriques finies, la charge réelle q est inférieure d'environ un facteur $f(\epsilon)$: $q = f(\epsilon)q^*$, où le facteur $f(\epsilon)$ est approximativement donné par : $f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + x}$. Dans cette dernière équation, le paramètre x prend la valeur 0.5 pour les solutés neutres et la valeur de 0 pour les ions [32].

Le modèle SMD est l'un des modèles de continuum les plus efficaces, en termes de calcul des propriétés thermodynamiques du processus de solvation. Il est basé sur l'utilisation de la densité de charge d'un soluté interagissant avec le continuum diélectrique représentant le solvant réel [34]. La lettre D du terme SMD signifie densité, et indique l'utilisation de la densité électronique complète du soluté, calculée par des méthodes quantiques, sans définir les charges partielles des atomes. Le modèle, universel de solvation, SMD peut être appliqué à tout genre de soluté, chargé ou neutre, dans n'importe quel solvant ou solution, pour lesquels les informations clés telles que la constante diélectrique, l'indice de réfraction et la tension superficielle doivent être disponibles.

Dans le cadre du modèle SMD, l'enthalpie libre de solvation se décompose en trois composantes suivant la relation :

$$\Delta G_S = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{CONC} \quad (8)$$

Le terme ΔG_{ENP} désigne les contributions de l'enthalpie libre électronique (E), nucléaire (N) et de polarisation du continuum (P). Si la géométrie est la même dans la phase gazeuse et dans la solution la contribution ΔG_{ENP} devienne ΔG_{EP} . D'une manière analogue aux modèles PCM le calcul de cette contribution est basé sur l'approche du champ de réaction auto-cohérent donnée par l'expression suivante :

$$\Delta G_{EP} = \langle \Psi | H^{(0)} - \frac{e}{2} \phi | \Psi \rangle + \frac{e}{2} \sum_K Z_K \phi_K - \langle \Psi^{(0)} | H^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \quad (9)$$

Avec :

e : l'unité atomique de la charge.

φ_k : le champ de réaction évalué à l'atome k .

Z_k : le numéro atomique de l'atome k .

$H^{(0)}$: l'Hamiltonien électronique du soluté.

$\Psi^{(0)}$: la fonction d'onde électronique dans la phase gaz.

Ψ : la fonction d'onde électronique polarisée du soluté en solution.

Dans l'équation 8, le terme ΔG_{CDS} représente les contributions de l'enthalpie libre de solvation qui regroupe la cavitation C, la dispersion D, et le réarrangement du solvant S. Ce terme non-électrostatique de l'enthalpie libre de solvation est donné par :

$$G_{CDS} = \sum_K^{atoms} \sigma_K A_K(R, \{R_{Z_K} + r_S\}) + \sigma^{[M]} \sum_K^{atoms} A_K(R, \{R_{Z_K} + r_S\}) \quad (10)$$

Où : σ_K et $\sigma^{[M]}$ désignent la tension de surface atomique de l'atome k et la tension de surface moléculaire, respectivement .

A_K : Est la surface accessible aux solvants (SASA) de l'atome K .

R : Désigne la géométrie moléculaire pour laquelle la SASA est définie.

r_S : Représente le rayon moléculaire du solvant

R_{Z_K} : Représentent l'ensemble de tous les rayons atomiques de van der Waals.

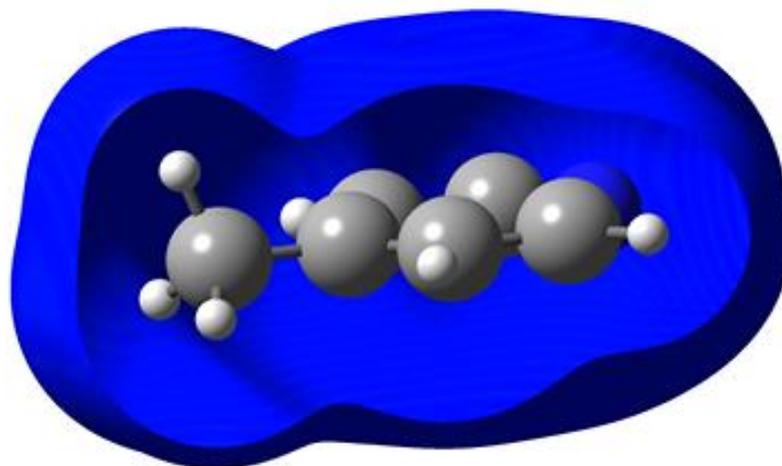
Le dernier terme ΔG_{CONC} désigne le terme de correction de la variation de l'enthalpie libre ΔG entre l'état standard en phase gaz (1atm) et l'état standard en solution (1M).

II.1.2. Cavité moléculaire

La cavité est une région vide du milieu diélectrique recouvrant le soluté. Lors de l'utilisation d'une approche de solvant implicite, le choix de sa forme et de sa taille est très important. Par conséquent, une mauvaise représentation de la forme et/ou de la taille d'une cavité conduit à une mauvaise évaluation du champ de réaction, et donc l'estimation des contributions électrostatique et non électrostatique de l'enthalpie libre de solvation sera incorrecte.

Les formes de cavités utilisées dans les différentes variétés des modèles de continuum peuvent être classées comme suit :

1. Formes régulières (sphères, ellipsoïdes, ...).
2. Formes moléculaires obtenues avec des sphères imbriquées centrées sur les atomes.
3. Formes moléculaires obtenues en exploitant les définitions des fonctions.
4. Formes issu des surfaces d'iso-densité [35].

Figure 1 : cavité moléculaire.

II.2. Estimation théorique des constantes d'acidité :

La connaissance des valeurs des constantes d'acidité, ou de dissociation d'un acide, est indispensable pour la compréhension et la prédiction des mécanismes de plusieurs réactions fondamentales en chimie. Ces valeurs révèlent l'état de déprotonation d'une espèce acide dans un solvant donné [36]. Le calcul des pKa est particulièrement important lorsque les molécules, auxquelles on s'intéresse, n'ont pas encore été synthétisées ou celles pour lesquelles la détermination expérimentale des pKa est délicate, comme les acides extrêmement faibles ou extrêmement forts [26].

D'un point de vue théorique, l'utilisation des cycles thermodynamiques lors du calcul des constantes d'acidité nécessite l'évaluation des enthalpies libres de solvation, des espèces chimiques intervenant dans l'équilibre de dissociation de l'acide. Ces grandeurs sont déterminées par voie quantochimique ou bien en faisant appel à des méthodes basées sur des approches de mécanique statistique telles que la méthode de Monte Carlo. Certains cycles thermodynamiques nécessitent la connaissance de l'enthalpie libre de solvation du proton dans un solvant donné ainsi que l'enthalpie libre de la réaction de déprotonation en phase gaz.

II.2. 1. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz :

La mesure de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz permet de connaître l'effet d'un solvant sur les ions, qui en résultent lors de la dissolution d'un acide, de Brønsted, dans un solvant donné. A titre d'exemple Le fluorure d'hydrogène joue le rôle d'un acide faible lorsqu'il est dissous dans l'eau, son pKa est de l'ordre de 3.15[37]. En phase gaz il devient extrêmement faible, car sa base conjuguée est très forte, son enthalpie libre de déprotonation est de l'ordre de 1503.7 kJ/mol [38]. Dans le diméthylsulfoxyde, le pKa du fluorure d'hydrogène est de

l'ordre de 15.0[39], ce qui signifie qu'il est très faible dans ce solvant organique. La comparaison des valeurs des pKa, dans différents solvants, avec l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz peut ainsi élucider le rôle du processus de solvation.

La mesure de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz se fait principalement par des méthodes spectroscopiques. L'estimation théorique de cette grandeur, par voie quantochimique est assez simple. Soit la réaction de déprotonation suivante :



L'expression de l'enthalpie libre est donnée par la relation suivante :

$$\Delta G_{gas}^{\circ} = G^{\circ}(A^-) + G^{\circ}(H^+) - G^{\circ}(AH) \quad (11)$$

Les valeurs de $G^{\circ}(A^-)$ et $G^{\circ}(AH)$ se calculent directement par un niveau de calcul approprié alors que la valeur de $G^{\circ}(H^+)$ ne peut être évaluée par voie quantochimique, elle est par contre calculée en utilisant les équations de base de la thermodynamique ainsi que la relation de Sackur-Tetrode [40]; l'énergie de translation étant égale à $3/2 R.T$ et sachant que $P.V=R.T$ et $H^{\circ}=E+P.V$ signifie que $H^{\circ}=5/2 P.T$ d'où $H^{\circ}=1.48 \text{ kcal/mol}$. D'autre part l'équation de Sackur-Tetrode attribue au terme entropique $T.S^{\circ}$ la valeur 7.76 kcal/mol , ce qui conduit à la valeur de $G^{\circ}(H^+)$ de -6.28 kcal/mol .

En ce qui concerne l'évaluation des enthalpies libres des espèces AH et A^- , elle se fait généralement par des méthodes composites telles que les méthodes CBS ou Gaussian-n conduisant ainsi à une très bonne estimation de ces grandeurs [41].

Le calcul des enthalpies libres des espèces AH et A^- , dans la phase gaz, peut être effectué également en termes de différence des énergies électroniques et des contributions thermiques à l'enthalpie libre de chacune de ces espèces ; la contribution électronique est souvent évaluée en utilisant un niveau de calcul élevé, qui tient compte des corrélations électroniques, d'autre part, la contribution thermique et l'optimisation des géométries moléculaires sont obtenues en utilisant un niveau de calcul modéré tel que les fonctionnelles B3LYP ou PBE1PBE de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

II. 3. Calcul théorique des constantes d'acidité par voie directe :

Avant d'entamer l'approche directe de calcul des constantes d'acidité, utilisée dans le cadre de ce travail, il convient tout d'abord de noter que, quelle que soit le protocole thermodynamique de réaction adopté, le calcul de l'enthalpie libre, ayant lieu dans la solution est généralement réalisé via un cycle thermodynamique, dans lequel les enthalpies libres de réaction sont obtenues en

additionnant l'enthalpie libre correspondante à la phase gaz et la différence entre les enthalpies libres de solvation relatives aux produits et aux réactifs comme le montre le schéma suivant :

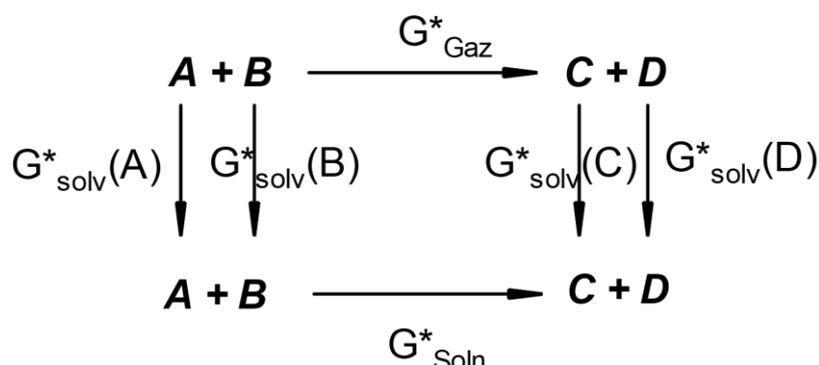


Schéma 1 : Cycle thermodynamique de l'approche directe

L'expression de l'enthalpie qui se déroule en solution est donnée par la relation suivante :

$$\Delta G^*_{\text{soln}} = \Delta G^*_{\text{gaz}} + \sum_{i=1}^{N_{\text{produit}}} n_i \Delta G^*_{\text{solv},i} - \sum_{j=1}^{N_{\text{reactif}}} n_j \Delta G^*_{\text{solv},j} \quad (12)$$

Dans l'équation 12, l'état standard est pris par rapport à un liquide idéal, dont la concentration est de 1 mol/L. En supposant que le comportement des gaz est parfait, il faut ajouter à l'enthalpie libre de réaction dans la phase gaz (notée ΔG^*_{gaz}), une correction correspondant à $\Delta nRT \ln(R'T)$, car l'état standard relatif à l'état gaz est généralement pris égal à 1 atm. Dans ce terme correctif Δn se réfère à la variation du nombre d'espèces dans la réaction et R et R' représentent la constante des gaz parfaits exprimée en J/mol.K et L.atm/mol.K, respectivement. Il faut noter que, d'une manière générale, l'enthalpie libre relative à la phase gaz, ΔG^*_{gaz} , est calculée en utilisant les géométries optimisées en phase gaz, alors que les enthalpies libres de solvation, $\Delta G^*_{\text{solv},i}$, sont calculées en utilisant les géométries optimisées en solution. Cependant, l'utilisation des géométries optimisées en phase gaz, pour l'ensemble des calculs constitue une bonne approximation et peut conduire à des résultats très satisfaisants, en particulier pour les espèces chimiques dont la géométrie n'est pas complexe et ne change pas sous l'effet du processus de solvation.

Lors de l'utilisation des cycles thermodynamiques, pour calculer les constantes d'acidité l'enthalpie libre relative à la phase gaz est généralement évaluée par des méthodes ab initio avec un niveau de calcul élevé, afin de réduire l'imprécision. Des valeurs expérimentales issues de la littérature [31] ou des bases de données, telle que la base américaine NIST [42], sont également employées. Les enthalpies libres de solvation sont calculées avec un modèle de

continuum en utilisant un type de cavité bien déterminé et un niveau de calcul généralement modéré.

Le cycle thermodynamique directe représente le cycle le plus simple et le plus utilisé, parmi tous les cycles proposés dans la littérature. Cependant, il doit être utilisé avec prudence, et ce à cause de l'erreur significative qui peut accompagner les résultats qui découlent de son utilisation. A titre d'exemple, la marge d'erreur acceptable lors du calcul des pKa dans l'eau est de l'ordre de 3.5 unité pKa [43]. Le cycle thermodynamique directe peut être schématisé comme suit :

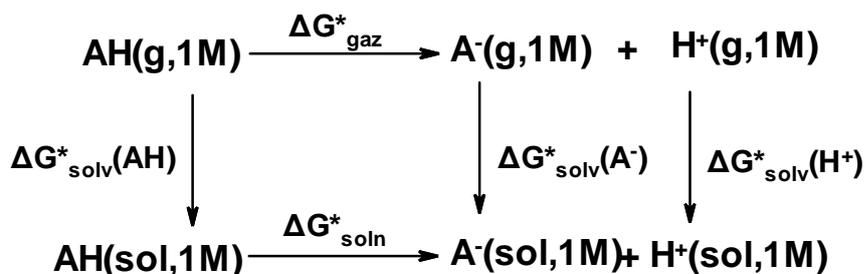


Schéma 2 : Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa.

L'expression permettant le calcul de la constante pKa est la suivante :

$$pK_a = \frac{\Delta G^*_{\text{soln}}}{RT \ln(10)} \quad (13)$$

Où R et T sont, respectivement, la constante des gaz parfait et la température absolue, alors que le terme ΔG^*_{soln} est donné par l'équation suivante :

$$\Delta G^*_{\text{soln}} = \Delta G^*_{\text{gas}} + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+) + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-) - \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH}) \quad (14)$$

Dans l'équation 14, le terme ΔG^*_{soln} représente l'enthalpie libre de déprotonation de l'acide dans la solution, le terme ΔG^*_{gaz} correspond à l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz alors que les contributions $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+)$, $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-)$ et $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH})$ désignent les enthalpies libres de solvation de proton, de la base conjuguée A^- et de l'acide AH respectivement. Les valeurs des termes $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-)$ et $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH})$ sont souvent calculées directement par des modèles de continuum. Cependant la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton, dans un solvant donné, ne peut pas être évaluée par un calcul quantochimique directe, la valeur de $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ utilisée est souvent issue de la littérature, quel que soit son origine ; expérimentale ou théorique.

Il est à noter que la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton, dans un solvant donné est une grandeur difficile à déterminer, sa détermination a été toujours un sujet de débat entre les physico-chimistes [4, 43]. A titre d'exemple le tableau suivant rassemble quelques valeurs

théoriques et expérimentales de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau et dans le dimethylsulfoxyde :

Tableau 4 : Valeurs théoriques et expérimentales de l'enthalpie libre de solvation de proton, dans l'eau et le DMSO, proposées dans la littérature et exprimées en kcal/mol.

Solvant	$\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ kcal/mol	Méthode de détermination Théorique Ou expérimentale Th ou Ex	Référence
Eau	-265,9	Valeur consensuelle	[43], [44]
	-264	Th et Ex	[45], [46], [47], [48]
	-262,7	Th	[49], [50]
	-262,4	Th	[51]
	-261,85	Th	[52], [53]
	-259,5	Th	[54], [55], [56]
DMSO	-270,5	Ex	[57]
	-273,3	Ex	[58]
	-2668,55	Ex	[59]
	-268,6	Ex	[60]
	-266,4	Th	[43]
	-273,2	Th	[61]
	-267,0	Th	[62]
	-267,6	Th	[63]
	-261,1	Th	[64]

Comme le montre les valeurs présentées dans le tableau 4, la valeur consensuelle de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau est de l'ordre de -265.9 kcal/mol. En ce qui concerne le dimethylsulfoxyde aucune valeur consensuelle n'a été proposée à nos jours cette grandeur fait toujours débat entre la communauté des physico-chimistes.

II.4. Méthodes de calcul utilisées dans le cadre de ce travail :

Afin d'évaluer l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$, nous avons utilisés deux approches différentes, en se basant sur des valeurs expérimentales de pKa relatives à ce solvant [9]. La première approche utilisée consiste à calculer $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$ en exploitant les quelques valeurs de pKa disponibles dans la pyridine et dans un autre solvant *i* dont la valeur de $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, i)$ est supposée connue. Les deux solvants utilisés dans notre cas

sont l'eau et le diméthylsulfoxyde. La deuxième approche utilisée suppose que $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$ et les tailles des cavités moléculaires, des acides et de leurs bases conjuguées dissous dans la pyridine, sont des inconnues. Le calcul des pKa relatives à la pyridine est effectué par un cycle thermodynamique directe, accompagné par un ajustement des cavités moléculaires et d'un balayage des valeurs possible de $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$. Par la suite, les écarts des valeurs obtenues par rapport aux valeurs expérimentales sont calculés, et la meilleure combinaison du volume de la cavité et de la valeur de $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$ est sélectionnée.

II.4.1. Approche de transfert de proton entre deux solvants :

Soit le cycle thermodynamique directe, relatif à la dissociation de l'acide AH dans la pyridine et/ou dans un autre solvant i, qui peut être dans notre cas soit l'eau ou le diméthylsulfoxyde :

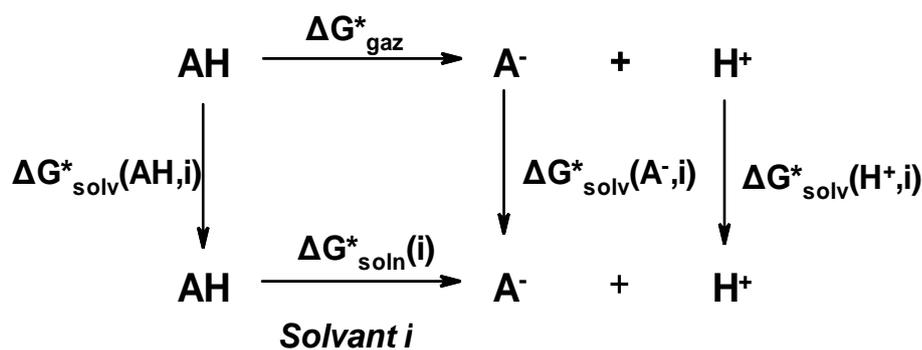


Schéma 3 : Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa d'un acide AH, dans un solvant i.

D'après le cycle représenté dans le schéma 4, l'expression de la constante pKa(py) dans la pyridine est donnée par :

$$pK_a(\text{py}) = \frac{\Delta G^*_{\text{soln}}(\text{py})}{RT \ln 10} \quad (15)$$

$$\text{Soit : } pK_a(\text{py}) = \frac{\Delta G^*_{\text{gas}} + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py}) + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-, \text{py}) - \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH}, \text{py})}{R.T. \ln 10} \quad (16)$$

Où les termes $\Delta G^*_{\text{soln}}(\text{py})$, ΔG^*_{gaz} , $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py})$, $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-, \text{py})$ et $\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH}, \text{py})$ représentent l'enthalpie libre de déprotonation de l'acide dans la pyridine, l'enthalpie libre de déprotonation de l'acide dans la phase gaz et les enthalpies libres de solvation du proton, de la base conjuguée et de l'acide dans la pyridine, respectivement.

L'équation 16 peut encore s'écrire :

$$pK_a(\text{py}) \cdot (R.T. \ln 10) = \Delta G^*_{\text{gas}} + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{H}^+, \text{py}) + \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-, \text{py}) - \Delta G^*_{\text{solv}}(\text{AH}, \text{py}) \quad (17)$$

L'utilisation du même cycle afin de calculer le pKa du même acide dans un autre solvant *i*, qui peut être soit l'eau ou le DMSO conduit à la relation suivante :

$$pK_a(i). (R.T. \ln 10) = \Delta G_{gas}^* + \Delta G_{solv}^*(H^+, i) + \Delta G_{solv}^*(A^-, i) - \Delta G_{solv}^*(AH, i) \quad (18)$$

La soustraction effectuée entre les deux équations 17 et 18, membre à membre, conduit à la relation suivante :

$$[pK_a(py) - pK_a(i)]. (R.T. \ln 10) = \Delta G_{solv}^*(H^+, py) - \Delta G_{solv}^*(H^+, i) + \Delta G_{solv}^*(A^-, py) - \Delta G_{solv}^*(A^-, i) - \Delta G_{solv}^*(AH, py) + \Delta G_{solv}^*(AH, i) \quad (19)$$

Ce qui conduit à :

$$\Delta G_{solv}^*(H^+, py) = [pK_a(py) - pK_a(i)]. (R.T. \ln 10) + \Delta G_{solv}^*(H^+, i) - \Delta G_{solv}^*(A^-, py) + \Delta G_{solv}^*(A^-, i) + \Delta G_{solv}^*(AH, py) - \Delta G_{solv}^*(AH, i) \quad (20)$$

Dans l'équation 20, les valeurs des pKa sont connues, la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans le solvant *i* est également connue, les enthalpies de solvation de l'acide ainsi que sa base conjuguée, dans les deux solvants sont calculées par voie quantochimique. En définitive, l'unique variable à calculer est l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine.

Dans le cas où l'acide considéré est de forme BH^+ un cycle thermodynamique similaire à celui du schéma 4 est utilisé :

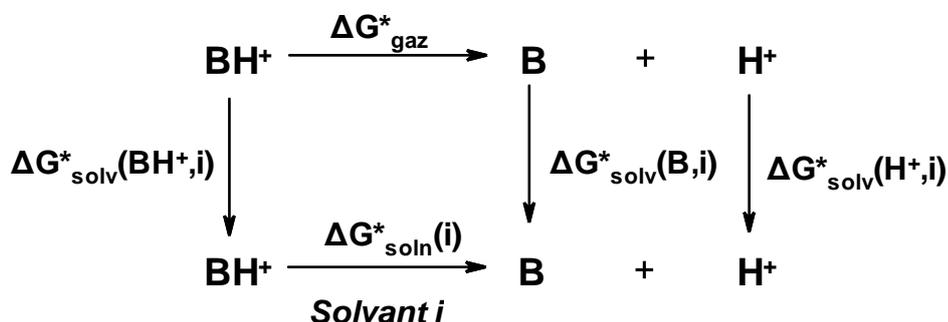


Schéma 4 : Cycle thermodynamique directe, permettant le calcul de pKa d'un acide BH^+ dans un solvant *i*.

En se basant sur des relations similaires aux équations 15 à 20, l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine est, dans ce cas, donnée par :

$$\Delta G_{solv}^*(H^+, py) = [pK_a(py) - pK_a(i)].(R.T.ln10) + \Delta G_{solv}^*(H^+, i) - \Delta G_{solv}^*(B, py) + \Delta G_{solv}^*(B, i) + \Delta G_{solv}^*(BH^+, py) - \Delta G_{solv}^*(BH^+, i) \quad (21)$$

Cette dernière équation est identique à l'équation 20, seule la forme de l'acide considéré change. Elle permet de déduire directement la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine.

II.4.2. Calcul directe utilisant un facteur d'échelle pour la cavité moléculaire :

La seconde approche utilisée, dans le cadre de ce travail, pour évaluer l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine, consiste à évaluer les pKa par voie purement théorique en utilisant un cycle thermodynamique directe. Lors de l'utilisation d'un modèle de continuum, la cavité moléculaire est modifiée en multipliant les rayons des sphères centrées sur les atomes, par un facteur d'échelle ; en passe ainsi des cavités de petite taille à des cavités de grande taille tout en évaluant les enthalpies libres de solvation, relatives à l'acide et sa base conjuguée. Cette procédure a été suivie car nous n'avons trouvés aucune paramétrisation des cavités moléculaires pour la pyridine, concernant l'un des modèles de continuum implémentés dans le logiciel Gaussian09 [67]. Les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont calculées indépendamment. Les valeurs des pKa sont par la suite calculées, suivant les relations 16 et 10, en injectant des valeurs de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine, allant de -260 à -280 kcal/mol avec un pas de 1 kcal/mol. Enfin les déviations absolues moyennes sont calculées, par rapport aux données expérimentales, pour chaque couple (facteur d'échelle, valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine). Une représentation graphique de l'ensemble des résultats collectés nous guidera à la meilleure paramétrisation de la cavité ainsi qu'à la meilleure estimation de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine. Les conclusions tirées à partir de cette approche sont par la suite validée en faisant la comparaison avec les résultats de la première approche.

II.4.3. Détails des calculs utilisés dans le cadre de ce travail :

Tous les calculs réalisés dans le cadre de ce travail ont été accomplis en utilisant le logiciel Gaussian09 [65]. Dans un premier temps les acides de la série étudiée ainsi que leurs bases conjuguées ont été optimisés en phase gaz, en utilisant les niveaux de calcul HF/6-31+G(d,p) [66], B3LYP/6-31+G(d,p) [67,68], M062X/6-31+G(d,p) [69] ainsi que la méthode composite CBS-QB3 [70 ,71]. Par la suite des calculs de fréquence ont été effectués sur les géométries optimales en utilisant les trois premiers niveaux de calcul, afin de s'assurer que les géométries optimales obtenues correspondent à des états stationnaires, et de calculer les enthalpies libres

correspondantes. Les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont, par la suite comparées et commentées par rapport aux valeurs expérimentales, publiées dans la base de données américaine NIST [42].

L'étude du processus de solvation, concernant la première approche utilisée, a été réalisée avec les modèles de continuum CPCM [72], IEFPCM [26] et SMD [73]. Cette étude a été menée pour l'eau, le diméthylsulfoxyde et la pyridine. Trois types de rayons atomiques, relatifs à la formation de la cavité moléculaire, ont été utilisés pour les calculs réalisés avec les modèles CPCM et IEFPCM à savoir ; UAHF, UAKS et UA0. Les rayons atomiques utilisés pour le modèle SMD sont les rayons de Coulomb, implémentés dans le code Gaussian, suivant la paramétrisation des développeurs de ce modèle. La valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans l'eau utilisée est la valeur consensuelle de -265.9 kcal/mol. Étant donné qu'il n'existe pas de valeur consensuelle pour l'enthalpie libre de solvation du proton dans le diméthylsulfoxyde, quatre valeurs ont été prises -270.5 [74] et -268.6 kcal/mol [75,10] ; deux valeurs d'origine expérimentale ; et deux valeurs d'origine théorique ; -267.6 [63] et -266.4 kcal/mol [43]. Les valeurs estimées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine sont comparées et commentées par rapport aux valeurs proposées dans la littérature [10].

Lors de l'utilisation de la deuxième approche, seul le modèle SMD a été utilisé. Les volumes des cavités moléculaires ont été modifiés, en multipliant les rayons des sphères, centrées sur les atomes de la molécule, par un facteur d'échelle, alpha, allant de 0.7 à 1.9 avec un pas de 0.1. Pour chaque valeur du paramètre alpha, les valeurs des pKa des acides de la série sont calculées, en prenant des valeurs de l'enthalpie libre de proton dans la pyridine, allant de -260 à -280 kcal/mol. En définitive, 80 estimations de valeur de pKa ont été faites pour chaque acide. La conclusion sur la meilleure combinaison du paramètre alpha et de l'enthalpie libre de solvation est par la suite réalisée sur l'ensemble des résultats collectés.

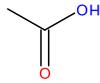
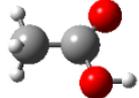
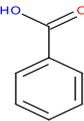
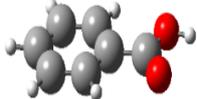
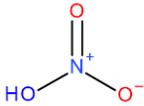
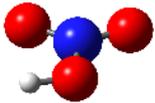
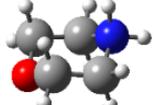
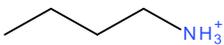
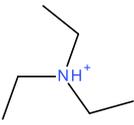
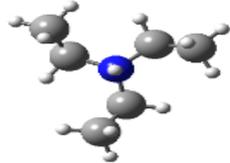
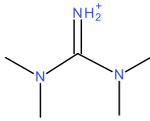
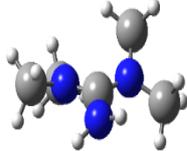
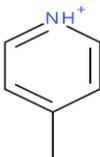
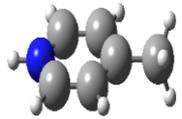
Chapitre 3

Résultats et Discussions

III.1. Descriptif des acides de la série étudiée :

La série des acides étudiés comporte huit composés, dont trois représentent des acides ordinaires ; deux acides carboxyliques et un acide inorganique, les acidités des cinq autres composés sont dues aux protons supplémentaires qu'ils portent. Le choix des acides de la série a été dicté par la disponibilité des données expérimentales, relatives aux valeurs des pKas dans la pyridine. Nous avons donc affaire à deux types d'acides ; les neutres (Acétique, Benzoïque et Nitrique) et les cationiques (Morpholine, N-butylamine, Triéthylamine, Tetraméthylguanidine et Picoline). La nomenclature, les formules brutes ainsi que les structures chimiques sont rassemblées dans le tableau 1.

Tableau 5 : Acides objet de l'étude.

Espèce acide	Symbole	Formule	Structure	Structure 3D
Acide acétique	C1	C ₂ H ₄ O ₂		
Acide benzoïque	C2	C ₇ H ₆ O ₂		
Acide nitrique	C3	HNO ₃		
Morpholine-H ⁺	C4	C ₄ H ₁₀ NO ⁺		
N-butylamine-H ⁺	C5	C ₄ H ₁₂ N ⁺		
Triéthylamine-H ⁺	C6	C ₆ H ₁₆ N ⁺		
Tetraméthylguanidin e-H ⁺	C7	C ₅ H ₁₄ N ₃ ⁺		
4-picoline-H ⁺	C8	C ₆ H ₈ N ⁺		

Les valeurs des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont rassemblées dans le tableau 2, d'une manière générale tous les niveaux de calcul reproduisent les résultats expérimentaux. Les valeurs relatives aux acides neutres, à savoir, l'acide acétique, benzoïque et nitrique ont des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz élevées, elles dépassent les 310 Kcal/mol et les valeurs relatives aux acides cationiques ou protonnés, soit la morpholine protonnée, la n-butylamine, la triéthylamine, la tetraméthylguanidine et la 4-picoline ont des valeurs de l'enthalpie libre de déprotonation généralement inférieures à 250 Kcal/mol. L'écart le plus important observé concerne l'estimation relative à la morpholine, est ce avec tous les niveaux de calcul. Et Afin d'examiner l'anomalie, relative à la déprotonation de la morpholine un calcul a été réalisé en fixant le proton sur l'oxygène, mais ceci a conduit à une estimation encore plus éloignée de la valeur expérimentale.

III.2. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz :

La figure 1 montre l'évolution de déviation absolue, AD, de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, à l'exception de l'acide nitrique, la méthode HF surestime sensiblement les valeurs de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz. En comparant ces valeurs avec celles issues des calculs menés avec les autres méthodes, ainsi que les valeurs expérimentales, on constate que la surestimation peut atteindre jusqu'à 10 Kcal/mol, par une base (6-31+G(d)).

Tableau 6 : Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz (kcal/mol).

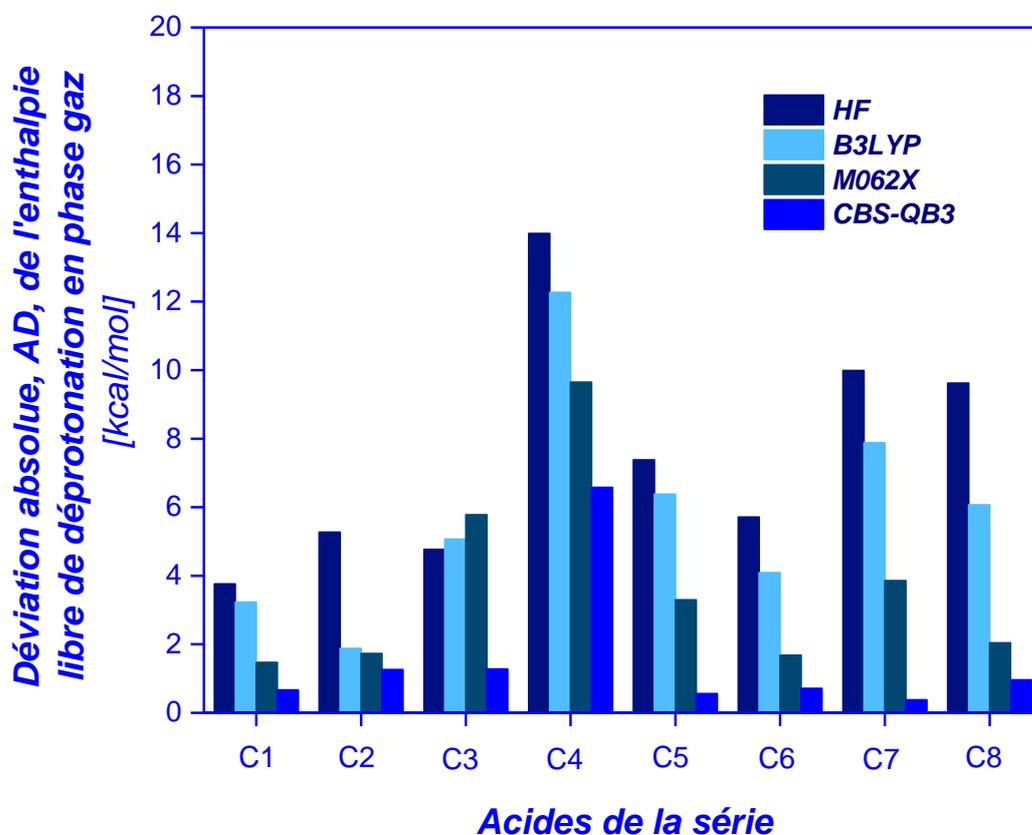
Molécule	HF	B3LYP	M062X	CBS-QB3	Exp
Acide acétique	344,86	337,87	339,63	340,43	341,10 ^[76]
Acide benzoïque	338,37	331,22	331,37	331,84	333,10 ^[77]
Acide nitrique	313,03	312,73	312,02	316,52	317,80 ^[78]
morpholine	226,99	225,27	222,65	219,58 (191,90*)	213,00 ^[79]
n-butylamine	219,28	218,28	215,20	212,46	211,90 ^[79]
triéthylamine	232,71	231,09	228,68	226,29	227,00 ^[79]
tetraméthylguanidine	248,39	246,28	242,26	238,78	238,40 ^[79]
4-picoline	228,42	224,87	220,84	217,84	218,80 ^[79]

* Protonation sur l'atome d'oxygène de la morpholine.

Les fonctionnelles B3LYP et M062X donnent des valeurs assez proches et ce pour tous les acides de la série, ces valeurs sont inférieures à celles relatives à la méthode composite CBS-QB3 pour les acides neutres, alors qu'elles sont supérieures à celles du reste des acides de la série, donc Le meilleur accord avec les valeurs expérimentales est obtenu avec la méthode

CBS-QB3, ceci est prévisible du fait qu'elle est très efficace en terme de l'estimation des grandeurs thermochimiques en phase gaz.

Figure 2 : Déviations absolues, AD, des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (Kcal/mol).



Le tableau 3 rassemble les valeurs des déviations absolues (AD) des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz. La déviation absolue relative à la méthode HF varie de 3.76 à 13.99 kcal/mol, la plus grande AD est observée pour la morpholine. En outre les écarts relatifs aux fonctionnelles B3LYP et M062X varient entre 1.88 et 12.27 kcal/mol pour la première et de 1.47 à 9.65 kcal/mol pour la deuxième. Les AD correspondants à la morpholine pour ces deux fonctionnelles sont de l'ordre de 12.27 et 9.65 kcal/mol respectivement.

Tableau 7 : Déviations absolues (AD) des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (kcal/mol).

Molécule	HF	B3LYP	M062X	CBS-QB3
Acide acétique	3,76	3,23	1,47	0,67
Acide benzoïque	5,27	1,88	1,73	1,26
Acide nitrique	4,77	5,07	5,78	1,28
morpholine	13,99	12,27	9,65	6,58
n-butylamine	7,38	6,38	3,3	0,56
triéthylamine	5,71	4,09	1,68	0,71
tetraméthylguanidine	9,99	7,88	3,86	0,38
4-picoline	9,62	6,07	2,04	0,96

A l'exception de la morpholine, où l'AD est de 6.58 kcal/mol, la méthode composite CBS-QB3 conduit à des déviations inférieures à 1 kcal/mol pour les acides cationiques et pour l'acide acétique, les déviations relatives aux acides benzoïque et nitrique sont de l'ordre de 1.26 et 1.28 kcal/mol respectivement.

Tableau 8 : Déviations absolues moyennes (MAD) et déviations absolues maximales (AD_{max}) des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz (kcal/mol).

	Déviations		Déviations sans morpholine	
	MAD	AD_{max}	MAD	AD_{max}
HF	7,56	13,99	5,81	9,99
B3LYP	5,86	12,27	4,33	7,88
M062X	3,69	9,65	2,48	5,78
CBS-QB3	1,55	6,58	0,73	1,28

Le tableau 4 rassemble les valeurs des déviations absolues (MAD) et déviations absolues maximales (AD_{max}). En évaluant les déviations absolues moyennes (MAD), pour tous les acides de la série étudiée, on constate que la méthode CBS-QB3 est la plus performante en termes de calcul de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, avec une MAD de l'ordre de 1.55 kcal/mol. Et l'estimation de la déviation, en écartant la valeur relative à la morpholine donne une MAD encore plus faible, de l'ordre de 0.73 kcal/mol. De plus l'estimation de la déviation, en écartant la valeur relative à la morpholine, donne une MAD encore plus faible, de l'ordre de 0.73 kcal/mol. Les valeurs des déviations absolues maximales calculées sont de

13.99, 12.27, 9.65 et 6.58 kcal/mol, elles correspondent à la méthode HF, B3LYP, M062X et CBS-QB3 respectivement toutes ces déviations sont relatives à la morpholine. D'autre part en réévaluant les AD_{\max} sans tenir compte de la morpholine les valeurs obtenues pour les méthodes HF, B3LYP, M062X et CBS-QB3 sont de 9.99, 7.88, 5.78 et 1.28 kcal/mol.

Tableau 9: Valeurs expérimentales des pKas de la série d'acides étudiés, dans la pyridine l'eau et le diméthylsulfoxyde (kcal/mol).

Molécule	pKa (pyr)	pKa (eau)	pKa (dmsO)
Acide acétique	12,0	4,756 [1]	12,6 [2]
Acide benzoïque	11,0	4,202 [3]	11,02 [4]
Acide nitrique	8,89	-1,4 [5]	-
morpholine	3,5	8,36 [6]	9,15 [7]
n-butylamine	5,5	10,64 [7]	11,2 [7]
triéthylamine	3,8	10,75[8]	9,00 [9]
tetraméthylguanidine	9,6	13,0±1,0 [10] 15,2 [11] 13,6 [8]	13,2 [12]
4-picoline	13,65	5,98 [13,14]	4,1[15]

III.3. Estimation de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine par la méthode d'échange de proton :

Pour pouvoir utiliser correctement cette approche, nous devant connaître les valeurs expérimentales des pKas dans la pyridine ainsi qu'un autre solvant, en l'occurrence l'eau et le diméthylsulfoxyde. Les calculs des enthalpies libres de solvation des espèces neutres et chargées seront réalisés en construisant l'une des combinaisons ; modèle de continuum / cavité moléculaire / niveau de calcul. Nous devons également connaître la valeur expérimentale et/ou théorique, de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le solvant autre que la pyridine. Cette approche présente l'avantage d'éviter l'utilisation des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz, et ainsi écarté les erreurs accompagnant la détermination de cette dernière grandeur.

III.3.1. Estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant l'approche du transfert de proton (transfert eau-pyridine) :

En se référant aux valeurs expérimentales des pKas de la série d'acides étudiés, aux valeurs des enthalpies libres de solvation de toutes les espèces considérées, et en utilisant la valeur consensuelle de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau, l'application de la relation conduit à différentes estimations de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, ces valeurs sont rassemblées dans le tableau 6.

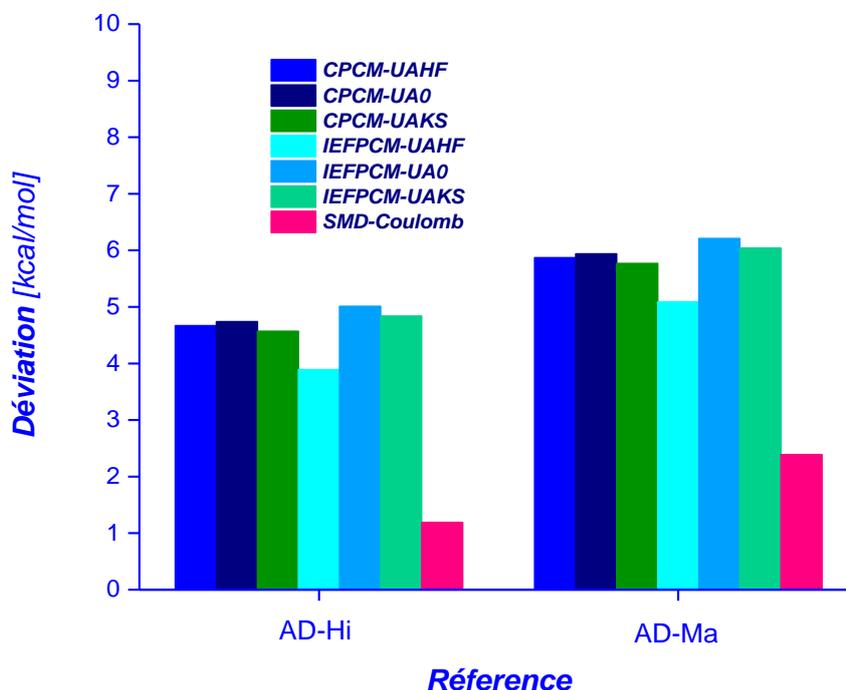
Tableau 10 : Valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine moyennes et déviation absolues (kcal/mol). *Echange eau-pyridine.*

	CPCM			IEFPCM			SMD
	UAHF	UAKS	UA0	UAHF	UAKS	UA0	C-radII
Acide acétique	-260,8	-260,42	-259,87	-263,37	-260,36	-259,97	-271,94
Acide benzoïque	-261,2	-261,32	-260,3	-263,55	-260,83	-260,41	-270,4
Acide nitrique	-255,28	-260,21	-255,42	-257,1	-255,14	-255,2	-263,64
morpholine	-267,92	-267,89	-268,8	-267,82	-267,8	-268,99	-268,64
n-butylamine	-268,12	-268,02	-268,99	-268,13	-268,04	-268,61	-268,1
triethylamine	-272,06	-272,17	-272,5	-271,70	-270,93	-272,69	-271,76
tetramethylguanidine	-270,21	-270,1	-270,46	-270,44	-270,3	-268,62	-270,39
4-picoline	-252,1	-251,87	-251,96	-252,11	-251,75	-251,95	-252
Moyenne	-263,46	-264	-263,54	-264,28	-263,15	-263,31	-267,11
Moyenne*	-266,72	-266,65	-266,82	-267,50	-266,38	-266,55	-270,21
AD-Himmel*	3,95	4,02	3,85	3,17	4,29	4,12	0,47
AD-Marcus*	5,87	5,94	5,77	5,09	6,21	6,04	2,39

L'évaluation des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine par l'approche transfert eau–pyridine sont rassemblé dans le tableau 6, on peut remarquer que Les valeurs obtenues pour l'acide nitrique et pour la picoline protonnée sont très éloignées du reste des valeurs, et ce pour toutes les combinaisons prises. En supposant que les valeurs expérimentales des pKas de ces deux acides dans la pyridine sont précises, cette anomalie est peut-être dû à la nature chimique de ces deux entités. Et aussi Les moyennes des valeurs obtenues pour chaque combinaison, pour l'ensemble des acides de la série, calculées avec les modèles CPCM et IEFPCM, fluctuent aux alentours de -264 kcal/mol. En éliminant les valeurs relatives à l'acide nitrique et à la picoline protonnée elle passe aux alentours de -267 kcal/mol,

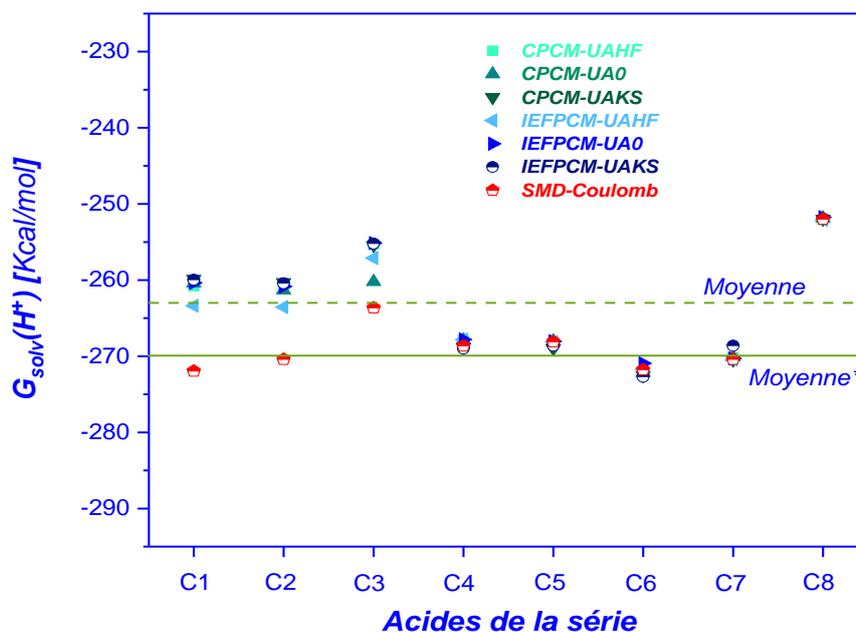
de même les moyennes relatives au modèle SMD sont plus élevées, elles sont de l'ordre de -267.11 et -270.21 kcal/mol, lorsque l'on tient compte ou pas des valeurs anormales.

Figure 3 : Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine (kcal/mol). *Echange eau-pyridine*.



La figure 2 donne une représentation des déviations absolues, AD, on peut observer que les déviations absolues calculées sur la base de la valeur proposée par Himmel et al. En utilisant les données issues des calculs menés avec les modèles CPCM et IEFPCM vont de 3.17 à 4.29 kcal/mol, alors qu'avec le modèle SMD cette déviation chute à 0.47 kcal/mol, ce qui signifie que l'accord est parfait. Et En se référant à la valeur déduite des travaux de Marcus et al. Les déviations deviennent plus importantes pour l'ensemble des combinaisons, elles varient de 5.09 à 6.21 kcal/mol pour les modèles CPCM et IEFPCM, et elle est de l'ordre de 2.39 kcal/mol pour le modèle SMD.

Figure 4 : Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant différentes combinaisons (kcal/mol). *Echange eau-pyridine.*

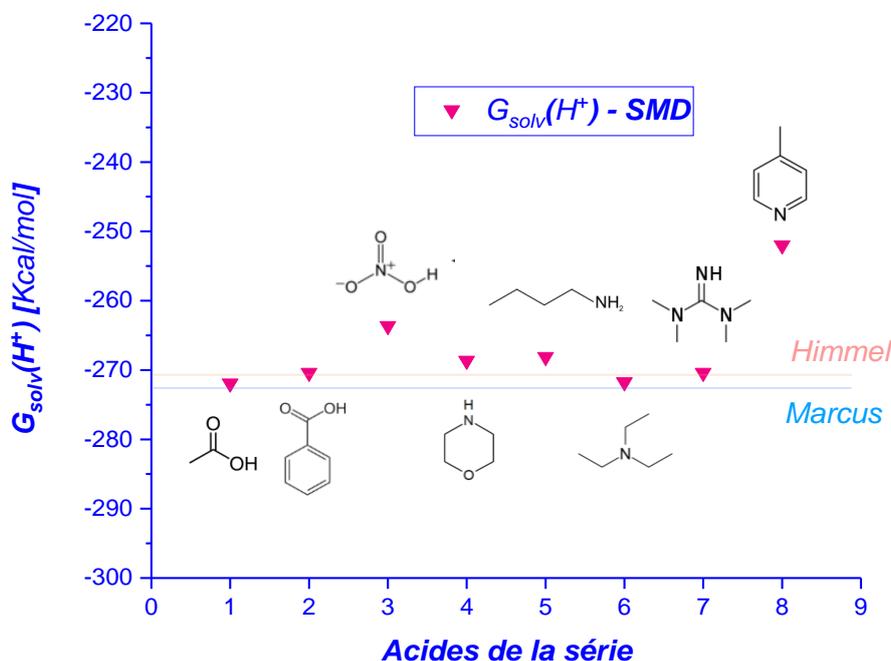


La figure 3 représente les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant différentes combinaisons par l'approche échange eau-pyridine indiquent que les valeurs issues des calculs menés avec le modèle SMD semblent être plus homogènes plus les enthalpies libres calculées avec les modèles CPCM et IEFPCM sont très voisines, et ce pour les trois combinaisons prises. Et que Les modèles CPCM et IEFPCM donnent des valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, nettement distinctes pour les deux types d'acides de la série étudiée, elles sont plus basses pour les acides cationiques, allant de -267 kcal/mol jusqu'à -272 kcal/mol. Pour les acides neutres elles tournent aux alentours de -260 kcal/mol.

En observant les valeurs obtenues avec les acides cationiques, on constate les écarts entre les différents modèles sont faibles, alors que pour les acides neutres ces écarts sont de l'ordre de quelques 10 kcal/mol, ceci peut être attribué aux erreurs liés à l'estimation des enthalpies libres de solvation des bases conjuguées chargés négativement.

La figure suivante est extraite de la figure précédente, elle regroupe uniquement les valeurs issues des calculs menés avec le modèle SMD. La répartition générale des valeurs estimées à l'exception de l'acide nitrique et de la picoline protonnée sont parfaitement situées aux alentours des deux valeurs proposées dans la littérature.

Figure 5 : Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant la combinaison SMD//Coulomb radii//M062X/6-31+G(d) (kcal/mol). Echange eau-pyridine.



III. 3.2. Estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant l'approche du transfert de proton (transfert DMSO-pyridine) :

Contrairement au milieu aqueux où une valeur consensuelle de l'enthalpie libre de solvation de proton a été proposée, et elle fait l'unanimité des physico-chimistes, cette grandeur fait toujours débat parmi les spécialistes lorsqu'il s'agit du diméthylsulfoxyde. Le tableau 6 rassemble quelques valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton, dans le diméthylsulfoxyde, parmi les plus récentes proposées dans la littérature [10,43 ,63,74,75].

Tableau 11 : Enthalpie libre de solvation de proton, dans le diméthylsulfoxyde (kcal/mol).

	Valeurs expérimentales		Valeurs théoriques	
Valeur	-270.5	-268.6	-267.6	-266.4
Références	[74]	[75 ,10]	[63]	[43]

Et Afin de tester l'approche de calcul qu'on utilise, notre choix s'est porté sur deux valeurs déterminées expérimentalement et deux autres évaluées théoriquement. D'une part L'ensemble des résultats, obtenus avec les trois modèles de solvation, et la totalité des acides de la série

étudiée, sera donné pour la valeur -270.5 kcal/mol, d'autre part Pour les autres valeurs seules les principales conclusions seront tirées.

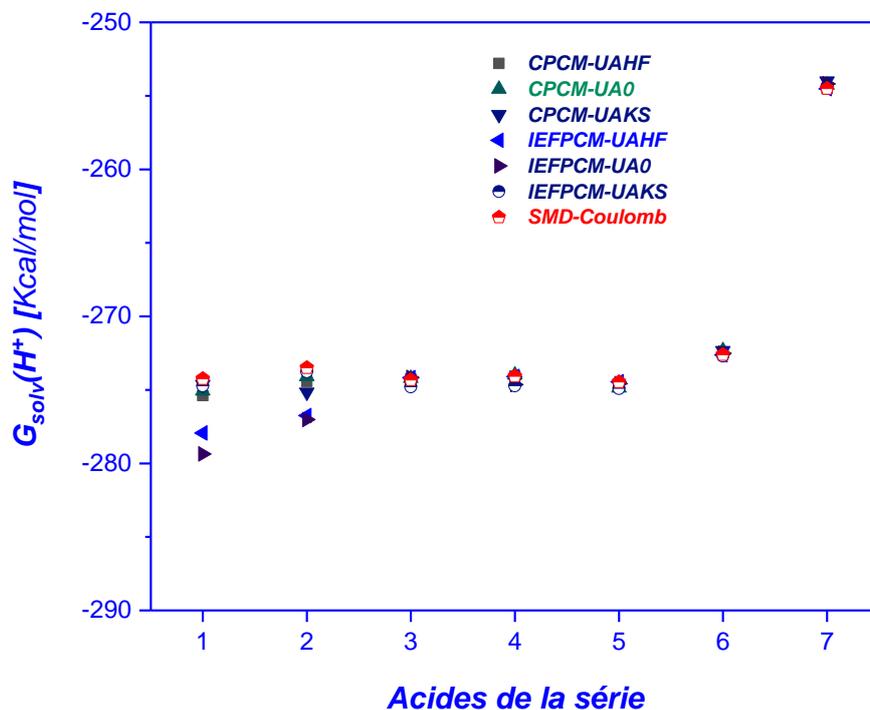
Le tableau 8 regroupe les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, moyennes et déviations absolues échange DMSO- pyridine étant donné que la valeur de pKa de l'acide nitrique dans le dimethylsulfoxyde n'existe pas, la série des acides étudiés sera rétrécie d'avantage, elle ne contiendra que sept acides.

Tableau 12 : Valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine moyennes et déviation absolues (kcal/mol). *Echange DMSO-pyridine.*

	CPCM			IEFPCM			SMD
	UAHF	UAKS	UA0	UAHF	UAKS	UA0	C-radii
Acide acétique	-275,39	-275,07	-274,63	-277,94	-279,36	-274,72	-274,25
Acide benzoïque	-274,42	-274,09	-275,16	-276,75	-277,02	-273,76	-273,5
morpholine	-274,24	-274,21	-274,48	-274,17	-274,15	-274,79	-274,32
n-butylamine	-274,07	-273,98	-274,36	-274,09	-274,64	-274,72	-274,08
triethylamine	-274,75	-274,87	-274,71	-274,45	-274,57	-274,9	-274,46
tetramethylguanidine	-272,43	-272,32	-272,33	-272,63	-272,51	-272,69	-272,6
4-picoline	-254,52	-254,27	-253,99	-254,52	-254,19	-254,38	-254,5
Moyenne	-271,40	-271,26	-271,38	-272,08	-272,35	-271,42	-271,10
Moyenne A	-274,22	-274,09	-274,28	-275,01	-275,38	-274,26	-273,87
AD-Himmel	3,55	3,42	3,61	4,34	4,71	3,59	3,20
AD-Marcus	1,63	1,5	1,69	2,42	2,79	1,67	1,28

Les valeurs, de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, calculées pour la picoline protonnée sont nettement supérieures aux restes des valeurs, et ce pour toutes les combinaisons prises. Ces estimations se situées aux alentours de -254 kcal/mol. Et en ce qui concerne le reste des acides de la série, toutes les combinaisons conduisent à des valeurs inférieures à -272 kcal/mol.

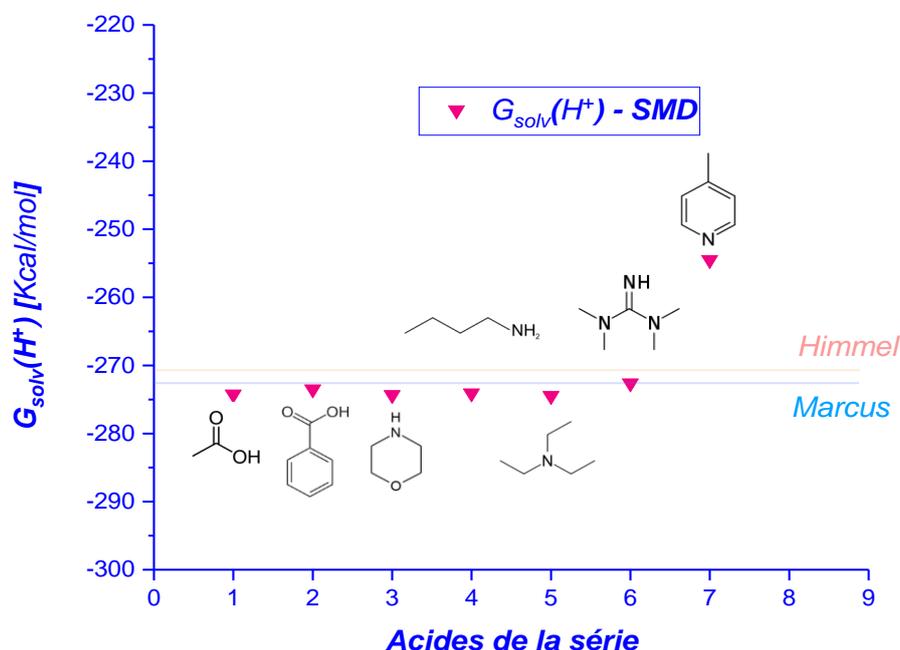
Figure 6 : Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant différentes combinaisons (kcal/mol). *Echange DMSO-pyridine.*



La figure 5 représente les données de tableau 8. Contrairement à l'approche précédente, basée sur le transfert eau-pyridine, le modèle SMD ne fournit pas, dans le cas du transfert DMSO-pyridine, des valeurs particulières par rapport au reste des combinaisons de calcul. Ceci est peut-être dû au faible écart entre les constantes diélectriques du DMSO et de la pyridine, en comparaison avec celui de l'eau et de la pyridine (DMSO : 46.826, H₂O : 78.3553 et Pyridine : 12.978). Il faut également noter que l'eau est un solvant protique alors que le DMSO et la pyridine sont aprotiques. On remarque les valeurs estimées avec la tetramethylguanidine, en utilisant les trois modèles de solvation, sont situées au voisinage de -272.5 kcal/mol. Elles sont légèrement supérieures aux valeurs calculées avec les cinq acides restants. A l'exception des combinaisons IEFPCM-UAHF et IEFPCM/UAKS pour les acides acétique et benzoïque, toutes les estimations faites avec les différentes combinaisons pour les cinq acides (acétique, benzoïque, morpholine-p, n-butylamine-p et triéthylamine-p) sont situées aux alentours de -274 kcal/mol. Puis la moyenne des valeurs estimées sur l'ensemble des acides de la série, en utilisant les différentes combinaisons, vont de -271.10 (SMD) à -272.35 kcal/mol (IEFPCM/UAKS). Et en éliminant les valeurs relatives à la picoline protonnée, le calcul des

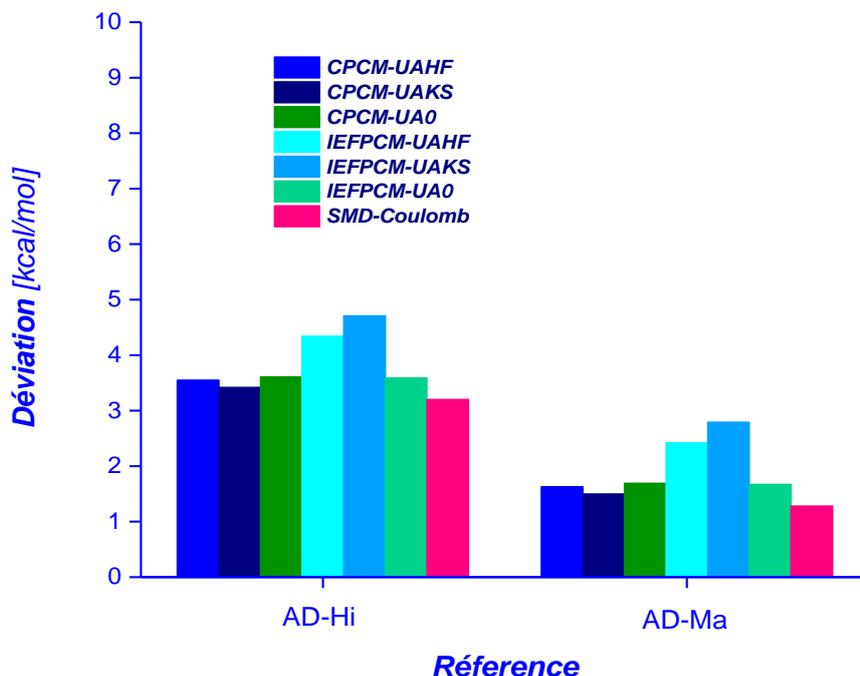
moyennes, des enthalpies libres de solvation de proton dans la pyridine, donne des valeurs comprises entre -273.87 (SMD) et -275.38 kcal/mol (IEFPCM/UAKS)

Figure 7 : Les valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en utilisant la combinaison SMD//Coulomb radii//M062X/6-31+G(d) (kcal/mol). Echange DMSO-pyridine.



La figure 6 représente la répartition des valeurs, de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, obtenues avec le modèle SMD. D'après cette figure on peut constater que, à l'exception de la picoline protonnée, toutes les valeurs sont situées au voisinage de la valeur déduite des travaux de Marcus. La figure 7 donne une représentation globale des déviations absolues calculées pour les différentes combinaisons, et ce par rapport aux valeurs proposées dans la littérature. D'une manière générale toutes les déviations absolues n'excédant pas les 5 kcal/mol. On remarque que les AD calculées par rapport à la valeur de Himmel sont les plus importantes elles vont de 3.20 à 4.71 kcal/mol. Les déviations relatives à la valeur déduite des travaux de Marcus sont comprises entre 1.28 et 2.79 kcal/mol.

Figure 8 : Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine (kcal/mol). *Echange DMSO-pyridine*.



Par ailleurs le modèle SMD conduit aux déviations absolues les plus faibles, elles sont de l'ordre de 1.28 et 3.20 kcal/mol par rapport à la valeur de Marcus et de Himmel respectivement. La combinaison IEFPCM-UAKS donne les déviations les plus importantes, ces déviations sont de 2.79 et 4.71 kcal/mol par rapport à la valeur de Marcus et de Himmel respectivement.

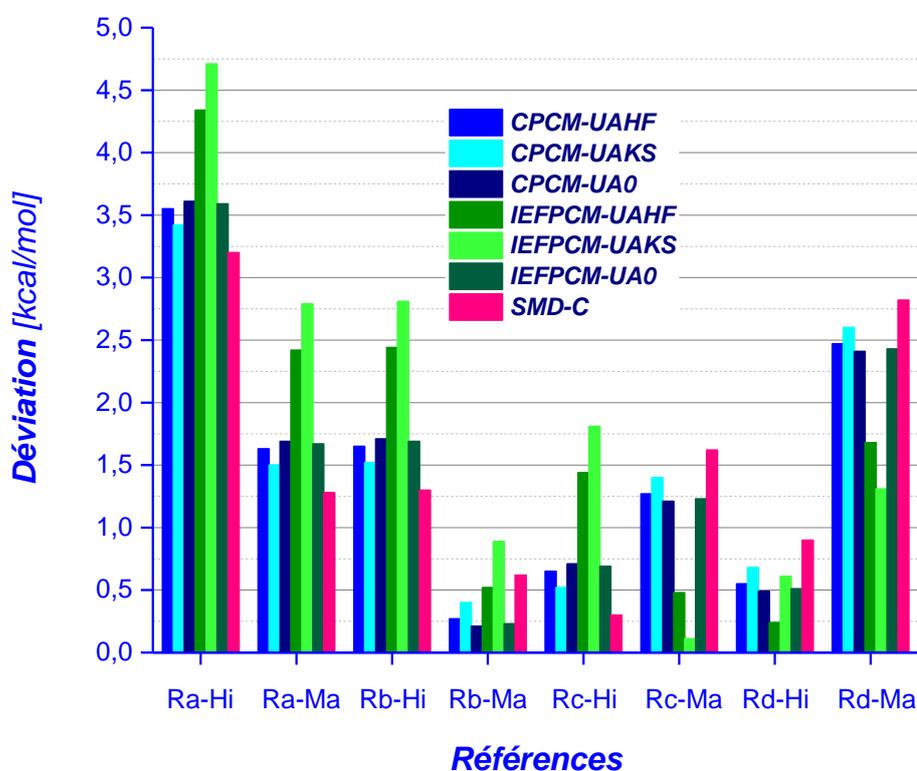
Le tableau 9 rassemble les déviations absolues, des moyennes des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant la procédure d'échange *DMSO-pyridine*, en prenant les quatre valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le DMSO citées dans la littérature.

Tableau 13 : Déviations absolues, AD (kcal/mol).

		CPCM- UAHF	CPCM- UAKS	CPCM- UA0	IEFPCM- UAHF	IEFPCM- UAKS	IEFPCM- UA0	SMD- C-radii
[74]	-270,67	3,55	3,42	3,61	4,34	4,71	3,59	3,20
-270.5	-272,59	1,63	1,5	1,69	2,42	2,79	1,67	1,28
[75]	-270,67	1,65	1,52	1,71	2,44	2,81	1,69	1,3
-268.6	-272,59	0,27	0,4	0,21	0,52	0,89	0,23	0,62
[63]	-270,67	0,65	0,52	0,71	1,44	1,81	0,69	0,30
-267.6	-272,59	1,27	1,4	1,21	0,48	0,11	1,23	1,62
[43]	-270,67	0,55	0,68	0,49	0,24	0,61	0,51	0,9
-266.4	-272,59	2,47	2,6	2,41	1,68	1,31	2,43	2,82

D'après ces données on peut constater que les écarts les plus importants sont observés par rapport à la valeur de Himmel, lors de l'utilisation de la valeur de -270.5 kcal/mol pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans le diméthylsulfoxyde. Plus les déviations observées par rapport à la valeur déduite des travaux de Marcus et l'enthalpie libre de solvation de proton dans le DMSO de la référence b sont les plus faibles, elles sont comprises entre 0.21 kcal/mol (combinaison CPCM/UA0) et 0.89 kcal/mol (combinaison IEFPCM/UAKS), et le reste des déviations sont comprises entre ces deux paramétrisation. En termes de modèle de continuum, il semble que d'une manière générale, le modèle SMD conduit aux déviations les plus faibles.

Figure 9 : Déviations absolues, AD, des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant quatre valeurs pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans le diméthylsulfoxyde (kcal/mol). *Echange DMSO-pyridine.*



III.4. Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche de calcul direct.

III.4.1. Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche de calcul direct et les résultats du transfert eau-pyridine.

Le tableau 10 rassemble les déviations absolues moyennes, MAD, des constantes d'acidité calculées par un cycle thermodynamique directe, en utilisant les enthalpies libres de solvation de proton calculées, par les différentes combinaisons, par la procédure du transfert eau-pyridine, en utilisant les enthalpies libres de solvation des autres entités chimiques dans la pyridine et en employant deux type de valeurs pour les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz ; expérimentales et calculées par la méthode composite CBS-QB3. Il ya quatre types de MAD sont présentés dans le tableau, les deux premières sont calculées sur l'ensemble des acides de la série étudiée, avec des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz expérimentales (MAD.exp) et calculées (MAD.calc), les deux autres types sont calculés en écartant les données relatives à l'acide nitrique et à la picoline protonnée (MAD.exp* et MAD.calc*).

Tableau 14 : Déviations absolues moyennes, MAD (Unités pKa).

MAD							
	CPCM-UAHF	CPCM-UAKS	CPCM-UA0	IEFPCM-UAHF	IEFPCM-UAKS	IEFPCM-UA0	SMD-C-radii
MAD.calc	5,65	4,91	5,35	5,70	4,98	7,50	4,67
MAD.exp	4,64	4,04	5,94	4,80	4,16	7,13	4,52
MAD.calc*	3,97	3,23	2,76	3,78	3,32	5,03	2,13
MAD.exp*	2,90	2,34	3,82	2,85	2,49	4,27	2,20

D'après les données du tableau ci-dessus, on constate que les MAD.calc sont les plus élevées elles vont de 4.67 unités pKa pour la combinaison SMD/C radii jusqu'à 7.50 unités pKa pour la combinaison IEFPCM-UA0. Et les valeurs des MAD.exp sont légèrement inférieures, elles vont de 4.04 unités pKa pour la combinaison CPCM/UAKS jusqu'à 7.13 unités pKa pour la combinaison IEFPCM-UA0.

Il est à noter, aussi, que des erreurs de l'ordre de 7.50 sur les valeurs des pKas calculés représentent une erreur globale de l'ordre de 10.23 kcal/mol. Cette incertitude regroupe les erreurs sur le calcul de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine, les enthalpies libres de solvation des entités chimiques neutres et chargées ainsi que l'erreur éventuelle sur les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz. Après élimination des résultats relatifs à l'acide nitrique et à la picoline protonnée, les valeurs des MAD.calc* deviennent moins

importantes, elles sont comprises entre 2.13 unités pKa pour la combinaison SMD/Cradii et 5.03 unités pKa pour la combinaison IEFPCM/UA0, de même Les valeurs des MAD.exp* obtenues vont de 2.20 unités pKa pour la combinaison SMD/Cradii jusqu'à 4.27 unité pKa pour la combinaison IEFPCM/UA0. Alors d'une manière générale on constate que le modèle SMD combiné au rayons de type Coulomb et au niveau de calcul M062X/6-31+G(d), fourni les meilleurs estimations des pKas, alors que les mauvaises estimations sont obtenus avec le modèle IEFPCM lorsqu'il est employée avec les rayons de type UA0 et le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d).

III.4.2 Estimation des pKas dans la pyridine en utilisant l'approche de calcul direct et les résultats du transfert DMSO-pyridine :

Les valeurs des MAD relatives aux estimations des pKas dans la pyridine, en se basant sur les évaluations faites en utilisant l'approche de transfert de proton entre le dimethylsulfoxyde et la pyridine, sont présentées dans le tableau 10. Ces données sont calculées, comme précédemment, en prenant deux types de valeurs pour les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz. Et les valeurs des enthalpies libres de solvation de proton dans la pyridine prise lors des calculs des pKas dans cette section, sont celles qui ont été évaluées précédemment, en utilisant l'approche de transfert de proton entre le dimethylsulfoxyde et la pyridine, et qui ont conduit aux écarts les plus faibles par rapport aux valeurs proposées dans la littérature, et Chaque combinaison utilise la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, calculée avec cette même combinaison, en utilisant la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le dimethylsulfoxyde relative à la référence 63 il est à noter que cette valeur a conduit précédemment aux meilleurs résultats.

Chaque combinaison utilise la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, calculée avec cette même combinaison, en utilisant la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le dimethylsulfoxyde relative à [63], il est à noter que cette valeur a conduit précédemment aux meilleurs résultats. Plus Les pKas calculés, avec l'approche de transfert de proton entre le DMSO et la pyridine, pour l'acide nitrique et la picoline protonnée sont très éloignées des valeurs proposées dans la littérature donc, comme précédemment quatre types de MAD sont présentés.

Tableau 15 : Déviations absolues moyennes, MAD (Unités pKa).

MAD							
	CPCM-UAHF	CPCM-UAKS	CPCM-UA0	IEFPCM-UAHF	IEFPCM-UAKS	IEFPCM-UA0	SMD-C-radii
MAD.calc	6,50	5,52	7,92	6,76	5,91	7,97	4,67
MAD.exp	5,67	4,62	8,16	6,11	5,30	8,21	4,66
MAD.calc*	3,98	2,94	5,08	4,07	3,07	5,10	1,94
MAD.exp*	3,16	2,01	5,67	3,48	2,52	5,70	2,20

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on constate que les valeurs des MAD sont considérables, lorsque les pKas de l'acide nitrique et la picoline protonnée sont prises en considération, ceci est observé pour les pKas évalués avec les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz calculées ou déterminées expérimentalement, (MAD.calc et MAD.exp).

D'une part les valeurs des MAD.calc vont de 4.67 unités pKa, pour la combinaison SMD/Cradii jusqu'à 7.97 unités pKa pour la combinaison IEFPCM-UA0. En ce qui les valeurs des MAD.exp, elles vont de 4.62 unités pKa pour la combinaison CPCM/UAKS jusqu'à 8.21 unités pKa pour la combinaison IEFPCM-UA0, et d'autre part quand les pKas de l'acide nitrique et la picoline protonnée ne sont pas prises en compte, les déviations moyennes deviennent moins importantes, d'ailleurs les pKas sont bien évaluées, en utilisant la combinaison SMD/Cradii, avec des MAD de l'ordre de 1.94 et 2.20 unités pKa pour MAD.calc et MAD.exp respectivement. Dans ce cas les déviations relatives aux combinaisons CPCM-UA0 et IEFPCM-UA0 sont les plus importantes, elles excèdent les 5 unités pKa.

III.5. Calcul direct (SMD) de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine en jouant sur la cavité, sur l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine et en évaluant l'erreur sur le calcul des pKas.

Les résultats obtenus avec les deux approches précédentes ont permis de conclure que l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine est située aux alentours de -270 kcal/mol. Cependant ces approches n'ont pas données lieu à une valeur précise et unique ceci est dû aux incertitudes accompagnant les paramétrisation des modèles de continuum, en plus des incertitudes sur les valeurs des enthalpies libres de solvation de proton dans l'eau, le diméthylsulfoxyde et la pyridine, ainsi que les éventuelles erreurs sur les valeurs expérimentales des pKas. Afin de franchir cette situation de confusion, nous avons eu l'idée de procéder à une recherche systématique de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant le modèle SMD. Cette procédure consiste à faire varier le volume de la cavité moléculaire, et

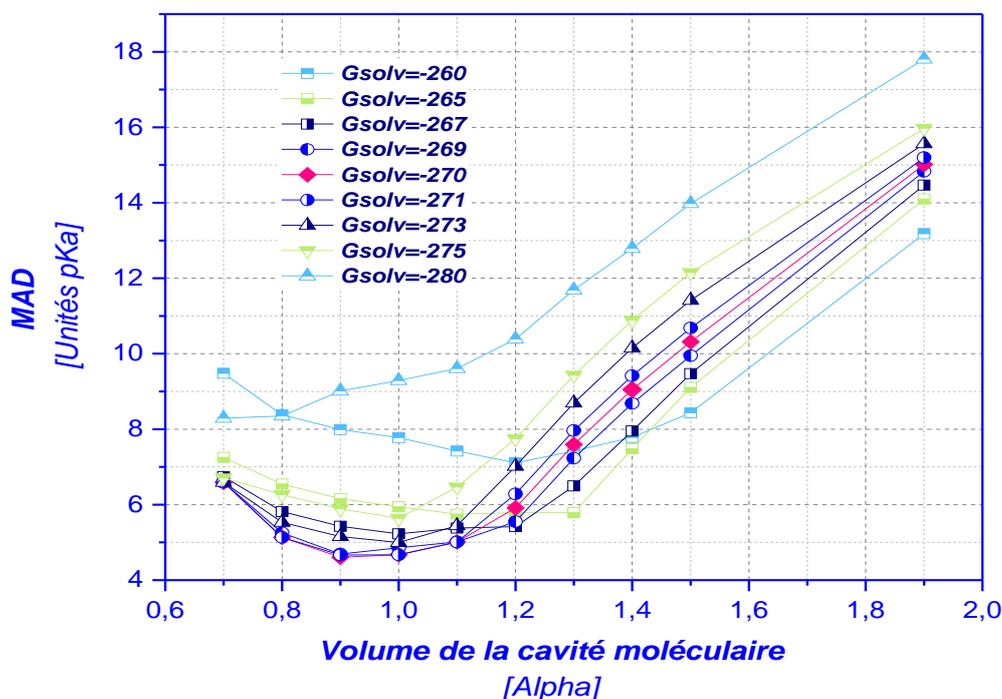
ce en multipliant les rayons des sphères qui forme la cavité par un paramètre de mise à échelle, alpha, allant de 0.7 jusqu'à 1.9. D'autre part on fait varier la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine dans un intervalle allant de -260 à -280 kcal/mol, et on calcule pour chaque couple de facteur de mise à échelle et de valeur d'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, les pKas de l'ensemble des acides de la série, on calcule par la suite les déviations moyennes absolues MAD pour pouvoir conclure, en fin, lequel des couple conduit à la meilleur estimation des pKas dans la pyridine.

Tableau 16 : Déviations absolues moyennes, MAD, relatives aux différents couples. (Unités pKa).

$G_{\text{Solv}}^{\text{PY}}(\text{H}^+)$	-260	-265	-267	-269	-270	-271	-273	-275	-280
Facteur d'échelle									
0,7	9,48	7,25	6,74	6,59	6,59	6,59	6,59	6,71	8,29
0,8	8,38	6,55	5,81	5,25	5,13	5,13	5,53	6,27	8,35
0,9	7,99	6,16	5,43	4,69	4,61	4,67	5,16	5,89	9,01
1	7,78	5,94	5,22	4,86	4,67	4,67	5,00	5,64	9,29
1,1	7,42	5,75	5,38	5,01	5,01	5,01	5,44	6,46	9,61
1,2	7,11	5,79	5,42	5,55	5,92	6,28	7,02	7,75	10,39
1,3	7,42	5,79	6,50	7,23	7,60	7,96	8,70	9,43	11,69
1,4	7,78	7,48	7,95	8,68	9,05	9,42	10,15	10,88	12,79
1,5	8,43	9,11	9,47	9,95	10,31	10,68	11,41	12,15	13,98
1,9	13,18	14,10	14,47	14,83	15,02	15,20	15,56	15,97	17,81

Le tableau 12 rassemble les MAD de l'ensemble des calculs effectués avec cette approche ; il s'agit de 160 calculs de l'enthalpie libre de solvation dans la pyridine, avec différentes tailles de cavité moléculaire et ionique, il s'agit également de 720 évaluations de valeur de pKas et de déviations absolues AD, en plus de 90 calculs de déviations absolues moyennes MAD. De même en examinant l'ensemble des MAD calculées, on constate que les déviations les plus faibles sont situées dans l'intervalle allant de -269 à -271 kcal/mol pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, et dans l'intervalle des facteurs de mise à échelle compris entre 0.9 et 1. en plus les MAD dans cette région prennent des valeurs situées entre 4.61 et 4.86 unités pKa. Il est à noter que ces déviations incluent toute sorte d'erreurs, y compris les valeurs irréalistes des pKas relatives à l'acide nitrique et à la picoline protonnée.

Figure 10 : Déviations absolues moyennes, MAD.



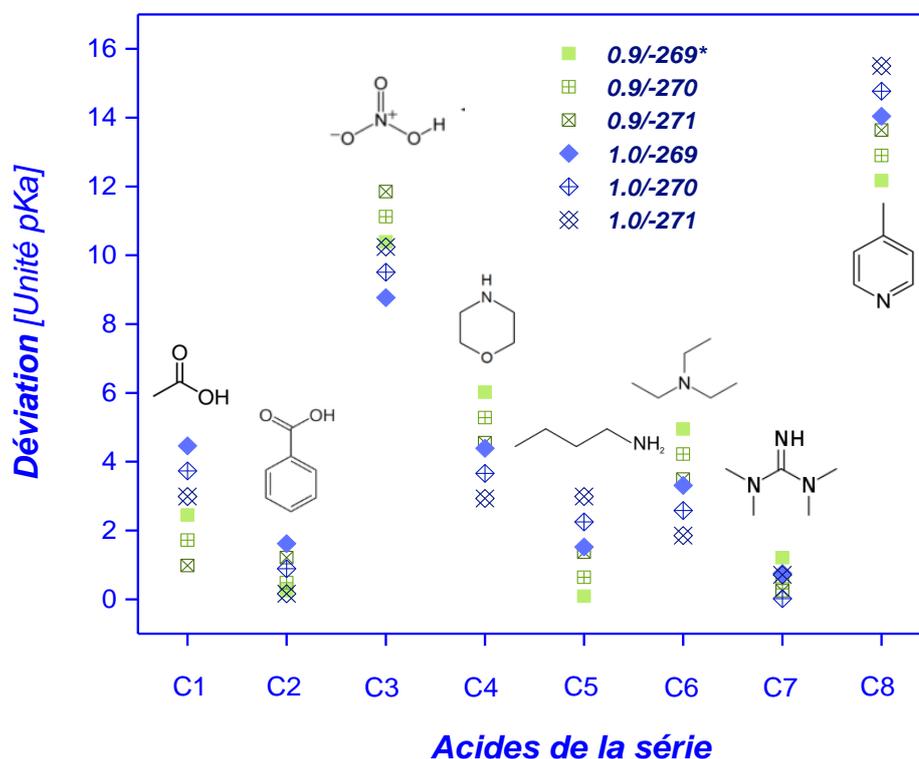
Les données du tableau 11 sont rapportées dans la figure 9, cette dernière donne une vue d'ensemble de l'évolution des écarts entre les valeurs expérimentales et celles estimées par voie théorique des pKas de la série étudiée. D'après cette figure on peut constater qu'à l'exception des valeurs extrêmes de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, c.à.d. -280 et -260 kcal/mol, les minimas de toutes les valeurs sont situés aux alentours des valeurs du facteur alpha de l'ordre de 0.9 et de 1.

Tableau 17 : Valeurs des pKas des acides de la série étudiée, calculées pour différents couples (alpha, G^{Pyr}_{solv}(H⁺)). (Unités pKa).

Alpha/ G _{solv} ^{PY} (H ⁺)	Valeurs calculées des pKas						Exp.
	0,9/-269	0,9/-270	0,9/-271	1,0/-269	1,0/-270	1,0/-271	
Acide acétique	14,45	13,72	12,98	16,46	15,73	14,99	12
Acide benzoïque	11,25	10,52	9,79	12,62	11,89	11,16	11
Acide nitrique	-1,50	-2,23	-2,96	0,12	-0,62	-1,35	8,89
morpholine	9,52	8,78	8,05	7,89	7,16	6,425	3,5
n-butylamine	5,59	4,86	4,13	3,98	3,25	2,51	5,5
triethylamine	8,75	8,02	7,29	7,11	6,38	5,65	3,8
tetramethylguanidine	10,81	10,08	9,35	10,35	9,62	8,89	9,6
4-picoline	1,48	0,75	0,01	-0,39	-1,12	-1,85	13,65

Les valeurs de pKas relatives aux différents couples, présentées dans le tableau 12, montrent que seuls l'acide nitrique et la picoline protonnée conduisent à des valeurs très éloignées des valeurs expérimentales, le reste des estimations sont situées au voisinage des valeurs expérimentales.

Figure 11 : Déviations absolues des pKas, AD, calculées en fonction de différentes valeurs du paramètre alpha et de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine.



Afin de pouvoir trancher sur la valeur unique que nous allons proposer, pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, nous allons examiner les déviations présentées dans le tableau 12. Et lorsque l'ensemble des acides de la série sont considérés, la valeur la plus faible des MAD est de l'ordre de 4.61 unités pKa, elle correspond à une valeur d'alpha de l'ordre de 0.9 et une valeur de $G^{\text{Pyr}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ de l'ordre de -270 kcal/mol. Tandis les déviations relatives à l'acide nitrique et la picoline protonnée sont écartées, la plus faible MAD devient 1.94 unités pKa, elle correspond à une valeur du paramètre alpha de 1. Et une valeur de $G^{\text{Pyr}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ de -270 kcal/mol.

Tableau 18 : Valeurs des déviations des pKas, calculées pour différents couples(Alpha, $G^{\text{Pyr}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$). (Unités pKa).

Alpha/ $G^{\text{PY}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$	AD					
	0,9/-269	0,9/-270	0,9/-271	1,0/-269	1,0/-270	1,0/-271
Acide acétique	2,45	1,72	0,98	4,46	3,73	2,99
Acide benzoïque	0,25	0,48	1,21	1,62	0,89	0,16
Acide nitrique	10,39	11,12	11,85	8,77	9,506	10,24
morpholine	6,02	5,28	4,55	4,39	3,66	2,93
n-butylamine	0,09	0,64	1,37	1,52	2,25	2,99
triethylamine	4,95	4,22	3,49	3,31	2,58	1,85
tetramethylguanidine	1,21	0,48	0,25	0,75	0,02	0,71
4-picoline	12,17	12,9	13,64	14,04	14,77	15,5
MAD	4,69	4,61	4,67	4,86	4,68	4,67
MAD*(w-ylow)	2,50	2,14	1,98	2,68	2,19	1,94

Etant donnée qu'une erreur de l'ordre de 1.94 unités pKa correspond à une erreur de 2.65 kcal/mol, on peut conclure que l'enthalpie libre de solvation de proton évaluée avec cette approche est de -271 ± 2.65 kcal/mol. [-273.65,-268.35]. Ce qui extraordinaire c'est que cette valeur est située entre les deux valeurs citées dans la littérature et qui sont de l'ordre de -270.67 et -272.59 kcal/mol, donc cette valeur est également en parfait accord avec les valeurs calculées avec le modèle SMD et l'approche de transfert de proton entre l'eau et la pyridine ainsi que le dimethylsulfoxyde et la pyridine.

Conclusion générale

Conclusion générale

La motivation principale du travail, mené dans le cadre de ce projet de fin d'étude, était l'exploration du processus de solvation, d'une série de molécules acides dans la pyridine, en utilisant des approches théoriques. La série étudiée comporte huit molécules acides dont trois ont la forme AH et cinq ont la forme BH⁺. Notre investigation s'est limitée à ce petit groupe de molécules car c'est la seule série pour laquelle on a trouvé, dans littérature, les valeurs des pKa dans la pyridine [9].

Dans un premier temps, et avant d'entamer les calculs relatifs au processus de solvation, les molécules acides de la série ainsi que les bases conjuguées correspondantes ont été optimisées en phases gaz. Des calculs de fréquences ont été réalisés par la suite afin de s'assurer que, d'une part les géométries optimales obtenues correspondent à des états stationnaires, et d'autre part extraire les valeurs des enthalpies libres correspondantes à chaque état. Ces calculs ont été menés aux niveaux HF/6-31+G(d), B3LYP/6-31+G(d), M062X/6-31+G(d) et CBS-QB3. La comparaison des enthalpies libres de déprotonation calculées avec les valeurs expérimentales [80] montre que la méthode composite CBS-QB3 donne les meilleures estimations pour cette grandeur thermodynamique.

Lors de la réalisation des calculs relatifs à la phase liquide, trois modèles de continuum ont été utilisés ; à savoir CPCM, IEFPCP et SMD. Pour les deux premiers modèles les rayons de sphères formant les cavités moléculaires de type UAHF, UAKS et UA0 ont été employés. Le modèle SMD a été utilisé avec les rayons de types Coulomb, tels qu'ils sont implémentés dans le code Gaussian 09. En utilisant l'approche de transfert de proton entre l'eau et la pyridine ainsi que le diméthylsulfoxyde et la pyridine on a pu constater que le modèle SMD fournis la meilleure estimation.

La deuxième approche utilisée dans le cadre de ce travail, consistant à effectuer des calculs d'ajustement et de paramétrisation des cavités moléculaires et de faire un balayage sur la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans la pyridine, en utilisant le modèle SMD, nous à permis de conclure que les rayon de cavité doivent être multipliés par un facteur d'échelle de l'ordre de 0.9 et la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine estimée est de l'ordre de -271 kcal/mol.

**Références
bibliographiques**

- [1] Arnett, E. M. (1973). Gas-phase proton Transfer. Breakthrough for solution chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 6(12), 404-409.
- [2] Alongi, K. S., & Shields, G. C. (2010). Theoretical calculations of acid dissociation constants : a review article. In *Annual reports in computational chemistry* (Vol. 6, pp. 113-138). Elsevier.
- [3] Chipman, D. M. (2002). Computation of p K a from Dielectric Continuum Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(32), 7413-7422.
- [4] Ho, J., & Coote, M. L. (2010). A universal approach for continuum solvent pK a calculations: are we there yet?. *Theoretical Chemistry Accounts*, 125(1-2), 3.
- [5] Seybold, P. G., & Shields, G. C. (2015). Computational estimation of pKa values. *WIREs Comput Mol Sci* 5: 290–297.
- [6] am Busch, M. S., & Knapp, E. W. (2004). Accurate pKa determination for a heterogeneous group of organic molecules. *ChemPhysChem*, 5(10), 1513-1522.
- [7] Tissandier, M. D., Cowen, K. A., Feng, W. Y., Gundlach, E., Cohen, M. H., Earhart, A. D., ... & Tuttle, T. R. (1998). The proton's absolute aqueous enthalpy and Gibbs free energy of solvation from cluster-ion solvation data. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(40), 7787-7794.
- [8] Camaioni, D. M., & Schwerdtfeger, C. A. (2005). Comment on “Accurate experimental values for the free energies of hydration of H⁺, OH⁻, and H₃O⁺”. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(47), 10795-10797.
- [9] Bos, M., & Van Der Linden, W. E. (1996). A knowledge based advisory system for acid/base titrations in non-aqueous solvents. *Analytica chimica acta*, 332(2-3), 201-211.
- [10] Himmel, D., Radtke, V., Butschke, B., & Krossing, I. (2018). Basic remarks on acidity. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(16), 4386-4411.
- [11] Stewart, Ross (1985). *The proton : application to organic chemistry*. London : Academic press, Inc, 318 P.
- [12] Catherine, Broderick. Marianne, Moussa. Overview of Acids and Bases sur [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Acids_and_Bases/Acid/Overview_of_Acids_and_Bases](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Acids_and_Bases/Acid/Overview_of_Acids_and_Bases), consulté le 15 /07/2020
- [13] Flood, H., & Förland, T. (1947). The acidic and basic properties of oxides. *Acta Chem. Scand*, 1(6), 592-604.V
- [14] Mohamed. Ayadim, Jeans-Louis habib. *Chimie générale*. UCL presses. Belgique. 2013. 375p.

- [15] De Grotthuss, C. J. T. (1806). Theory of decomposition of liquids by electrical currents. *Ann. Chim*, 58, 54-74.
- [16] Khawaja, B. A. (1982). Solvent effects on the thermodynamic functions of dissociation of anilines and phenols.
- [17] Reichardt, C. (2007). Solvents and solvent effects: an introduction. *Organic process research & development*, 11(1), 105-113.
- [18] Agency of Industrial Science and Technology, Research information Database RIO-DB home page, sur <http://riodb01.ibase.aist.go.jp>, Tsukuba Advanced Computing Center
- [19] N. Bonnard, M.-T. Brondeau, D. Jargot, S. Miraval, F. Pillière, O. Schneider, (INRS), Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES. sur <http://www.inrs.fr/header/recherche.html?queryStr=pyridine> .consulté le 01 /06/2020.
- [20] Anthoine, G., Nasielski, J., Vander Donckt, E., & Vanlaudem, N. (1967). Propriétés Physico-Chimiques De Composés À Caractère Aromatique X. Réduction polarographique de composés monoaza-aromatiques N-oxydés. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 76(3-4), 230-243.
- [21] Novak, K. M. (2002). *Drug facts and Comparisons*. St. Louis, Missouri.
- [22] Speichim processing. DMSO grade régénéré. Sur <https://www.speichim.com/wp-content/uploads/2019/06/DMSO-2.pdf> . consulté le 22 /07/2020.
- [23] Introduction to chemistry. Water's solvent properties. Sur <https://courses.lumenlearning.com>.consulté le 30/07/2020
- [24] Wikipédia. Eau sur <https://fr.wikipedia.org/wiki/Eau>. Consulté le 1 /08/2020.
- [25] De Vito, D. A. (2003). Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : adsorption du méthanol sur une surface de γ -alumine: échange de molécules d'eau dans des complexes hexaaquo de rhodium (III) et iridium (III) (Doctoral dissertation, University of Geneva).
- [26] Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical reviews*, 105(8), 2999-3094.
- [27] Hendrik Zipse. "The Polarizable Continuum Model (PCM)". Retrieved January 25, 2009. Check date values, (09.02.2004)
- [28] Klamt, A., Moya, C., & Palomar, J. (2015). A comprehensive comparison of the IEFPCM and SS (V) PE continuum solvation methods with the COSMO approach. *Journal of chemical theory and computation*, 11(9), 4220-4225.

- [29] Skyner, R. E., McDonagh, J. L., Groom, C. R., Van Mourik, T., & Mitchell, J. B. O. (2015). A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(9), 6174-6191.
- [30] Barone, V., & Cossi, M. (1998). Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(11), 1995-2001.
- [31] Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G., & Barone, V. (2003). Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *Journal of computational chemistry*, 24(6), 669-681.
- [32] Klamt, A., & Schurmann, G. (1993). Efficient use of the resolution of the identity approximation in time-dependent density functional calculations with hybrid functionals. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2*, 799-805.
- [33] Klamt, A. (2005). *COSMO-RS : from quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drug design*. Elsevier.
- [34] Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). Performance of SM6, SM8, and SMD on the SAMPL1 test set for the prediction of small-molecule solvation free energies. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(14), 4538-4543.
- [35] Kirkwood, J. G. (1934). Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions. *The Journal of Chemical Physics*, 2(7), 351-361.
- [36] Alongi, K. S., & Shields, G. C. (2010). Theoretical calculations of acid dissociation constants : a review article. In *Annual reports in computational chemistry* (Vol. 6, pp. 113-138). Elsevier.
- [37] Berndt, T., Sipilä, M., Stratmann, F., Petäjä, T., Vanhanen, J., Mikkilä, J., ... & Kulmala, M. (2014). Enhancement of atmospheric H₂SO₄/H₂O nucleation: organic oxidation products versus amines. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 14(2), 751.
- [38] Check, C. E., Faust, T. O., Bailey, J. M., Wright, B. J., Gilbert, T. M., & Sunderlin, L. S. (2001). Addition of polarization and diffuse functions to the LANL2DZ basis set for p-block elements. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(34), 8111-8116.
- [39] Bordwell, F. G. (1988). Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Accounts of Chemical Research*, 21(12), 456-463.
- [40] Allen, M. P., Brown, D., & Masters, A. J. (1994). Comment on "Use of the McQuarrie equation for the computation of shear viscosity via equilibrium molecular dynamics". *Physical Review E*, 49(3), 2488.

- [41] Lide, D. R. (2007). CRC Handbook of Chemistry and Physics. 88th. Boca Raton, Fla.
- [42] webbook de chimie NIST. Sur <https://webbook.nist.gov/>. Consulté le 11/03 /2020.
- [43] Rossini, E., & Knapp, E. W. (2016). Proton solvation in protic and aprotic solvents. *Journal of computational chemistry*, 37(12), 1082-1091.
- [44] Camaioni, D. M., & Schwerdtfeger, C. A. (2005). Comment on “Accurate experimental values for the free energies of hydration of H⁺, OH⁻, and H₃O⁺”. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(47), 10795-10797.
- [45] Tissandier, M. D., Cowen, K. A., Feng, W. Y., Gundlach, E., Cohen, M. H., Earhart, A. D., ... & Tuttle, T. R. (1998). The proton's absolute aqueous enthalpy and Gibbs free energy of solvation from cluster-ion solvation data. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(40), 7787-7794.
- [46] Pliego Jr, J. R., & Riveros, J. M. (2002). Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4(9), 1622-1627.
- [47] Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (1991). Molecular orbital theory calculations of aqueous solvation effects on chemical equilibria. *Journal of the American Chemical Society*, 113(22), 8552-8554.
- [48] Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (1992). An SCF solvation model for the hydrophobic effect and absolute free energies of aqueous solvation. *Science*, 256(5054), 213-217.
- [49] Kelly, C. P., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2005). SM6: A density functional theory continuum solvation model for calculating aqueous solvation free energies of neutrals, ions, and solute– water clusters. *Journal of chemical theory and computation*, 1(6), 1133-1152.
- [50] Liptak, M. D., Gross, K. C., Seybold, P. G., Feldgus, S., & Shields, G. C. (2002). Absolute p K_a determinations for substituted phenols. *Journal of the American Chemical Society*, 124(22), 6421-6427.
- [51] Topol, I. A., Burt, S. K., Rashin, A. A., & Erickson, J. W. (2000). Calculation of Substituent Effects on p K_a Values for Pyrone and Dihydropyrone Inhibitors of HIV-1 Protease. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(4), 866-872.
- [52] Magill, A. M., Cavell, K. J., & Yates, B. F. (2004). Basicity of nucleophilic carbenes in aqueous and nonaqueous solvents theoretical predictions. *Journal of the American Chemical Society*, 126(28), 8717-8724.

- [53] Magill, A. M., & Yates, B. F. (2004). An assessment of theoretical protocols for calculation of the pK_a values of the prototype imidazolium cation. *Australian journal of chemistry*, 57(12), 1205-1210.
- [54] Lim, C, Bashford, D., & Karplus, M. (1991). Absolute pK_a calculations with continuum dielectric methods. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(14), 5610-5620.
- [55] Kallies, B., & Mitzner, R. (1997). p K a values of amines in water from quantum mechanical calculations using a polarized dielectric continuum representation of the solvent. *The Journal of Physical Chemistry B*, 101(15), 2959-2967.
- [56] Shapley, W. A., Bacskey, G. B., & Warr, G. G. (1998). Ab Initio Quantum Chemical Studies of the p K a's of Hydroxybenzoic Acids in Aqueous Solution with Special Reference to the Hydrophobicity of Hydroxybenzoates and Their Binding to Surfactants. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(11), 1938-1944.
- [57] Muckerman, J. T., Skone, J. H., Ning, M., & Wasada-Tsutsui, Y. (2013). Toward the accurate calculation of pK_a values in water and acetonitrile. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1827(8-9), 882-891.
- [58] Marcus, Y. (1987). Thermodynamics of ion hydration and its interpretation in terms of a common model. *Pure and Applied Chemistry*, 59(9), 1093-1101.
- [59] Kelly, C. P., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2007). Single-ion solvation free energies and the normal hydrogen electrode potential in methanol, acetonitrile, and dimethyl sulfoxide. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(2), 408-422.
- [60] Marten, B., Kim, K., Cortis, C., Friesner, R. A., Murphy, R. B., Ringnalda, M. N., ... & Honig, B. (1996). New model for calculation of solvation free energies: correction of self-consistent reaction field continuum dielectric theory for short-range hydrogen-bonding effects. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(28), 11775-11788.
- [61] Liptak, M. D., & Shields, G. C. (2001). Accurate p K a calculations for carboxylic acids using complete basis set and Gaussian-n models combined with CPCM continuum solvation methods. *Journal of the American Chemical Society*, 123(30), 7314-7319.
- [62] Liptak, M. D., Gross, K. C., Seybold, P. G., Feldgus, S., & Shields, G. C. (2002). Absolute p K a determinations for substituted phenols. *Journal of the American Chemical Society*, 124(22), 6421-6427.
- [63] C. P, Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2006). Adding explicit solvent molecules to continuum solvent calculations for the calculation of aqueous acid dissociation constants. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(7), 2493-2499.

- [64] Pliego Jr, J. R., & Riveros, J. M. (2002). Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4(9), 1622-1627.
- [65] Gaussian09, R. A. (2009). 1, mj frisch, gw trucks, hb schlegel, ge scuseria, ma robb, jr cheeseman, g. Scalmani, v. Barone, b. Mennucci, ga petersson et al., gaussian. Inc., Wallingford CT, 121, 150-166.
- [66] Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of modern physics*, 23(2), 69.
- [67] Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., & Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3), 200-206.
- [68] Hertwig, R. H., & Koch, W. (1997). On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP ? *Chemical Physics Letters*, 268(5-6), 345-351.
- [69] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). Construction of a generalized gradient approximation by restoring the density-gradient expansion and enforcing a tight Lieb–Oxford bound. *The Journal of chemical physics*, 128(18), 184109.
- [70] Montgomery Jr, J. A., Frisch, M. J., Ochterski, J. W., & Petersson, G. A. (1999). A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *The Journal of chemical physics*, 110(6), 2822-2827.
- [71] Montgomery Jr, J. A., Frisch, M. J., Ochterski, J. W., & Petersson, G. A. (2000). A complete basis set model chemistry. VII. Use of the minimum population localization method. *The Journal of Chemical Physics*, 112(15), 6532-6542.
- [72] Barone, V., & Cossi, M. (1998). Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(11), 1995-2001.
- [73] Bernales, V. S., Marenich, A. V., Contreras, R., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2012). Quantum mechanical continuum solvation models for ionic liquids. *The Journal of Physical Chemistry B*, 116(30), 9122-9129.
- [74] Sconyers, D. J., & Blakemore, J. D. (2017). Distinguishing between homogeneous and heterogeneous hydrogen-evolution catalysis with molecular cobalt complexes. *Chemical Communications*, 53(53), 7286-7289.
- [75] Pollard, T., & Beck, T. L. (2014). Quasichemical analysis of the cluster-pair approximation for the thermodynamics of proton hydration. *The Journal of chemical physics*, 140(22), 224507.

- [76] Taft, R. W., & Topsom, R. D. (1987). The nature and analysis of substituent electronic effects. *Prog. Phys. Org. Chem*, 16, 1-83.
- [77] Caldwell, G., Renneboog, R., & Kebarle, P. (1989). Gas phase acidities of aliphatic carboxylic acids, based on measurements of proton transfer equilibria. *Canadian Journal of Chemistry*, 67(4), 611-618.
- [78] Davidson, J. A., Fehsenfeld, F. C., & Howard, C. J. (1977). The heats of formation of NO_3^- and NO_3^- association complexes with HNO_3 and HBr . *International Journal of Chemical Kinetics*, 9(1), 17-29.
- [79] Hunter, E. P., & Lias, S. G. (1998). Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: an update. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 27(3), 413-656.
- [80] Tableau de Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz (kcal/mol).

Résumé :

En utilisant des modèles de continuum et en se basant sur des valeurs expérimentales de pKas, d'une petite série de molécules acides, l'enthalpie libre de solvation du proton a été calculée. Deux approches théoriques différentes ont été adaptées ; la première est basée sur un transfert hypothétique du proton entre la pyridine et un autre solvant, dans notre cas il s'agit soit de l'eau ou du diméthylsulfoxyde, la deuxième consiste à reproduire les valeurs expérimentales des pKas dans la pyridine en ajustant les cavités moléculaires tout en recherchant la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans la pyridine. La première approche a conduit à des valeurs imprécises, fluctuant aux alentours de -270 kcal/mol, tandis que la seconde approche a fourni une valeur précise de l'ordre -271 kcal/mol. Cette valeur est très proche des deux valeurs proposées dans la littérature ; qui sont de l'ordre de -270,69 et -272,58 kcal/mol.