

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



FACULTE DES SCIENCES
Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté par : *KHALDI CHAIMAA*
En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Thème

**Évaluation quantochimique de l'enthalpie
libre de solvatation de proton dans le
tétrahydrofurane**

Soutenu le **26/09/2021** devant le jury composé de :

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

Année universitaire

2020/2021

REMERCIEMENT

En préambule à ce travail, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apportées leurs aides et leurs soutiens et qui ont contribuées à l'élaboration de ce projet de fin d'étude.

Mes premiers remerciements vont à ALLAH le tous puissant, de m'avoir donné la force et le courage pour réaliser ce travail.

*Je tiens à exprimer mes profondes gratitudes et mes reconnaissances à mon encadreur, **Mr Berkane ARICHE** qui s'est montré disponible et toujours à l'écoute, ainsi pour l'inspiration, l'aide et les conseils fructueux qu'il m'a prodigués tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à **Mr Ali RAHMOUNI**, Professeur et directeur du laboratoire de modélisation et méthodes de calcul, de l'université de Saida pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.*

*Je remercie également **Mr Abdelkrim GUENDOZI**, pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

*D'autre part, je remercie sincèrement tous mes enseignants pour leurs aides, leurs conseils, et leurs disponibilités, en particulier mon enseignante **KADARI Rekia**.*

Je remercie finalement toute l'équipe pédagogique de la formation du master chimie théorique et computationnelle.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicace

Quoi de plus merveilleux que de pouvoir partager les meilleurs moments de ma vie avec les personnes que j'aime.

J'ai le grand plaisir de dédier ce travail.

A mon cher père, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

A ma chère mère pour son amour, ses sacrifices et sa tendresse.

A ma deuxième chère mère pour son amour, ses sacrifices et sa tendresse.

A ma chère grande mère.

A mes chers frères : abdlmajid, salah eddine, khelifa, zakaria, et mon petit cher ilyass.

A mes chères sœurs : ikram, nour elhouda, faiza et cherifa.

A ma copine hanane qui m'a toujours soutenue et encouragée.

A ma grand-mère et mon grand-père, que Dieu leur fasse miséricorde.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Table de matière

REMERCIEMENT.

DEDICACE.

SOMMAIRE.

LISTE DES FIGURES.

LISTE DES TABLEAUX.

LISTE DES SCHEMAS.

LISTE DES ABERIVATIONS.

INTRODUCTION GENERALE. 01

CHAPITRE I : Synthèse bibliographique

1.1.	Évolution historique des concepts d'acidité et de basicité.	04
1.2.	Généralité sur les acides et les bases.	05
1.3.	Prédiction théorique des pK_a s.	06
1.4.	L'intérêt biologique des études sur les acides en solution.	07
1.5.	L'intérêt d'étudier l'enthalpie libre de solvation de proton.	08
1.6.	Propriétés chimiques et physico-chimiques du tétrahydrofurane (THF).	08
1.6.1.	Description du produit THF.	08
1.6.2.	Propriétés physico-chimiques.	09

CHAPITRE II : Méthodologie

2.1.	Introduction.	11
2.2.	Première approche : Calcul direct de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$.	11
2.3.	Deuxième approche : Calcul de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ par la méthode d'échange de proton entre deux solvants.	13
2.4.	Troisième approche : Calcul de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ par une recherche systématique incluant la taille de la cavité moléculaire dans le THF.	14
2.5.	Quatrième approche : Calcul de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ par voie explicite.	15
2.6.	Détails computationnels.	15

CHAPITRE III : Résultats et discussions

3.1.	Introduction.	18
3.2.	Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz.	19
3.3.	Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Première méthode : L'évaluation directe.	21
3.4.	Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode de l'échange de proton.	24
3.5.	Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode d'ajustement de la cavité moléculaire.	25
3.6.	Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode de TAWA.	30
3.7.	Estimation des pK_{a} s des acides dans le THF par la méthode directe et la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton de -255 kcal/mol.	33

CONCLUSION GENERALE.	37
REFERENCES.	40
RESUME.	

Liste Des Figures

Figure.1.	Molécule du tétrahydrofurane.	08
Figure.2.	Ecarts absolus (AD) et moyenne des écarts absolus (MAD), de la basicité en phase gaz (BPG), exprimés en kcal/mol.	21
Figure.3.	Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la première approche.	23
Figure.4.	Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche.	27
Figure.5.	Représentation graphique de l'évolution des déviations DAM en fonction des couples (α , $G_{\text{solv}}\text{THF}(\text{H}^+)$).	30
Figure.6.	Evolution de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, en fonction de la taille des clusters.	33

Liste des tableaux

Tableau.1.	Données expérimentales relatives à vingt-six composés organiques azotés.	19
Tableau.2.	Valeurs théoriques (BPG(Cal)) et expérimentales (BPG(Exp)) de la basicité en phase gaz, écarts absolus (AD) et moyenne des écarts absolus (MAD), exprimées en kcal/mol.	20
Tableau.3.	Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la première approche.	22
Tableau.4.	Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche, en utilisant l'eau comme deuxième solvant. $G^{\text{EAU}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ est de -265.9 Kcal/mol.	24
Tableau.5.	Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche, en utilisant le DMSO comme deuxième solvant. La valeur prise pour $G^{\text{DMSO}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ est de -261.1 kcal/mol.	26
Tableau.6.	Valeurs des déviations absolues moyennes correspondantes aux différents couples (α , $G_{\text{solv}}\text{THF}(\text{H}^+)$).	29
Tableau.7.	Configurations optimales des clusters de molécules neutres de THF.	31
Tableau.8.	Configurations optimales des clusters protonés de molécules de THF.	32
Tableau.9.	Valeurs de pKas des acides de la série étudiée dans le THF, calculées théoriquement, par un cycle thermodynamique direct, avec les déviations absolues et les déviations moyennes absolues correspondantes.	34

Liste Des Schémas

- Schéma.1.** Cycle thermodynamique reliant la phase gazeuse et la phase liquide lors de la dissociation des protons. **07**
- Schéma.2.** Cycle thermodynamique directe, représentant la dissociation de l'acide BH^+ . **12**
- Schéma.3.** Cycle thermodynamique de dissociation de l'acide BH^+ , dans le THF et dans un solvant i qui représente soit l'eau ou le DMSO. **13**
- Schéma.4.** Mécanisme d'inclusion du proton dans un cluster neutre de molécules de THF **15**

Liste Des Abréviations

B3LYP	Fonctionnelle hybride basée sur la théorie de la fonctionnelle de la Density DFT.
DFT	La théorie de la fonctionnelle de densité.
CPCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model.
SMD	Universal solvation model based on solute electron density.
DMSO	Le dimethyl sulfoxide.
THF	Le tétrahydrofurane.
M06-2X	Global hybride fonctionnel : Minnesota.
pK_a	Constante de d'acidité.
K_a	La constante d'équilibre.
ΔG_{gaz}	L'énergie libre de déprotonation en phase gazeuse.
$\Delta \Delta G_{\text{solv}}$	La différence de L'enthalpie libre de solvation.
ΔG_{solv}	L'enthalpie libre de déprotonation dans la phase aqueuse.
$\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+)$	L'énergie libre de solvation de H^+ .
$G^\circ(\text{HA})$	L'enthalpie libre de l'acide en phase gazeuse.
$G^\circ(\text{A}^-)$	L'enthalpie libre de la base conjuguée en phase gazeuse.
$G^*_{\text{solv}}(\text{HA})$	L'énergie libre de l'acide en solution.
$G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-)$	L'énergie libre de la base conjuguée en solution.
AD_{max}	La déviation absolue maximale.
MAD	La déviation moyenne absolue.
Exp(pK_a)	La valeur expérimentale de la constante de dissociation.

Introduction générale

Introduction générale

Le processus de solvation de proton, les mécanismes de son transfert ainsi que sa réactivité, dans un solvant donné, jouent un rôle crucial dans un grand nombre de domaines de recherche, notamment en chimie, en biochimie et en sciences des matériaux. L'évaluation des grandeurs thermochimiques relatives à la solvation de proton représentent un défi majeur pour les chimistes et les thermodynamiciens. Les évaluations de ces grandeurs sont souvent accompagnées par des débats controversés durant de longues décennies. A titre d'exemple, l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau a pris des valeurs allant de -252.6 jusqu'au -271.7 Kcal/mol [1,2]. La valeur actuelle de cette grandeur, ayant obtenu le consensus des physico-chimistes, est de l'ordre de -265.9 Kcal/mol. Cette valeur a été proposée au début par Tissandier et ces collaborateurs [3] en 1998, elle été de l'ordre de -264 Kcal/mol. Par la suite, en 2005, une correction de -1.9 Kcal/mol, relative à la correction due au passage d'un état standard gazeux à un état standard liquide à été ajoutée à la valeur proposée par Tissandier et ces collaborateurs. Ceci a conduit à ce qui est appelée la valeur consensuelle de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau.

Contrairement à l'eau, où le nombre de travaux de recherches, relatifs à l'évaluation de l'enthalpie libre de solvation de proton, est considérable, le nombre des travaux relatifs aux solvants non-aqueux est beaucoup moins important. A titre d'exemple les valeurs, théoriques et expérimentales, évaluées pour le dimethylsulfoxyde varieront entre -261.1 [4] et -273.3 Kcal/mol [5]. Les valeurs proposées pour le méthanol sont comprises entre -253.6 [6] et -265.9 Kcal/mol [3]. Cependant, les valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'acetonitrile proposées dans la littérature prennent des valeurs allant de -252.3 [7] à -260.2 Kcal/mol [5].

L'objectif de ce travail est l'évaluation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane. La recherche bibliographique menée a révélée l'inexistence de cette valeur, dans l'ensemble de la littérature épluchée. Ce qui nous a encouragé à exploiter une série de valeurs de constantes d'acidité, dans le tétrahydrofurane, afin de proposer une valeur pour cette grandeur importante. Le protocole de calcul utilisé est basé sur quatre approches théoriques différentes, où chacune d'entre elles permet une évaluation indépendante de cette grandeur. La première approche consiste à déduire directement la valeur de l'enthalpie libre

Introduction générale

de solvation de proton. La deuxième approche est basée sur l'exploitation des constantes d'acidités connues, de la série étudiée dans l'eau et le diméthylsulfoxyde, le processus de transfert de proton entre le tétrahydrofurane et l'eau ou le diméthylsulfoxyde permettra de déduire la valeur à laquelle on s'intéresse. La troisième approche utilisée est purement théorique, elle consiste à ajuster artificiellement les cavités moléculaires lors du calcul des enthalpies libres de solvation des espèces chimiques dissoutes dans le tétrahydrofurane, et de modifier en même temps la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton, et ce à fin de reproduire les constantes d'acidité de la série d'acides étudiés ; la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton conduisant à la meilleure estimation des constantes d'acidités est alors retenue comme étant l'unique valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane. La quatrième approche utilisée consiste à calculer notre grandeur en utilisant une méthode explicite, qui consiste à considérer la solvation du proton comme étant une introduction du proton dans un cluster de molécules de tétrahydrofurane, et de déduire l'enthalpie libre de solvation du proton par la suite.

Le présent manuscrit commence par une introduction générale et contient trois chapitres indépendants ; le premier chapitre donne une vue générale et grossière des caractères acido-basiques, de la solvation des acides et de leurs dissociations ainsi que leurs forces en solutions. Le second chapitre contient la méthodologie de calcul suivie dans le cadre de ce travail. Le troisième et dernier chapitre regroupe l'essentiel des résultats obtenus. Ce mémoire se termine par une conclusion générale indiquant les traits caractéristiques du présent travail.

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

1.1. Évolution historique des concepts d'acidité et de basicité.

Le développement des concepts chimiques ont conduit à des évolutions dans les cadres représentatifs des corps chimiques, ce qui a conduit à de profonds changements en termes de définitions des acides et des bases, ainsi que la représentation de leurs actions mutuelles ou leurs forces relatives.[8]

Le vinaigre était le premier acide connu depuis l'antiquité, et c'est sa saveur qui donna le nom à la classe des composés ayant des propriétés voisines. Le terme d'Alcali dérive de l'arabe Alkali, cendres de plantes. Ainsi Geber (Abu Musa Jâbir Ibn Hayyan Al-Sufi), le plus célèbre des alchimistes arabes fut l'un des premiers à préparer et utiliser l'huile de vitriol (l'acide sulfurique H_2SO_4 , mais sous forme impure).

Basile Valentin est le premier à évoquer l'esprit de sel (le chlorure d'hydrogène), au XV^e siècle, qu'il obtient en distillant le sel marin avec le vitriol, mais c'est Johann Rudolph Glauber qui préparera en 1648 l'acide du sel marin (notre acide chlorhydrique) par dissolution dans l'eau de l'esprit de sel.

Robert Boyle (1627-1691) a été le premier à signaler que la première méthode de classification des substances doit être suivant leur caractère acide ou alkali. D'autre part, Glauber et Boyle reconnurent la notion de « force relative des acides », défini par la possibilité de déplacement d'un acide par un autre. [9-12].

Pour ce qui concerne les bases, le premier concept de basicité a été introduit explicitement par Guillaume François Rouelle, dans deux mémoires présentés à l'académie française des sciences (1744 et 1754). Il cite d'abord la notion de « sel neutre », puis opère la distinction des sels en « sels acides », « sels moyens » (ou « sels neutres parfaits ou salés ») et « sels avec excès de base ».

Les scientifiques ont découvert le comportement caractéristique des acides et des bases, il y'a longtemps, et ont passé beaucoup de temps à mener des expériences et des tests et à développer des hypothèses et des théories. Robert Boyle a mis, à la fin du XVII^e siècle, une définition simple des acides et des bases ; cette définition a commencé à mûrir progressivement par de nombreux chimistes, jusqu'à ce qu'elle arrive à son concept actuel sur la main du Gilbert Newton Lewis, qui a développé une description complète ; dans laquelle il

a expliqué en détail les propriétés chimiques qui font des composés acides et basiques des entités d'une grande importance dans le monde de la chimie.

1.2. Généralité sur les acides et les bases.

Depuis l'antiquité, le développement de la chimie s'est accompagné du développement de théories liées à la classification et à l'identification des acides et des bases. La première classification moderne est attribuée à Svante Arrhenius, et les plus récentes sont celle de Lewis ou encore celle de Lux-Flood. Cependant, les théories et définitions les plus populaires utilisées par les chimistes ont peut-être été introduites par Brønsted et Lowry.

En 1884 le chimiste suédois August Svante Arrhenius a proposé une classification spécifique de certains composés dissous dans des solutions aqueuses ; l'acide est un composé qui peut libérer un ou plusieurs protons, il augmentera donc la concentration des protons dans la solution, tandis que l'alcali peut libérer un ou plusieurs ions hydroxydes, diminuant ainsi la concentration des protons dans la solution. La théorie d'Arrhenius est limitée aux solutions aqueuses, de ce fait, l'acide chlorhydrique pur dissous dans des solvants organiques tels que l'aniline ou le diméthylsulfoxyde ne produira pas des solutions acides. De même, les sels de potassium dissous dans l'ammoniac ne produiront pas de solutions alcalines.

Cette théorie explique de manière simple et précise comment les acides et les bases réagissent entre eux pour former de l'eau et du sel. Cependant, elle n'a pas pu expliquer pourquoi certaines substances qui ne contiennent pas des ions hydroxydes, comme les ions fluorure ou les ions nitrite, produisent des solutions alcalines lorsqu'elles sont dissoutes dans l'eau. À la fin de l'année 1923, les deux chimistes célèbres, Johannes Nicolaus Brønsted et Thomas Martin Lowry, ont indépendamment proposé une théorie qui porte désormais leurs noms. Dans cette théorie, les acides sont définis comme des donneurs de protons et les bases sont définies comme des accepteurs de protons [13]. Suivant cette théorie, les composés avec des effets acides et basiques de Brønsted-Lowry sont appelés composés amphotères. Cela améliore grandement la définition d'Arrhenius, car une substance n'a plus besoin de contenir des protons labiles ou des ions hydroxydes pour être classer comme étant une substance acide ou basique.

Selon les deux premières théories, le caractère acide ou basique des substances chimiques doit être lié à leur capacité à céder ou à capturer des protons. La théorie proposée par le chimiste américain Gilbert Newton Lewis en 1923 et exposée en 1938 a considérablement élargie les

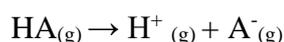
concepts d'acidité et de basicité. Par conséquent, selon cette théorie, un acide de Lewis est un accepteur de doublet électronique, alors qu'une base est toute entité capable de fournir un doublet électronique. Selon cette théorie, le trifluorure de bore et le trichlorure d'aluminium sont des acides car ils ont des unités quantiques vides. Cependant, l'ammoniac et l'éther diméthylque sont des bases, car ils peuvent fournir des doublets d'électrons.

La dernière et la moins populaire théorie, sur les acides et les bases, est la théorie proposée par le chimiste allemand Hermann Lux en 1939 puis améliorée par le norvégien Haakon Flood en 1947. Ils indiquent, dans cette théorie, que l'acide est un composé qui peut accepter des ions oxydes, alors qu'une base est une entité capable de fournir des ions oxydes. [14]

1.3. Prédiction théorique des pK_a s.

La prédiction théorique des, valeurs précises, des pK_a s est d'une importance considérable dans une variété de sous-domaines de chimie et de biologie, mais elle est en général une grandeur difficilement calculable [15–16], en particulier pour des acides extrêmement faibles ou forts. L'acidité et la basicité d'un composé chimique, est une caractéristique moléculaire, qui définit une ou plusieurs formes du composé qui peuvent exister dans des situations thermodynamiques particulières. La détermination de cette grandeur est essentielle pour les chimistes, les biochimistes, les pharmacologues, les chercheurs des sciences de l'environnement... etc. [17].

La dissociation d'un acide AH, se schématise comme suit :



Où l'indice (s) se réfère à une espèce solvatée et (g) une espèce se trouvant en phase gaz. Le pK_a est défini comme étant le cologarithme décimal de la constante de dissociation de l'acide :

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]} \dots (1)$$

$$pK_a = -\log_{10} K_a \dots (2)$$

L'entité $H^+_{(s)}$ étant commune à tous les acides dans un solvant donné, avec une valeur de l'enthalpie libre connue (constante pour un solvant donné).

D'un point de vue théorique le calcul des valeurs des pK_a s est basé sur une combinaison des approches de mécanique quantique et de principes de la thermodynamique ; en utilisant un cycle thermodynamique approprié. comme le montre le schéma 1.[18]

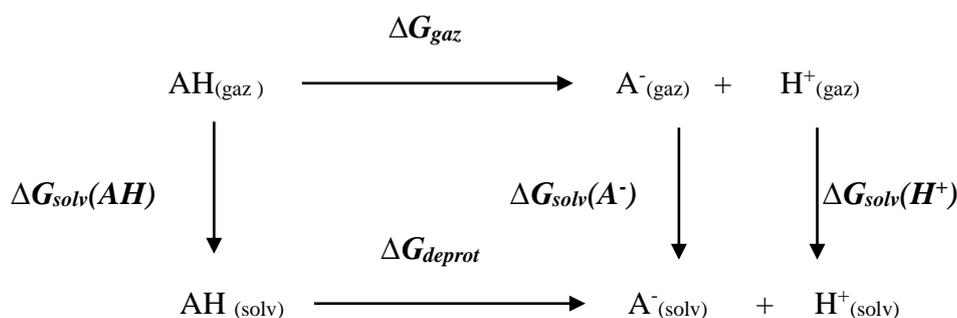


Schéma.1. Cycle thermodynamique reliant la déprotonation d'un acide dans la phase gazeuse et la phase liquide.

La valeur du pK_a est proportionnelle à l'enthalpie libre de dissociation du proton, ΔG_{deprot} . Elle est calculée en combinant les contributions des enthalpies libres du cycle thermodynamique, selon l'équation suivante :

$$pK_a = \Delta G_{deprot} / R.T.\ln(10) \quad \dots (3)$$

Et:

$$\Delta G_{deprot} = \Delta G_{gas} + \Delta G_{solv}(A^-) + \Delta G_{solv}(H^+) - \Delta G_{solv}(AH) \quad \dots (4)$$

Où R et T sont la constante des gaz parfaits et la température absolue, respectivement.

1.4. L'intérêt biologique des études sur les acides en solution.

La connaissance des valeurs des constantes d'acidité est essentielle à la compréhension des caractéristiques biopharmaceutiques des médicaments, et aux paramètres qui les accompagnent, tels que la solubilité et le coefficient de partage. Ces propriétés sont essentielles lors de la conception moléculaire des médicaments. De plus ces propriétés sont liées aux processus d'absorption, d'interaction et de réaction au niveau du métabolisme. De plus les processus de l'excrétion ainsi que la toxicité sont profondément affectés par l'état de charge des médicaments dans des conditions de pH variables.

Le profil acide/base d'une substance biologiquement active a un effet direct sur la lipophilie

d'une substance régie par les constantes d'acidités des groupements fonctionnels clés. En effet, le caractère acide/base influe sur la puissance et la sélectivité des médicaments et a un grand impact sur les propriétés pharmacocinétiques et biopharmaceutiques [19].

1.5. L'intérêt d'étudier l'enthalpie libre de solvation de proton.

L'étude de l'enthalpie libre de solvation du proton, dans des milieux liquides de natures diverses, est d'une très grande importance ; elle peut dans un premier lieu servir à l'évaluation théorique des constantes d'acidité. D'autre part elle peut aider efficacement à l'étude des mécanismes du transfert de proton dans les milieux liquides favorisant ce type de réactions. En chimie analytique, cette grandeur est utilisée pour déterminer les enthalpies libres de solvation de divers anions et cations grâce à l'utilisation de cycles thermochimiques impliquant la calorimétrie ou des mesures électrochimiques. [20-25]. En faisant appel à des approches de mécanique statistique, l'enthalpie libre de solvation de proton, dans une solution donnée, peut être utile à la compréhension et la simulation des structures microscopiques des solutions. [26].

L'étude et la simulation des réactions d'oxydoréduction sont également liées au comportement du proton en phase liquide. Ces réactions sont utilisées pour l'étude des processus de corrosion des métaux et l'étude des activités antioxydantes de certaines molécules organiques qui libèrent un proton pour stopper l'action d'un radical libre.[27].

1.6. Propriétés chimiques et physico-chimiques du tétrahydrofurane (THF).

1.6.1. Description du THF.

Le tétrahydrofurane ou le oxolane est un liquide incolore, miscible à l'eau et inflammable dont l'odeur ressemble à celle des éthers. Son nom selon l'IUPAC est l'oxacyclopentane.

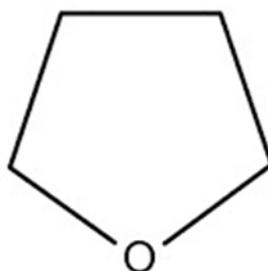


Figure.1 : Molécule de tétrahydrofurane.

Le tétrahydrofurane (THF) est un solvant organique d'éther cyclique saturé, il est volatil et à usage général. Le THF peut être utilisé comme matière de départ pour diverses synthèses chimiques. D'autre part, il peut être utilisé comme biocarburant et il est largement utilisé comme solvant synthétique. Les recherches sur la combustion du THF ont indiquées qu'il s'agit d'un meilleur accélérateur de formation d'hydrates de CO₂ que le 1,3-dioxolane. [28]. Le tétrahydrofurane est narcotique et toxique ; sa valeur moyenne d'exposition VME est de l'ordre de 150mg.m⁻³. Il peut être produit par déshydratation du butane-1,4-diol. Il est difficile à garder au sec car il est facilement miscible à l'eau. [29].

1.6.2. Propriétés physico-chimiques du THF.

Le tétrahydrofurane est un solvant aprotique. Le seuil de détection de ses odeurs est compris entre 20 et 50 ppm. Sa formule brute est C₄H₈O et sa masse molaire est de l'ordre de 72.1 g/mol, Son point d'ébullition est supérieur à celui de l'éthoxyéthane, il est de 66°C, son point de fusion est de -108°C alors que sa densité est 0.89.

Le tétrahydrofurane est miscible à l'eau, il est facilement soluble dans les éthers, l'acétone, l'éthanol, le benzène et la plupart des solvants organiques. C'est un composé relativement stable. Cependant, son contact avec l'oxygène de l'air produira du peroxyde, qui est un composé instable. Il peut exploser sous l'effet de l'augmentation de la température, voire explosé spontanément lors du processus de distillation. La lumière et la chaleur favorise et accélère la formation des peroxydes. Afin de réduire et de retarder la formation de peroxydes, le tétrahydrofurane disponible dans le commerce peut être stabilisé en ajoutant des agents stabilisants spécifiques. Le tétrahydrofurane peut réagir violemment avec les oxydants forts. Le tétrahydrofurane est généralement stocké dans des conteneurs en acier. En l'absence de stabilisants, le stockage doit être effectué dans une atmosphère Inerte. L'utilisation de plastique ou du caoutchouc doit être évitée. [30,31]

Chapitre 2

Méthodologie

2.1. Introduction :

Dans cette partie, nous allons découvrir les méthodes théoriques largement utilisées en chimie, ainsi que les méthodes du modèle de solvation et les méthodes que nous avons adoptées pour calculer l'enthalpie libre de solvation de proton, $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$, dans le tétrahydrofurane (THF). Pour ce faire quatre approches différentes vont être utilisées. Dans la première approche la déduction de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ est directe, ceci est réalisé en utilisant un cycle thermodynamique direct ainsi que les valeurs expérimentales des pKas de la série étudiée dans le THF, les basicités en phase gaz mesurées expérimentalement ou calculées théoriquement, ainsi que les enthalpies libres de solvation des molécules de la série étudiée dans le THF, en plus de celles de leurs acides conjugués correspondant. La deuxième méthode utilise les valeurs expérimentales des pKas dans l'eau ou le diméthylsulfoxyde (DMSO) et celles correspondantes au THF, en plus des enthalpies libres de solvation des molécules de la série étudiée ainsi que celles de leurs acides conjugués, dans les différents milieux, afin de déduire $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$. La troisième approche employée consiste à faire un ajustement de la cavité moléculaire lors du calcul de l'enthalpie libre de solvation dans le THF, en allant des petites tailles jusqu'aux grandes tailles, et de prendre plusieurs valeurs de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ afin d'évaluer les différentes valeurs des pKas dans le THF, de sorte à réaliser un balayage, sur les couples reliant la taille de cavité moléculaire et l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, et de déduire laquelle des combinaisons conduit aux meilleurs estimations des pKas. La quatrième et dernière méthode est basée sur l'évaluation directe de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ en optimisant et en réalisant un calcul de fréquence sur des clusters $\text{H}^+(\text{THF})_n$, avec n allant de un à six.

2.2. Première approche : Calcul direct de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$.

Cette méthode permet d'évaluer, d'une manière préliminaire, l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, en utilisant le cycle thermodynamique direct, présenté dans le schéma suivant :

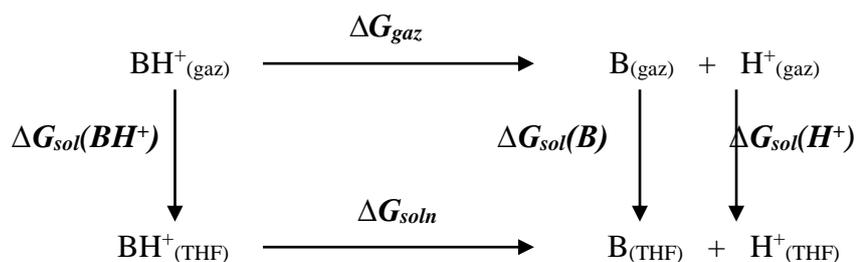


Schéma.2. Cycle thermodynamique directe, représentant la dissociation de l'acide BH^+ .

Le cycle thermodynamique représente la déprotonation de l'acide BH^+ en phase gaz et dans le THF. $\Delta G_{\text{sol}}(i)$ représente les enthalpies libres de solvation des espèces considérées, G_{gaz} désigne l'enthalpie libre de déprotonation de BH^+ en phase gaz que l'on appelle aussi basicité de la molécule B en phase gaz, et ΔG_{soln} représente l'enthalpie libre de déprotonation dans le THF.

Compte tenu de la définition du pK_a d'un acide dans un solvant donné :

$$(1)$$

On en déduit la valeur de ΔG_{soln} si l'on connaît la valeur expérimentale du pK_a suivant :

$$\Delta G_{\text{soln}} = RT \ln 10 \cdot \text{pK}_a^{\text{THF}} \quad (2)$$

D'autre part et d'après le cycle thermodynamique, on peut écrire:

$$RT \ln 10 \cdot \text{pK}_a^{\text{THF}} = \Delta G_{\text{gaz}} + \Delta G_{\text{sol}}(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}(\text{BH}^+) + RT \ln R'T \quad (3)$$

Le terme ΔG_{gaz} peut être évalué théoriquement par voie quantochimique, sa valeur expérimentale, si elle est disponible, peut également être utilisée. Les termes $\Delta G_{\text{sol}}(\text{BH}^+)$ et $\Delta G_{\text{sol}}(\text{B})$ sont calculés théoriquement en utilisant le modèle de continuum. Le dernier terme de l'égalité ($RT \ln R'T$) vaut 1.89 kcal/mol, il représente la correction due au passage d'un état standard correspondant une phase gaz et un état standard relatif à un état liquide. Le seul terme inconnu de cette équation est $\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+)$, il est déduit comme suit :

$$\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+) = RT \ln 10 \cdot \text{pK}_a^{\text{THF}} - \Delta G_{\text{gaz}} - \Delta G_{\text{sol}}(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}(\text{BH}^+) - RT \ln R'T \quad (4)$$

Ainsi, connaissant les valeurs des pK_a s de la série d'acides étudiés, la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF sera calculée.

2.3. Deuxième approche : Calcul de $G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ par la méthode d'échange de proton entre deux solvants.

Cette approche utilise les valeurs expérimentales des pKas dans le THF et dans un autre solvant, dans notre cas il s'agit de l'eau et du diméthylsulfoxyde (DMSO). Connaissant la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans ce solvant ($\Delta G_{\text{sol}}^i(\text{H}^+)$), la lettre i désigne soit l'eau ou le DMSO, et en évaluant les enthalpies libres de solvation des espèces BH^+ et B dans les différents solvants, on peut déduire la valeur de $G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$.

Soit les deux cycles thermodynamiques suivants relatifs à la dissociation de l'acide BH^+ dans le THF et dans un autre solvant noté i :

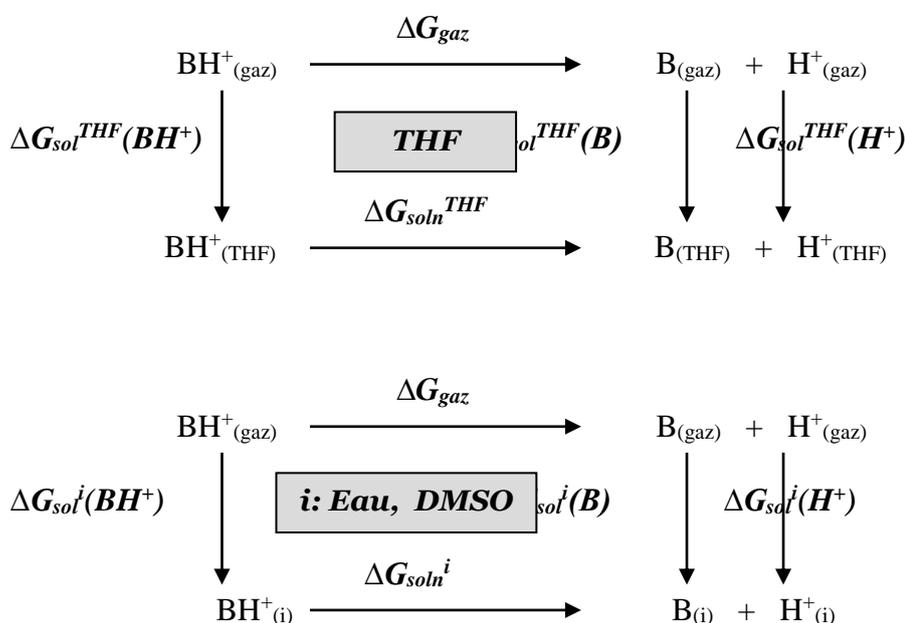


Schéma.3. Cycle thermodynamique de dissociation de l'acide BH^+ , dans le THF et dans un solvant i qui représente soit l'eau ou le DMSO.

Les deux cycles du schéma 2 permettent d'établir les deux équations suivantes, reliant les différentes contributions :

$$RT \ln 10 \cdot \text{pK}_a^{\text{THF}} = \Delta G_{\text{gaz}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{BH}^+) + RT \ln R'T \quad (5)$$

Et d'autre part :

$$RT \ln 10 \cdot \text{pK}_a^i = \Delta G_{\text{gaz}} + \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{BH}^+) + RT \ln R'T \quad (6)$$

En soustrayant l'équation 5 de l'équation 6, membre à membre, il vient :

$$RT \ln 10 \cdot (pK_a^{\text{THF}} - pK_a^i) = \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{B}) - \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{BH}^+) + \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{BH}^+) \quad (7)$$

Ce qui permet de déduire la valeur de $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ comme suit :

$$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+) = RT \ln 10 \cdot (pK_a^{\text{THF}} - pK_a^i) + \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{H}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{B}) + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{BH}^+) - \Delta G_{\text{sol}}^i(\text{BH}^+) \quad (8)$$

Cette méthode présente l'avantage de l'élimination de la contribution de l'enthalpie libre relative à la déprotonation en phase gaz ΔG_{gaz} , qui peut entraîner une erreur de l'ordre de 2 kcal/mol. D'autre part la combinaison des différents termes de solvation en solution peut servir à l'élimination des éventuelles erreurs commises lors des évaluations de ces dernières. Cependant la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le solvant i , $\Delta G_{\text{sol}}^i(\text{H}^+)$, doit être connue avec précision. Si cette grandeur est bien connue pour l'eau, où sa valeur est de l'ordre de -265.9 kcal/mol, elle est imprécise pour le DMSO et plusieurs valeurs, d'origine théorique ou expérimentale, sont citées dans la littérature.

2.4. Troisième approche : Calcul de $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ par une recherche systématique incluant la taille de la cavité moléculaire dans le THF.

Etant donné que la majeure partie de l'erreur commise sur l'évaluation théorique des pK_a s est souvent due aux enthalpies libres de solvation de l'acide et de la base conjuguée, ces erreurs sont, en partie due à la mauvaise paramétrisation de la cavité moléculaire. Dans cette troisième approche, un ajustement systématique du volume des cavités moléculaires est réalisé, en allant des petites tailles jusqu'aux grandes tailles, et ce en multipliant les rayons des sphères atomiques par un coefficient alpha, allant de 0.7 à 1.9. Pour chaque valeur du coefficient alpha, les enthalpies libres de solvation sont calculées, elles sont combinées à une valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans le THF, $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$, allant de -240 à -280 kcal/mol avec un pas de 5 kcal/mol. L'ensemble des combinaisons de alpha et de $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ vont fournir 117 estimations de pK_a pour chaque acide de la série étudiée. Le choix du meilleur couple de alpha et de $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ est réalisé en calculant la déviation moyenne absolue (MAD), la plus petite valeur de MAD correspondra à la meilleure taille de la cavité moléculaire dans le THF ainsi qu'à la meilleure valeur de $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$.

2.5. Quatrième approche : Calcul de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ par voie explicite.

L'une des méthodes, citées dans la littérature, permettant l'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans un solvant donné, consiste à calculer par voie quantochimique l'enthalpie libre de la réaction donnée dans le schéma suivant :

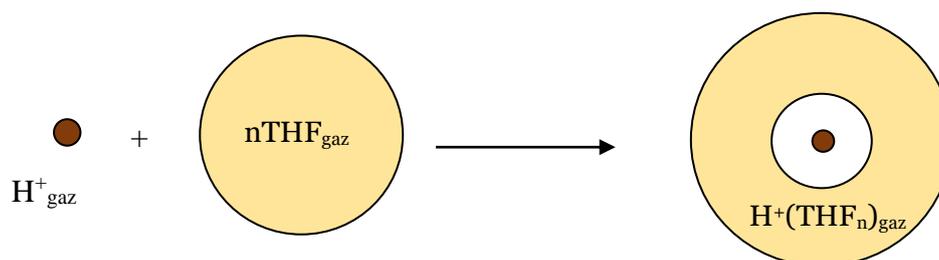


Schéma.4. Mécanisme d'inclusion du proton dans un cluster neutre de molécules de THF.

L'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF peut être évaluée en convergeant l'enthalpie libre de la réaction précédente, avec un nombre n de molécules de THF assez élevé. Dans notre cas le nombre n n'excède pas six. La valeur de $G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ sera donnée par :

$$G^{\text{THF}}_{\text{solv}}(\text{H}^+) = G(\text{H}^+(\text{THF}_n)_{\text{gaz}}) - G((n\text{THF})_{\text{gaz}}) - G(\text{H}^+_{\text{gaz}}) \quad (9)$$

Dans cette dernière équation $G(\text{H}^+(\text{THF}_n)_{\text{gaz}})$, $G((n\text{THF})_{\text{gaz}})$ et $G(\text{H}^+_{\text{gaz}})$ représentent l'enthalpie libre du cluster protonné, celle du cluster de molécules neutre de THF et l'enthalpie libre du proton seul respectivement. Les clusters neutres et protonnés sont optimisés pour chaque valeur de n . Un calcul de fréquence est également réalisé pour chaque valeur de n , afin de s'assurer que les configurations obtenues correspondent bien à des minima. En fin la valeur de $G(\text{H}^+_{\text{gaz}})$ est prise de la littérature, où elle est calculée par une approche thermodynamique, sa valeur est de l'ordre de -6.28 kcal/mol.

2.6. Détails computationnels :

Les calculs réalisés dans le cadre de ce travail ont été menés avec le code Gaussian 09 [ref]. Le point de départ était l'optimisation de l'ensemble des acides et de leurs bases conjuguées

en phase gaz. Par la suite des calculs de fréquences ont été réalisés pour l'ensemble des espèces étudiées. Ces deux tâches ont été effectuées au niveau B3LYP/6-311g(d,p). Les calculs de fréquences permettent à la fois de s'assurer que les structures optimales obtenues correspondent bien à des minima et permet également d'évaluer les enthalpies libres correspondantes. L'étape suivante consiste à calculer les enthalpies libres de déprotonations en phase gaz, relatives aux acides de la série. L'ensemble des calculs des enthalpies libres de solvation relatifs aux différents solvants (THF, eau et DMSO) sont réalisés avec le modèle SMD et le niveau de calcul M062X/6-31+g(d). Etant donné que les trois solvants qui font l'objet de cette étude sont prédéfinis et paramétrisés dans le code Gaussian 09, aucun ajustement supplémentaire n'a été introduit, lors de la réalisation des calculs relatifs aux approches un, deux et quatre. Lors de la réalisation des calculs relatifs à la troisième approche, la taille de la cavité moléculaire a été ajustée, et ce en multipliant les rayons des sphères centrés sur les atomes par un facteur de mise à échelle, appelé alpha, ayant des valeurs allant de 0.7 à 1.9 ; c.à.d. que les rayons de type SMD-Coulomb définis pour les différents atomes sont multipliés par ce facteur. Enfin, pour ce qui concerne la quatrième approche, les clusters de différentes tailles, sont optimisés au niveau B3LYP/6-311g(d,p), des calculs de fréquences sont également réalisés aux même niveau de calcul, afin de s'assurer qu'il s'agit de minima et de pouvoir tirer les valeurs des enthalpies libres.

Chapitre 3

Résultats et discussions

3.1. Introduction :

Les résultats obtenus à partir des quatre approches vont être présentés et commentés indépendamment, par la suite ils vont être comparés et des conclusions vont être tirées quand à l'efficacité des protocoles utilisés pour l'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF.

Le tableau 1 rassemble l'essentiel des données expérimentales relatives à la série de molécules, retrouvé dans la littérature, utilisées dans le cadre de ce travail. Elles concernent essentiellement les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz, des acides conjugués des molécules de la série, appelées aussi basicité en phase gaz (BPG) des molécules neutres, exprimées en kcal/mol, ainsi que les valeurs expérimentales des pKas dans l'eau ($pK_{aH}(H_2O)$), le DMSO ($pK_{aH}(DMSO)$) et le THF ($pK_{aH}(THF)$).

Il est à noter que les BPG sont accompagnées d'une erreur de l'ordre de 2 kcal/mol, les valeurs des pKas dans le DMSO et dans le THF sont également accompagnées d'une erreur atteignant 2 et 1.8 unités pKas, soit 2.7 et 2.5 kcal/mol, respectivement. Ceci peut engendrer, dans le meilleur des cas, une erreur de l'ordre de 4.5 à 4.7 kcal/mol, sur l'évaluation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF.

<i>Acides</i>	<i>BPG (kcal.mol⁻¹)</i>	<i>pK_{aH}(H₂O)</i>	<i>pK_{aH}(DMSO)</i>	<i>pK_{aH}(THF)</i>
<i>Amines primaires</i>				
Methylamine	206.6[46,47]	10.62[32]	11.0[33]	13.5±1.8[49]
Ethylamine	210[46,47]	10.63[32]	10.9[33]	13.5±1.8[49]
Propylamine	211.3[46,47]	10.53[32]	10.7[33]	13.8[45]
Butylamine	211.9[46,47]	10.59[32]	11.1[34]	13.4±1.8[49]
Isobutylamine	212.9[46,47]	10.42[32]	10.9±0.4[50]	13.0±1.8[49]
<i>Amines secondaires</i>				
Dimethylamine	214.3[46,47]	10.64[32]	10.3[33]	13.3±1.8[49]
Diethylamine	219.7[46,47]	10.98[32]	10.5[34]	13.0±1.8[49]
Dibutylamine	223.5[46,47]	11.25[32]	10.0[34]	12.6±1.8[49]
<i>Amines tertiaires</i>				
Triméthylamine	219.4[46,47]	9.76[32]	8.4[33]	12.7±0.5[50]
Triéthylamine	227[46,47]	10.65[32]	9.0[34]	12.5[36]
Tripropylamine	229.5[46,47]	10.65[32]	10.7[38]	13.0[45]
Tributylamine	231.3[46,47]	10.89[32]	8.4[34]	12.7±0.5[50]
Diméthylethylamine	222.1[46,47]	9.99[32]	8.5±1.2[49]	12.6[45]
Méthyl-diéthylamine	224.7[46,47]	10.29[32]	9±2[50]	12.7±0.5[50]
<i>Amines cycliques</i>				
Piperidine	220.0[46,47]	11.22[32]	10.85[35]	14.3[45]
Méthylpiperidine	224.7[46,47]	10.08[32]	8.4±1.2[49]	12.9[45]
Piperazine	218.6[46,47]	9.72[37]	10.50[39]	14.2[45]
1,4-Diméthylpiperazine	228.8[48]	8.54[38]	7.7±1.2[49]	12.4[45]
Pyrrolidine	218.8[46,47]	11.27[32]	11.06[35]	13.5[36]
<i>Hétérocycles aromatiques</i>				
Pyridine	214.7[46,47]	5.23[79]	3.4[34]	5.5[36]
Imidazole	217.3[46,47]	6.95[41]	6.26[42]	9.4±1.8[49]
1,2,3-Triazole	202.5[46,47]	1.17[43]	0.0±1.2[49]	2.5±1.8[49]
Pyrazole	205.7[46,47]	2.48[43]	1.0±1.2[49]	3.6±1.8[49]
Pyridazine	209.6[46,47]	2.33[40]	1.8±1.2[49]	3.7±1.8[49]
Pyrimidine	204.5[46,47]	1.3[40]	0.55[44]	2.4±1.8[49]
Pyrazine	202.4[46,47]	0.6[40]	-0.2±1.2[49]	1.4±1.8[49]

Tableau1. Données expérimentales relatives à vingt-six composés organiques azotés.

Avant de dévoiler les résultats relatifs à l'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, par les quatre approches, les valeurs théoriques calculées des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont présentées et comparées aux valeurs expérimentales.

3.2. Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz

Les valeurs des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz, calculées au niveau B3LYP/6-311G(d,p), sont rassemblées dans le tableau 2. Elles sont comparées aux valeurs expérimentales, retrouvées dans la base de données américaine NIST. Les écarts absolus (AD) entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales sont également présentés dans le tableau et représentées graphiquement sur la figure 2.

<i>Acides</i>	<i>BPG(Cal)</i>	<i>BPG(Exp)</i>	<i>AD</i>
<i>Amines primaires</i>			
Methylamine	209,7	206,6	3,1
Ethylamine	213,5	210	3,5
Propylamine	214,8	211,3	3,5
Butylamine	215,5	211,9	3,6
Isobutylamine	215,5	212,9	2,6
<i>Amines secondaires</i>			
Dimehylamine	216,0	214,3	1,7
Diethylamine	218,3	219,7	1,4
Dibutylamine	224,8	223,5	1,3
<i>Amines tertiaires</i>			
Trimethylamine	220,0	219,4	0,6
Triethylamine	227,6	227	0,6
Tripropylamine	229,9	229,5	0,4
Tributylamine	232,1	231,3	0,8
Dimethylethylamine	222,9	222,1	0,8
Methyldiethylamine	225,4	224,7	0,7
<i>Amines cycliques</i>			
Piperidine	222,4	220	2,4
Methylpiperidine	225,4	224,7	0,7
Piperazine	223,2	218,6	4,6
1,4-Dimethylpiperazine	224,8	228,8	4
Pyrrolidine	221,5	218,8	2,7
<i>Heterocycles aromatiques</i>			
Pyridine	217,6	214,7	2,9
Imidazole	221,2	217,3	3,9
1,2,3-Triazole	206,2	202,5	3,7
Pyrazole	209,4	205,7	3,7
Pyridazine	213,9	209,6	4,3
Pyrimidine	207,3	204,5	2,8
Pyrazine	204,5	202,4	2,1
MAD		2,4	

Tableau2. Valeurs théoriques (BPG(Cal)) et expérimentales (BPG(Exp)) de la basicité en phase gaz, écarts absolus (AD) et moyenne des écarts absolus (MAD), exprimées en kcal/mol.

Dans un premier temps, on constate que la moyenne des écarts absolus est de l'ordre de 2.4 kcal/mol, elle est globalement de l'ordre de l'incertitude liée aux valeurs expérimentale de cette grandeur. Par ailleurs, on remarque que les valeurs des écarts sont liées aux types de molécules étudiées ; les valeurs des AD relatives aux amines tertiaires sont les plus faibles, ils n'excèdent pas 0.8 kcal/mol, les amines secondaires ont des valeurs de AD ne dépassant pas

1.7 kcal/mol, alors que les amines primaires, les amines cycliques ainsi que les cycles aromatiques azotés ont des écarts élevés qui peuvent dépasser 4 kcal/mol.

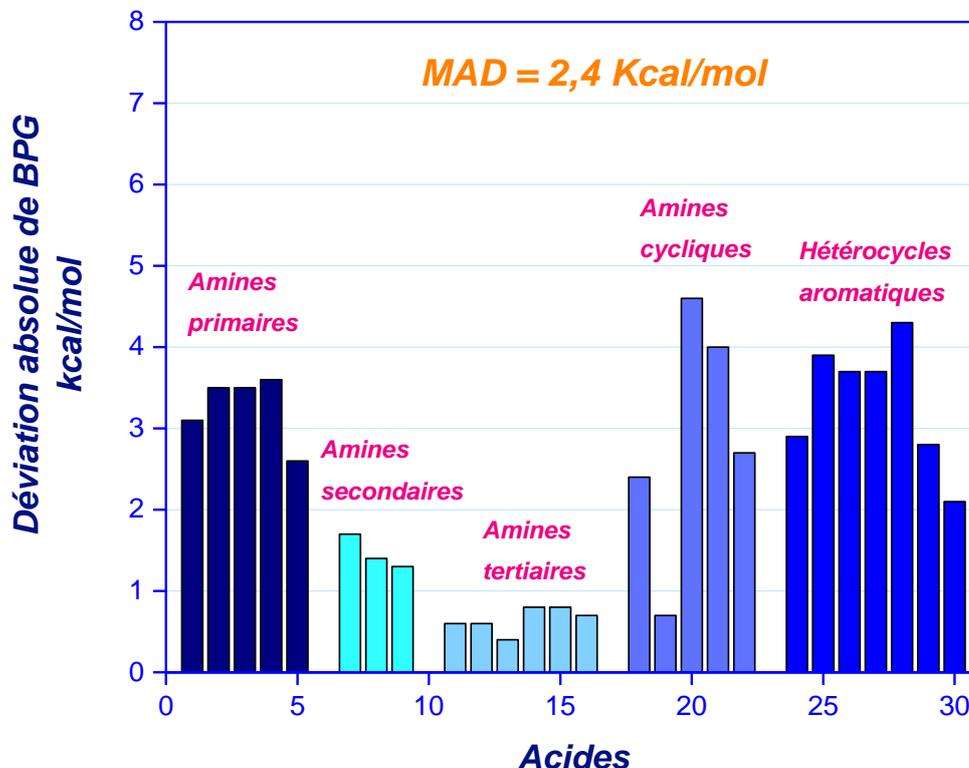


Figure.2 : Ecarts absolus (AD) et moyenne des écarts absolus (MAD), de la basicité en phase gaz (BPG), exprimés en kcal/mol.

3.3. Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Première méthode : L'évaluation directe.

L'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, par l'approche directe, a conduit aux résultats rassemblés dans le tableau 3. La deuxième et la troisième colonne du tableau contiennent les valeurs calculées des enthalpies libres de solvation des molécules, neutres ($G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{B})$) et protonnés $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{BH}^+)$, de la série étudiée. La quatrième colonne regroupe les valeurs expérimentales des pKas des acides ou molécules protonnées de la série ($\text{pK}_a^{\text{THF}}(\text{BH}^+)$). Les deux dernières colonnes contiennent les valeurs calculées, des enthalpies libres de solvation de proton dans le THF, en utilisant des valeurs théoriques (BPG(Cal)) et expérimentales (BPG(Exp)) de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, ($G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$) et ($G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{EXP}}$) respectivement. Les moyennes des différentes valeurs

calculées sont présentées dans la dernière ligne du tableau. Ces résultats sont également représentés graphiquement dans la figure 3.

	$G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{B})$	$G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{BH}^+)$	$\text{pK}_a^{\text{THF}}(\text{BH}^+)$	$G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$	$G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{EXP}}$
Amines primaires					
MeNH ₂	-2,96	-65,78	13,50	-254,10	-251,00
EtNH ₂	-2,05	-61,91	13,50	-255,00	-251,40
PrNH ₂	-1,17	-60,00	13,80	-254,80	-251,30
BuNH ₂	-0,16	-58,44	13,40	-255,50	-251,90
<i>i</i> -BuNH ₂	-0,14	-57,65	13,00	-255,30	-252,70
Amines secondaires					
Me ₂ NH	-1,19	-59,44	13,30	-256,00	-254,40
Et ₂ NH	0,76	-52,73	13,50	-253,40	-254,80
Bu ₂ NH	4,65	-45,81	12,60	-258,10	-256,80
Amines tertiaires					
Me ₃ N	0,71	-54,00	12,70	-257,40	-256,80
Et ₃ N	3,69	-45,25	12,50	-259,50	-258,90
Pr ₃ N	6,90	-39,57	13,00	-258,70	-258,20
Bu ₃ N	10,11	-35,25	12,70	-260,10	-259,30
Me ₂ EtN	1,48	-51,14	12,60	-258,90	-257,50
MeEt ₂ N	2,43	-48,31	12,70	-258,80	-258,10
Amines cycliques					
Piperidine	0,39	-53,10	14,30	-256,40	-254,00
<i>N</i> -Me-piperidine	2,41	-48,27	12,90	-258,50	-257,80
Piperazine	-2,52	-55,95	14,20	-256,40	-252,70
<i>N,N'</i> -Me ₂ -Piperazine	1,15	-48,88	12,40	-257,90	-261,90
Pyrrolidine	-1,04	-48,31	13,50	-250,40	-247,70
Heterocycles aromatiques					
Pyridine	-3,37	-53,42	5,50	-260,20	-257,20
Imidazole	-8,10	-57,38	9,40	-257,70	-253,80
1,2,3-Triazole	-9,50	-62,98	2,50	-256,30	-252,60
Pyrazole	-6,36	-58,33	3,60	-256,40	-252,80
Pyridazine	-6,69	-56,23	3,70	-258,40	-254,10
Pyrimidine	-4,68	-58,36	2,40	-257,70	-254,90
Pyrazine	-4,42	-59,05	1,40	-257,20	-255,10
	Moyenne			-256,80	-254,80

Tableau3. Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la première approche.

D'après ces résultats on remarque que toutes les valeurs calculées sont comprises entre -260.2 et -250 kcal/mol, à l'exception d'une seule valeur obtenue pour la pyrrolidine lors de l'utilisation de la valeur expérimentale de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, qui est de l'ordre de -247,70 kcal/mol. Les valeurs moyennes, de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, sont de l'ordre de -256,80 kcal/mol pour $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$ et de -254,80

kcal/mol pour $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{EXP}}$. D'autre part, on constate que les estimations faites en utilisant les valeurs calculées, de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, ($G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$), sont supérieures à celles utilisant des valeurs expérimentales, $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{EXP}}$. La différence est de l'ordre de 2 kcal/mol, ce qui correspond à la déviation absolue (DA) observée précédemment entre BPG(Cal) et BPG(Exp).

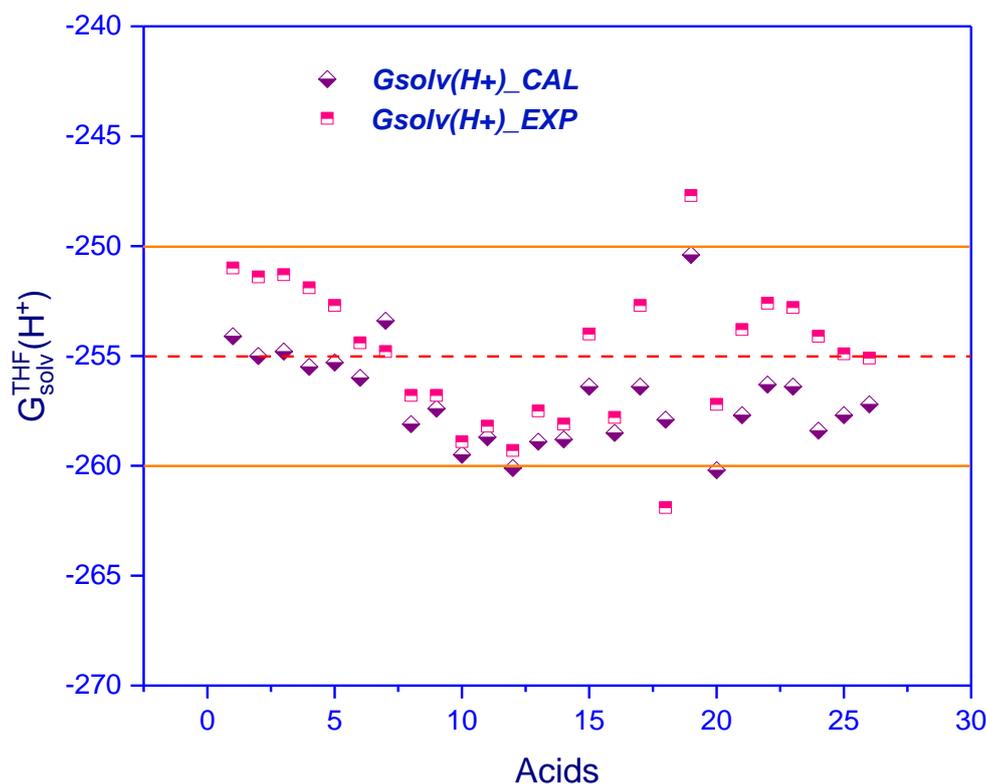


Figure.3 : Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la première approche.

Les valeurs de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$ les plus éloignées de la valeur moyenne correspondent aux composés ayant les plus grandes déviations absolues (DA) de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, elles concernent essentiellement les amines cycliques et les hétérocycles azotés aromatiques. La plus faible valeur calculée correspond à la pyridine, avec -260.2 kcal/mol, alors que la plus grande valeur calculée correspond à la pyrrolidine, avec -250.4 kcal/mol. En ce qui concerne les valeurs de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{EXP}}$ les plus éloignées de la valeur moyenne, on constate qu'elles appartiennent à la famille des amines tertiaires et amines cycliques. La grande valeur correspond à la pyrrolidine, avec -247.7 kcal/mol, alors que la petite valeur correspond à *N,N'*-Me₂-Piperazine, avec -261.9 kcal/mol.

3.4. Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode de l'échange de proton.

Cette deuxième approche présente l'avantage d'éviter l'utilisation de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, et par conséquent réduire l'erreur sur l'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF. Cependant, l'utilisation de cette approche requiert la connaissance des valeurs de pK_a dans les solvants autres que le THF, ainsi que les enthalpies libres de solvation de proton dans ces solvants. La valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans l'eau, qui est de l'ordre de -265.9 kcal/mol [3], est une valeur consensuelle bien connue. En revanche, la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le DMSO n'est pas consensuelle, des nouvelles valeurs sont à nos jours proposées. Pour pouvoir réaliser des calculs, avec cette deuxième approche, en utilisant cette valeur, trois valeurs récentes et populaires, proposées dans la littérature sont utilisées ; -266.4 [3], -261.1 [4] et -268.6 kcal/mol [21], les deux premières valeurs sont des valeurs théoriques alors que la dernière est une valeur expérimentale. Lors de la réalisation des calculs relatifs au DMSO, l'approche est appliquée seulement sur la première valeur, les valeurs calculées, en utilisant les deux autres valeurs sont déduites, uniquement, par rapport à la moyenne, calculées avec la première valeur.

	Eau			
	$G_{\text{solv}}^{\text{EAU}}(\text{B})$	$G_{\text{solv}}^{\text{EAU}}(\text{BH}^+)$	$\text{pK}_a^{\text{EAU}}(\text{BH}^+)$	$G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{-CAL}}$
Amines primaires				
MeNH ₂	-3,73	-75,12	10,62	-253,4
EtNH ₂	-2,72	-70,94	10,63	-253,6
PrNH ₂	-1,72	-68,91	10,53	-253,1
BuNH ₂	-0,57	-67,26	10,59	-253,7
<i>i</i> -BuNH ₂	-0,58	-66,43	10,42	-254,0
Amines secondaires				
Me ₂ NH	-1,58	-67,99	10,64	-254,1
Et ₂ NH	0,55	-60,8	10,98	-254,6
Bu ₂ NH	4,86	-53,39	11,25	-256,3
Amines tertiaires				
Me ₃ N	0,66	-61,79	9,76	-254,2
Et ₃ N	3,86	-52,11	10,65	-256,3
Pr ₃ N	7,47	-46,01	10,65	-255,7
Bu ₃ N	10,84	-41,37	10,89	-256,6
Me ₂ EtN	1,51	-58,62	9,99	-254,8
MeEt ₂ N	2,55	-55,53	10,29	-255,3

Amines cycliques				
Piperidine	0,21	-60,95	11,22	-254,0
N-Me-piperidine	2,6	-55,4	10,08	-254,7
Piperazine	-3,5	-64,41	9,72	-252,3
N,N'-Me ₂ -Piperazine	0,95	-56,36	8,54	-253,4
Pyrrolidine	-1,34	-55,04	11,27	-256,4
Heterocycles aromatiques				
Pyridine	-3,93	-60,8	5,23	-258,7
Imidazole	-9,84	-65,45	6,95	-256,2
1,2,3-Triazole	-11,49	-72,28	1,17	-256,8
Pyrazole	-7,6	-66,65	2,48	-257,3
Pyridazine	-8,03	-64,16	2,33	-257,4
Pyrimidine	-5,44	-66,86	1,3	-256,7
Pyrazine	-5,09	-67,73	0,6	-256,8
	Moyenne			-255,2

Tableau4. Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche, en utilisant l'eau comme deuxième solvant. $G_{\text{solv}}^{\text{EAU}}(\text{H}^+)$ est de -265.9 Kcal/mol.

Les valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par cette deuxième méthode, en utilisant l'eau comme solvant d'échange, semblent être plus homogène, par rapport aux valeurs calculées avec la première méthode. Ainsi, l'intervalle correspondant aux valeurs est rétréci ; la plus faible valeur calculée correspond à la pyridine, elle est de l'ordre de -258.7 kcal/mol, alors que la plus grande valeur est de l'ordre de -252.3 Kcal/mol, elle correspond à piperazine. Comme le montre les valeurs de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$ présentées dans le tableau 4, les amines primaires donnent des valeurs de relativement élevées de l'ordre -253 Kcal/mol. Cependant, les le groupe des heterocycles aromatiques azotés conduit à des valeurs faibles, fluctuant aux alentours de -257 Kcal/mol, ce qui peut être expliqué par la nature chimique différente des deux groupe de molécules. La valeur moyenne calculée dans ce cas est de l'ordre de -255.2 Kcal/mol, elle ne diffère de la première valeur calculée que par 0.4 Kcal/mol.

	DMSO ($G_{\text{solv}}^{\text{DMSO}}(\text{H}^+) = -266.4 \text{ kcal/mol}$)*			
	$G_{\text{solv}}^{\text{DMSO}}(\text{B})$	$G_{\text{solv}}^{\text{DMSO}}(\text{BH}^+)$	$\text{pK}_a^{\text{DMSO}}(\text{BH}^+)$	$G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$
Amines primaires				
MeNH ₂	-3,88	-74,67	11	-255,0
EtNH ₂	-2,95	-70,57	10,9	-255,1
PrNH ₂	-2,03	-68,61	10,7	-254,4
BuNH ₂	-0,97	-67,03	11,1	-255,5
<i>i</i> -BuNH ₂	-0,95	-66,2	10,9	-255,8
Amines secondaires				
Me ₂ NH	-1,87	-67,72	10,3	-254,7
Et ₂ NH	0,16	-60,64	10,5	-255,0
Bu ₂ NH	4,26	-53,48	10	-255,6
Amines tertiaires				
Me ₃ N	0,3	-61,59	8,4	-253,4
Et ₃ N	3,38	-52,12	9	-255,1
Pr ₃ N	-2,03	-60	10,7	-251,8
Bu ₃ N	10,11	-41,64	8,4	-254,1
Me ₂ EtN	-1,87	-58,5	8,5	-256,8
MeEt ₂ N	2,07	-55,44	9	-254,6
Amines cycliques				
Piperidine	-0,23	-60,82	10,85	-254,6
<i>N</i> -Me-piperidine	2,08	-55,38	8,4	-253,5
Piperazine	-3,88	-64,25	10,5	-254,4
<i>N,N'</i> -Me ₂ -Piperazine	0,4	-55,38	7,7	-254,2
Pyrrolidine	-2,15	-62,87	11,06	-256,7
Heterocycles aromatiques				
Pyridine	-4,43	-60,81	3,4	-257,2
Imidazole	-10,17	-65,3	6,26	-256,3
1,2,3-Triazole	-19,8	-83,6	0	-252,7
Pyrazole	-7,97	-66,5	1	-256,3
Pyridazine	-8,49	-64,14	1,8	-257,7
Pyrimidine	-5,93	-66,79	0,55	-256,7
Pyrazine	-12,07	-67,64	-0,2	-263,3
Moyenne* (CAL)				-255,4
Moyenne** (EXP)				-257,6
Moyenne*** (CAL)				-250,1

Tableau 5. Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche, en utilisant le DMSO comme deuxième solvant. La valeur prise pour $G_{\text{solv}}^{\text{DMSO}}(\text{H}^+)$ est de -261.1 kcal/mol.

L'examen des valeurs de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$, rassemblées de le tableau 5, calculées en utilisant le DMSO comme solvant d'échange, sont comprises entre -263.3 et -251.8 Kcal/mol. Ces

valeurs sont calculées en prenant la valeur récente de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le DMSO, qui est de l'ordre de -266.4 Kcal/mol. La valeur moyenne calculée dans ce cas est de l'ordre de -255.4 Kcal/mol, elle est très proche des deux valeurs calculées précédemment (-254.8 Kcal/mol pour la première approche et -255.2 Kcal/mol pour la deuxième approche lors de l'utilisation de l'eau comme solvant d'échange). L'utilisation de la valeur expérimentale de $G^{\text{DMSO}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ de -268.6 Kcal/mol conduit à une valeur de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$ de l'ordre de -257.6 Kcal/mol. Or, l'emploi de la deuxième valeur théorique de $G^{\text{DMSO}}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$, qui est de l'ordre de -261.1 Kcal/mol, fournit une valeur de $G_{\text{solv}}(\text{H}^+)_{\text{CAL}}$ de l'ordre de $-250,1$ Kcal/mol.

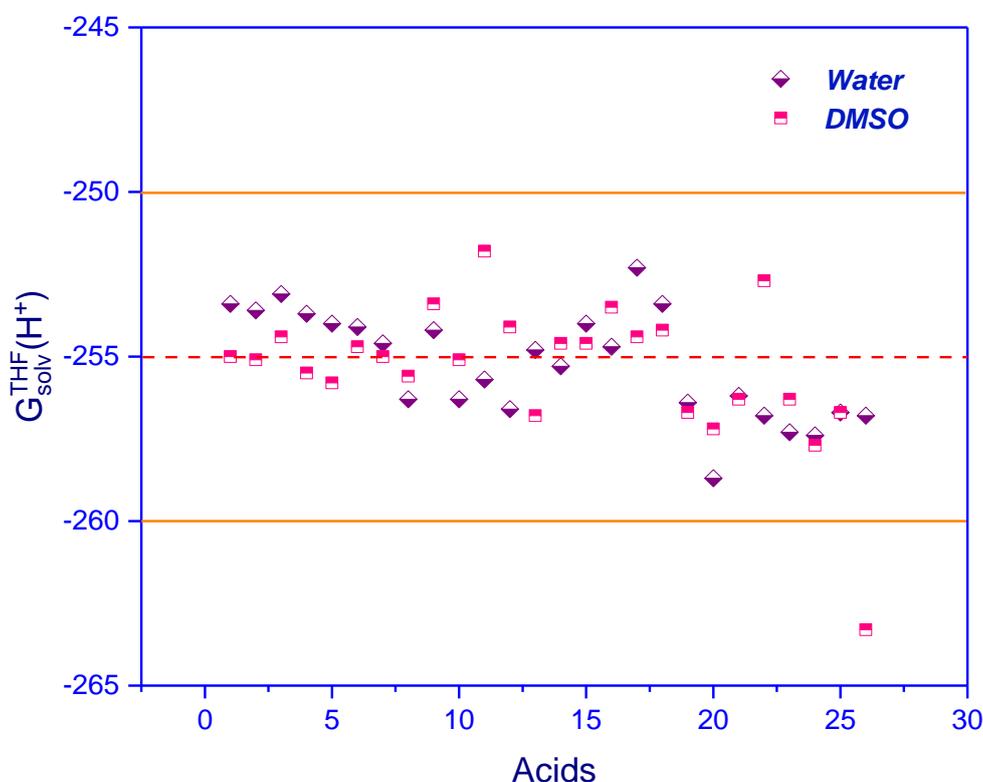


Figure.4 : Valeurs de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculées par la deuxième approche.

La figure 4 montre la répartition des valeurs calculées de l'enthalpie libre de solvation dans le THF, et ce pour les deux solvants utilisés. D'après ce graphique on constate que l'ensemble des valeurs, à l'exception d'une seule valeur liée au DMSO, sont situées entre -250 et -260 Kcal/mol. De plus elles sont nettement situées de part et d'autre de la valeur de -255 Kcal/mol. Ceci est certainement dû à la robustesse de l'approche. Néanmoins, les faibles écarts observés

entre les valeurs peuvent être expliqué de différentes manières, car les sources d'imprécision sont multiples. Les principales sources d'erreurs sont celles accompagnant l'évaluation théorique des enthalpies libres de solvation, en utilisant les modèles de continuum, à qui s'ajoute les erreurs relatives aux valeurs expérimentales des pKas dans les trois solvants, ainsi que les erreurs sur les valeurs des enthalpies libres de solvation de proton dans les trois solvants.

3.5. Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode d'ajustement de la cavité moléculaire.

L'une des principales sources d'imprécision, accompagnant le calcul de l'enthalpie libre de solvation de proton dans un solvant, est lié aux calculs des enthalpies libres de solvation de l'acide et de sa base conjuguée dans ce solvant. Les erreurs sur les calculs de ces dernières sont à leurs tours liées aux ajustements des cavités moléculaires, créés au sein du continuum, en particulier pour un solvant inhabituel tel que le THF. Le principe de cette troisième approche est différent des principes relatifs aux approches précédentes ; connaissant les valeurs des pKas dans le THF, les volumes des cavités moléculaires sont modifiés (en les multipliant par un coefficient alpha) de même que la valeur de l'enthalpie libre de solvation du proton dans le THF, les pKas de l'ensemble des acides de la série sont par la suite calculées pour chaque couple (α , $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$). Les déviations absolues moyennes sont ensuite calculées pour chaque couple (α , $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$). La meilleure estimation de l'enthalpie libre de solvation ainsi que le volume optimale de la cavité moléculaire correspondra donc à la valeur minimale de la déviation absolue moyenne.

Alpha/ $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$	-240	-245	-250	-255	-260	-265	-270	-275	-280
0,7	18,8	15,1	11,5	7,8	4,4	2,6	3,4	6,9	10,5
0,8	15,3	11,6	7,9	4,2	2,1	3,4	6,8	10,4	14,1
0,9	13,2	9,5	5,9	2,5	2,3	5,2	8,8	12,5	16,2
1,0	11,5	7,9	4,2	1,9	3,4	6,8	10,5	14,2	17,8
1,1	11,9	8,2	4,8	4,1	6,7	10,7	14,7	18,7	22,6
1,2	7,5	3,9	2,1	3,7	7,2	10,8	14,5	18,2	21,8
1,3	5,1	2,4	2,8	5,9	9,6	13,3	16,9	20,6	24,3
1,4	3,5	2,3	4,4	8,0	11,7	15,3	19,0	22,7	26,3
1,5	2,5	2,9	6,1	9,7	13,4	17,1	20,7	24,4	28,1
1,6	2,4	4,1	7,6	11,2	14,9	18,6	22,3	25,9	29,6
1,7	2,7	5,2	8,7	12,2	15,7	19,2	22,7	26,2	29,7
1,8	3,3	6,4	10,1	13,7	17,4	21,1	24,7	28,4	32,1
1,9	4,1	7,6	11,2	14,9	18,6	22,2	25,9	29,6	33,3

Tableau6. Valeurs des déviations absolues moyennes correspondantes aux différents couples (α , $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$).

Le tableau 6 contient les différentes valeurs des déviations absolues moyennes (DAM). L'exploration de ces données montre que la plus faible valeur de DAM est de 1.9 unités pKa, elle correspond à une valeur du coefficient alpha de l'ordre de 1 et une valeur de $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ de l'ordre de -255 Kcal/mol. Pour les valeurs de $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ supérieures à -265 Kcal/mol, les valeurs de la déviation ADM augmentent lorsque les valeurs de alpha augmentent. D'autre part, pour les valeurs de $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$ prises entre -240 et -260 Kcal/mol, les ADM passent par un minimum lorsque alpha croit de 0.7 à 1.9, ce minimum change en fonction du couple (α , $G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+)$).

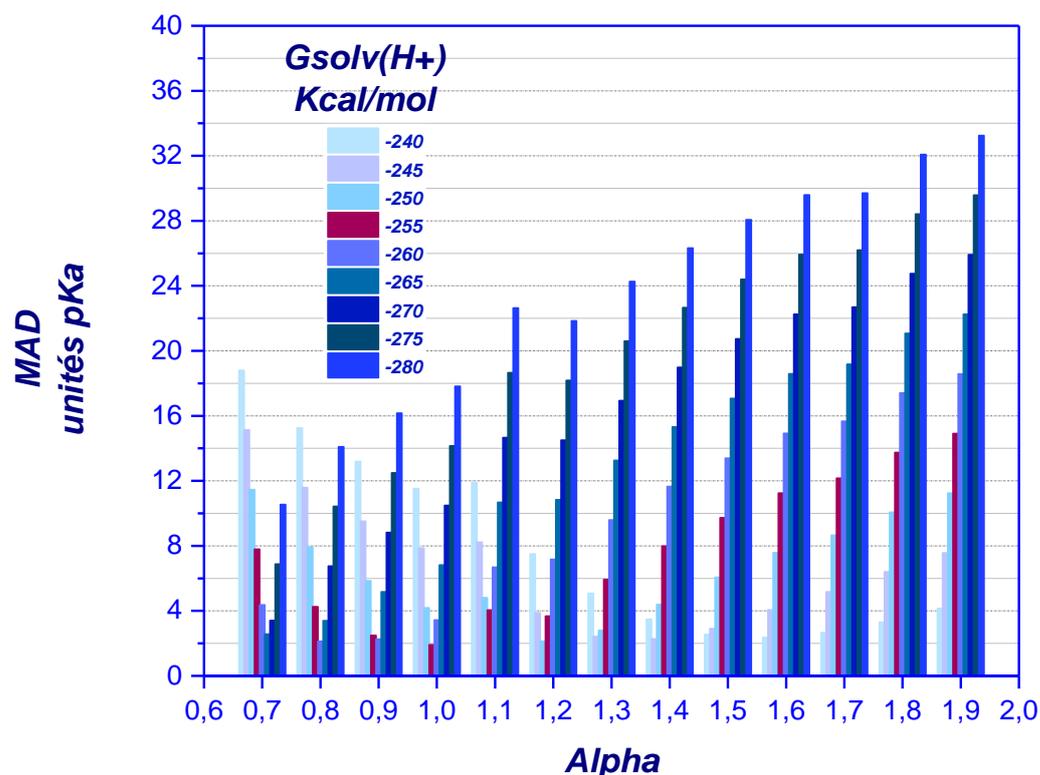


Figure.5 : Représentation graphique de l'évolution des déviations DAM en fonction des couples $(\alpha, G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+))$.

La figure 5 donne une vue d'ensemble de l'évolution des déviations DAM en fonction des couples $(\alpha, G_{\text{solv}}^{\text{THF}}(\text{H}^+))$. D'après ce graphique on constate que les valeurs des DAM correspondantes à l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF de l'ordre de -255 Kcal/mol sont faibles, alors que celles supérieures à -260 Kcal/mol sont élevées. Les résultats, obtenus avec cette troisième approche, montrent que la valeur la plus probable de l'enthalpie libre de solvation est de -255 Kcal/mol, ce qui confirme les valeurs obtenues avec les deux approches discutées précédemment.

3.6. Enthalpie libre de solvation de proton dans le THF : Méthode de TAWA.

Cette quatrième approche, est totalement différente des approches précédentes, elle consiste à calculer l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, en se basant uniquement sur l'optimisation des clusters de molécules, neutres et protonnées de THF. Lors de l'utilisation cette approche on a intérêt à travailler avec des clusters de taille importante, où le nombre de molécules de THF est très grand, afin que les valeurs calculées de l'enthalpie libre de

solvation de proton se converge. Cependant, le manque de temps et le manque de moyens de calcul nous ont obligés de mener des calculs sur des clusters n'excédant pas six molécules de THF. L'intérêt, dans ce cas, est juste d'avoir une indication sur l'ordre de grandeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF.

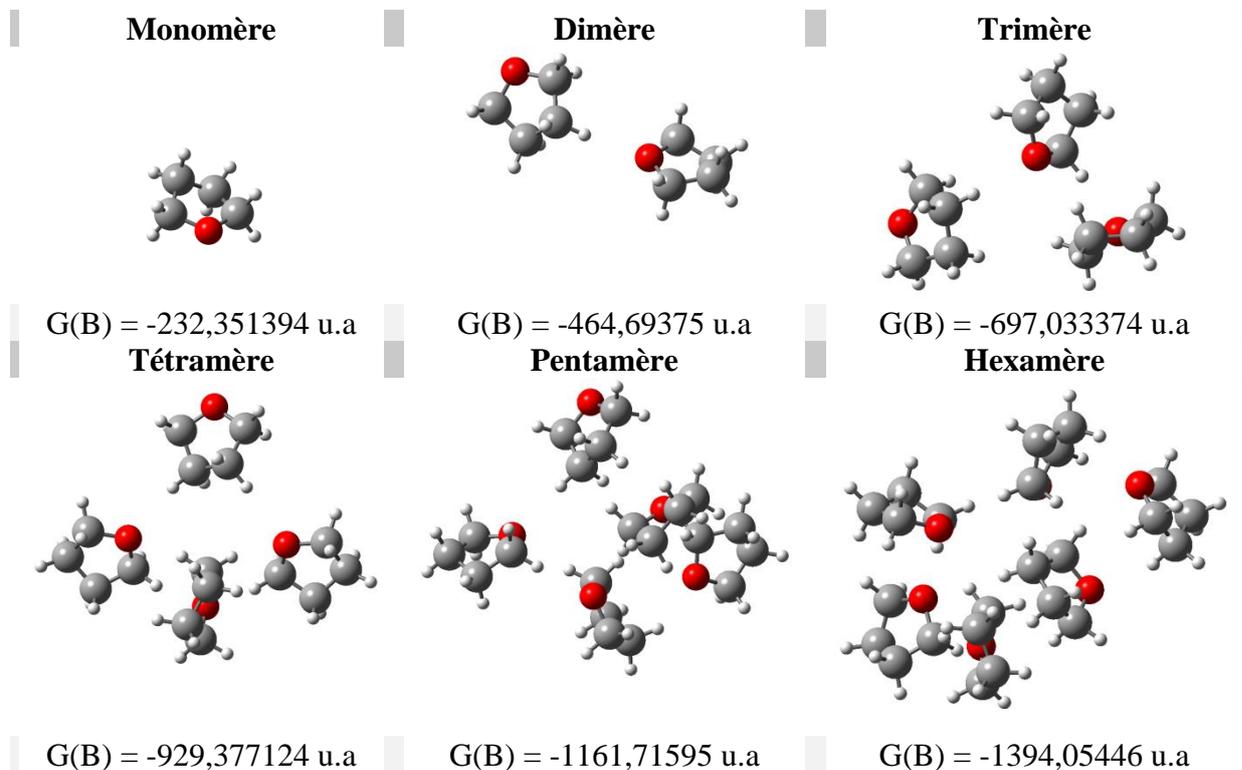


Tableau 7. Configurations optimales des clusters de molécules neutres de THF.

Le tableau 7 rassemble les configurations optimales retrouvées, pour les clusters neutres de molécules de THF, ainsi que les valeurs correspondantes de leurs enthalpies libres en phase gaz. D'après ces résultats on remarque que les enthalpies libres sont négatives et elles diminuent lorsque la taille du cluster augmente. D'autre part, dans l'ensemble des configurations obtenues, les molécules de THF ont tendance à former un réseau de liaison hydrogène.

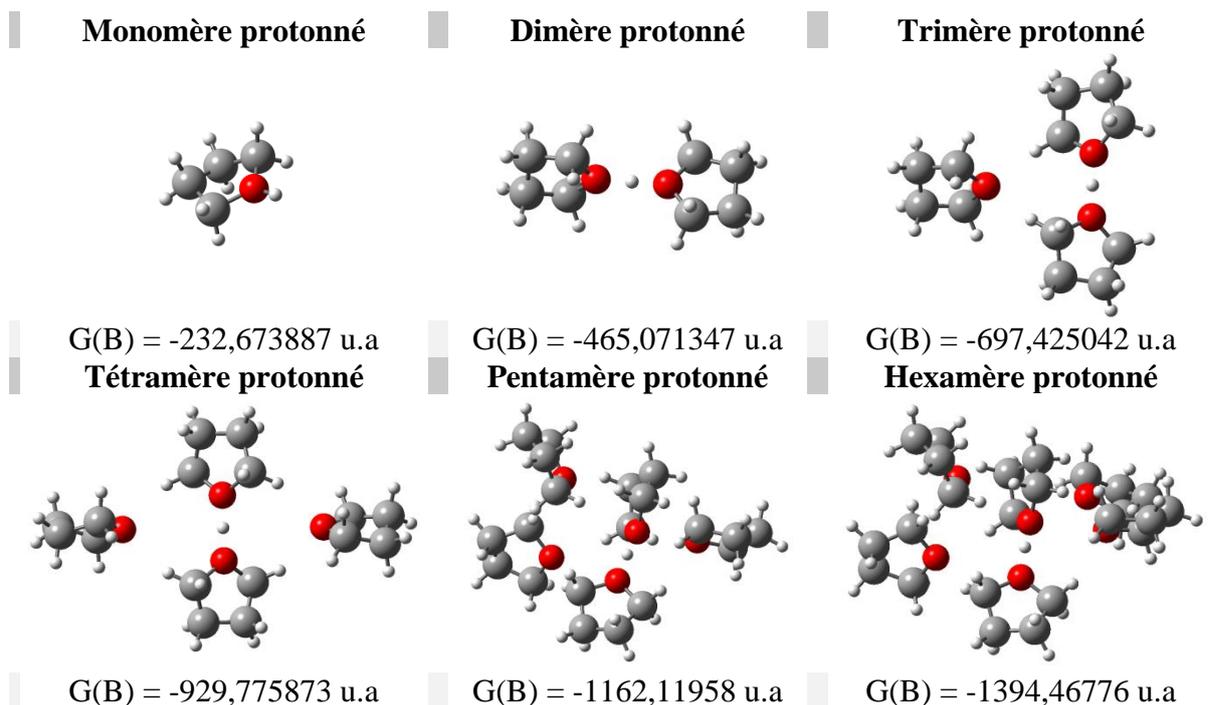


Tableau8. Configurations optimales des clusters protonnés de molécules de THF.

Le tableau 8 contient les configurations optimales des clusters protonnés de molécules de THF ainsi que leurs enthalpies libres. D'après ces données on constate également que les valeurs des enthalpies libres décroissent lorsque les tailles des clusters augmentent. De plus, on remarque que le proton additionnel est toujours situé au centre des clusters, entre deux atomes d'oxygènes.

La figure 6 montre l'évolution de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, en fonction de la taille des clusters. D'après ce graphique, on remarque que cette grandeur décroît drastiquement pour les clusters contenant un, deux et trois molécules de THF. Elle commence à se stabiliser à partir du cluster contenant quatre molécules de THF. Les deux dernières valeurs, correspondantes aux clusters contenant cinq et six molécules de THF, sont de l'ordre de 253,28 et 257,35 kcal/mol, respectivement. Malgré que cette méthode a été appliquée avec des clusters de petite taille, on constate que les valeurs obtenues sont très proches des valeurs obtenues précédemment.

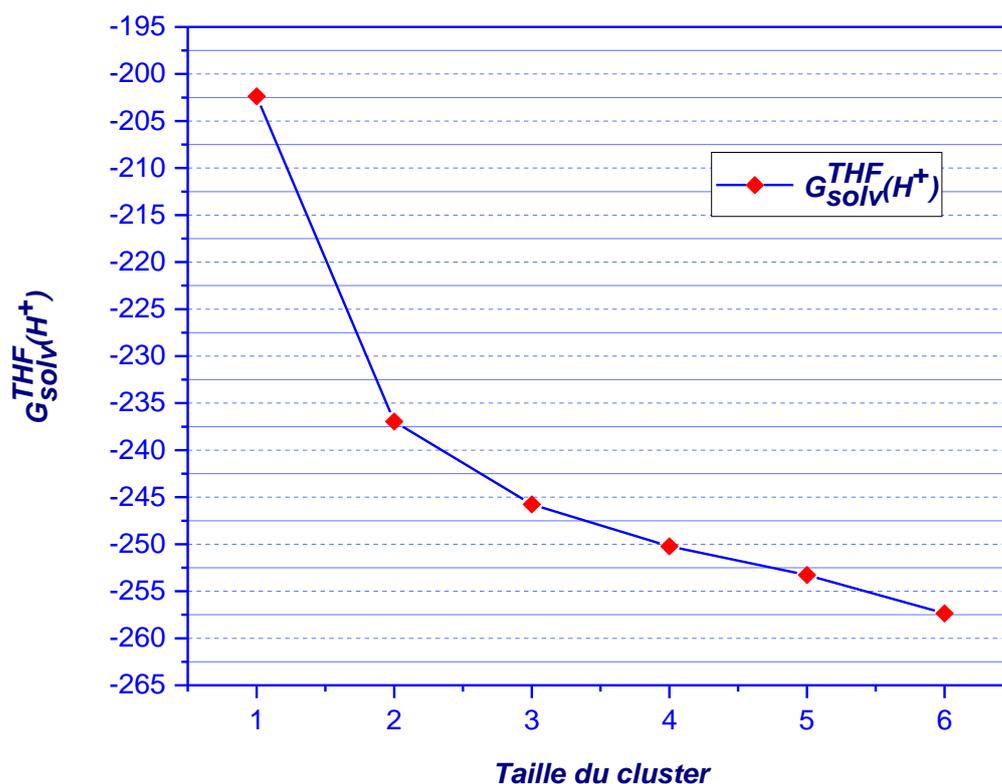


Figure.6 : Evolution de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, en fonction de la taille des clusters.

3.7. Estimation des pKas des acides dans le THF par la méthode directe et la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton de -255 kcal/mol.

Dans cette section on tente de vérifier la valeur de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF, calculée précédemment, ayant pour valeur -255 Kcal/mol. Le tableau 7 rassemble deux groupes de valeurs de pKas, relatifs à la série des acides étudiée. Le premier contient des valeurs purement théoriques, notées $pK_{a(CAL_CAL)}^{THF}$, dans ce cas les enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont calculées théoriquement. Le deuxième contient des valeurs de pKas, calculées en utilisant des valeurs expérimentales de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, notées $pK_{a(CAL_EXP)}^{THF}$. Les déviations absolues par rapport à ces deux types de pKa sont notées AD_{CAL_CAL} et AD_{CAL_EXP} et sont situées dans les deux dernières colonnes du tableau 9.

	$pK_{a(\text{EXP})}^{\text{THF}}(\text{BH}^+)$	$pK_{a(\text{CAL_CAL})}^{\text{THF}}$	$pK_{a(\text{CAL_EXP})}^{\text{THF}}$	$AD_{\text{CAL_CAL}}$	$AD_{\text{CAL_EXP}}$
Amines primaires					
MeNH ₂	13,5	12,8	10,6	0,7	2,9
EtNH ₂	13,5	13,5	10,9	0	2,6
PrNH ₂	13,8	13,7	11,1	0,1	2,7
BuNH ₂	13,4	13,8	11,1	0,4	2,3
<i>i</i> -BuNH ₂	13	13,2	11,3	0,2	1,7
Amines secondaires					
Me ₂ NH	13,3	14,1	12,9	0,8	0,4
Et ₂ NH	13,5	12,3	13,3	1,2	0,2
Bu ₂ NH	12,6	14,9	13,9	2,3	1,3
Amines tertiaires					
Me ₃ N	12,7	14,5	14,0	1,8	1,3
Et ₃ N	12,5	15,8	15,4	3,3	2,9
Pr ₃ N	13	15,7	15,4	2,7	2,4
Bu ₃ N	12,7	16,5	15,9	3,8	3,2
Me ₂ EtN	12,6	15,0	14,5	2,4	1,9
MeEt ₂ N	12,7	15,5	15,0	2,8	2,3
Amines cycliques					
Piperidine	14,3	15,3	13,6	1	0,7
<i>N</i> -Me-piperidine	12,9	15,5	15,0	2,6	2,1
Piperazine	14,2	15,9	12,5	1,7	1,7
<i>N,N'</i> -Me ₂ -Piperazine	12,4	14,5	17,5	2,1	5,1
Pyrrolidine	13,5	10,1	8,1	3,4	5,4
Heterocycles aromatiques					
Pyridine	5,5	9,3	7,1	3,8	1,6
Imidazole	9,4	11,3	8,5	1,9	0,9
1,2,3-Triazole	2,5	3,4	0,7	0,9	1,8
Pyrazole	3,6	4,7	2,0	1,1	1,6
Pyridazine	3,7	6,2	3,0	2,5	0,7
Pyrimidine	2,4	4,4	2,3	2	0,1
Pyrazine	1,4	3,0	1,5	1,6	0,1
	MAD			1,8	1,9

Tableau9. Valeurs de pKas des acides de la série étudiée dans le THF, calculées théoriquement, par un cycle thermodynamique direct, avec les déviations absolues et les déviations moyennes absolues correspondantes.

Les valeurs des déviations absolues moyennes MAD, calculées pour les deux séries de pKas, sont presque du même ordre de grandeur, elles sont de 1.8 et 1.9 unités pKa. Ces déviations moyennes sont assez satisfaisantes, puisqu'elles correspondent à une erreur sur l'enthalpie

libre de l'ordre de 2.5 à 2.6 Kcal/mol. Une telle marge d'erreur est acceptable pour ce type de calculs, puisque seules les valeurs des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz sont accompagnées par une erreur de l'ordre de 2 Kcal/mol, aux quelles il faut ajouter les erreurs sur les enthalpies libres de solvation des acides et des bases conjuguées correspondantes. En ce qui concerne les déviations absolues AD_{CAL_CAL} , on note que les pKas des amines primaires et secondaires sont calculées avec précisions. Les valeurs des AD_{CAL_CAL} sont comprises entre 0 et 2.3 unité pKa. Les amines tertiaires et cycliques ont des déviations absolues atteignant les 3.8 unités pKa, ils enregistrent ainsi les plus grandes déviations. Les valeurs des pKas calculées en utilisant des valeurs expérimentales des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz, sont accompagnées d'une série de déviations différentes ; les plus grandes déviations sont enregistrées pour les amines cycliques ainsi que les amines primaires et tertiaires, elles atteindront 5.4 unité pKa.

Conclusion générale

Conclusion générale.

Après avoir réalisé les optimisations de géométrie, et les calculs des fréquences, des acides de la série étudiée ainsi que leurs bases conjuguées, le point de départ du travail réalisé, dans le cadre de ce projet de fin d'étude, était l'évaluation des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz. Ces calculs, effectués au niveau B3LYP/6-311G(d,p), ont pu reproduire ces grandeurs avec une précision qui est, d'une manière générale, de l'ordre de l'incertitude accompagnant les mesures expérimentales. La moyenne des déviations absolue est de l'ordre de 2.4 Kcal/mol. Il est à noter, cependant, que cette précision change, d'une famille d'acides à une autre, au sein de la série étudiée. Les évaluations les plus précises correspondent aux amines secondaires et tertiaires protonnés, alors que les évaluations les moins précises sont relatives aux amines primaires, aux amines cycliques et aux hétérocycles aromatiques protonnés.

L'estimation de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane, par la première approche, dite approche directe, à conduit à deux valeurs moyennes; la première est calculée avec les valeurs expérimentales de l'enthalpie libre de déprotonation en phase gaz, alors que la seconde est calculée avec les valeurs théoriques, ces deux valeurs sont de l'ordre de -254.80 et -256.80 Kcal/mol respectivement.

L'utilisation de la deuxième approche, dite méthode d'échange de proton, a conduit à deux valeurs moyennes de l'enthalpie libre de solvation de proton ; l'une correspond à l'échange entre l'eau et le tétrahydrofurane et l'autre correspond à l'échange entre le diméthylsulfoxyde et le tétrahydrofurane. La première valeur, relative à l'eau, est de l'ordre de -255.2 Kcal/mol, alors que la deuxième change suivant la valeur prise pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans le diméthylsulfoxyde ; dans ce cas les valeurs retenues sont de -250.1, -255.4 et -257.6 Kcal/mol. Suivant cette approche, on constate que, les valeurs calculées fluctuent aux alentours de -255 Kcal/mol.

Lors de l'utilisation de la troisième approche 3042 calculs, de type single point avec effet de solvant, ont été réalisés. Les valeurs des moyennes absolues des déviations calculées sont de l'ordre de 117. Sur l'ensemble de ces valeurs moyennes une, et unique, valeur minimale a été obtenue, elle est de l'ordre de 1.9 unité pKa. Cette valeur minimale correspond à une enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane de l'ordre de -255 Kcal/mol.

Conclusion générale

La valeur correspondante du coefficient alpha est de 1.0, ce qui coïncide avec la paramétrisation de la cavité moléculaire élaborée pour le modèle SMD.

Les calculs relatifs à la quatrième approche, bien qu'ils soient menés uniquement sur des clusters, de petites tailles, dont le nombre de molécule de tétrahydrofurane n'excède pas six, ont montrés que la courbe, relative à l'enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane, commence à converger à partir du cluster ayant trois molécules. Les valeurs correspondantes varieront autour de -255 Kcal/mol, ce qui coïncide et confirme les valeurs obtenues avec les autres approches.

A la fin du travail, le calcul directe et purement théorique des pKas, de la série d'acides considérée, en prenant la valeur -255 Kcal/mol pour l'enthalpie libre de solvation de proton dans le tétrahydrofurane et en calculant les enthalpies libres de solvation des acides et de leurs bases conjuguées ainsi que les enthalpie libres de déprotonation en phase gaz, ce qui a permis de faire des estimations assez précises. La moyenne des déviations absolues calculée été de l'ordre de 1.9 unité pKa, ce qui représente une évaluation assez bonne pour ce type de calculs et ce qui confirme également que la valeur de -255 Kcal/mol est acceptable.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]. Chipman, D. M. (2002). Computation of pK_a from Dielectric Continuum Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(32), 7413-7422.
- [2] Schmidt am Busch, M., & Knapp, E. W. (2004). Accurate pK_a determination for a heterogeneous group of organic molecules. *ChemPhysChem*, 5(10), 1513-1522.
- [3] Rossini, E., & Knapp, E. W. (2016). Proton solvation in protic and aprotic solvents. *Journal of computational chemistry*, 37(12), 1082-1091.
- [4] 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.
- [5]. Marcus, Y. (1987). Thermodynamics of ion hydration and its interpretation in terms of a common model. *Pure and Applied Chemistry*, 59(9), 1093-1101.
- [6] Zhan, C. G., & Dixon, D. A. (2001). Absolute hydration free energy of the proton from first-principles electronic structure calculations. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(51), 11534-11540.
- [7] Kelly, 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.
- [8] Ouertatani, L., & Dumon, A. (2007). Evolution historique des concepts d'acide et de base. *Actualité Chimique*, 306, 40.
- [9] Hoefer F., Histoire de la chimie depuis les temps les plus reculés jusqu'à notre époque, Librairie Hachette, 1842-1843 (Gallica).
- [10] Ouertatani, L., & Dumon, A. (2007). Evolution historique des concepts d'acide et de base. *Actualité Chimique*, 306, 40.
- [11] Webster, J. W. (1839). *A Manual of Chemistry: Containing the Principal Facts of the Science, in the Order in which They are Discussed, and Illustrated in the Lectures at Harvard University, NE...: Compiled and Arranged as a Text Book: for the Use of Students, and Persons Attending Lectures on Chemistry*. Marsh, Capen, Lyon and Webb.
- [12] Metzger, H. (1924). Les doctrines chimiques en France, du début du XVIIIe à la fin du XVIIIe siècle. *Revue de Métaphysique et de Morale*, 31(2).
- [13] Slater, A. M. (2014). The IUPAC aqueous and non-aqueous experimental pK_a data repositories of organic acids and bases. *Journal of computer-aided molecular design*, 28(10), 1031-1034.
- [14] Jensen, W. B. (2016). History and the teaching of chemistry. A tribute to Thomas Lowry's textbook" Historical Introduction to Chemistry". *Educación química*, 27(3), 175-181.

Références bibliographiques

- [15] Adam, K. R. (2002). New density functional and atoms in molecules method of computing relative pK_a values in solution. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(49), 11963-11972.
- [16] Keith, J. A., & Carter, E. A. (2012). Theoretical insights into pyridinium-based photoelectrocatalytic reduction of CO₂. *Journal of the American Chemical Society*, 134(18), 7580-7583.
- [17] Seybold, P. G., & Shields, G. C. (2015). Computational estimation of pK_a values. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 5(3), 290-297.
- [18] Schmidt am Busch, M., & Knapp, E. W. (2004). Accurate pK_a determination for a heterogeneous group of organic molecules. *ChemPhysChem*, 5(10), 1513-1522.
- [19] Reichardt, C. (2007). Solvents and solvent effects: an introduction. *Organic Process Research & Development*, 11(1), 105-113.
- [20] 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.
- [21] Shmidt, V. S., & Mezhev, E. A. (1965). The structure and extractive power of amines and their salts. *Russian Chemical Reviews*, 34(8), 584-599.
- [22] Rosseinsky, D. R. (1965). Electrode potentials and hydration energies. Theories and correlations. *Chemical Reviews*, 65(4), 467-490.
- [23] Pliego Jr, J. R., & Riveros, J. M. (2000). New values for the absolute solvation free energy of univalent ions in aqueous solution. *Chemical Physics Letters*, 332(5-6), 597-602.
- [24] Llano, J., & Eriksson, L. A. (2002). First principles electrochemistry: Electrons and protons reacting as independent ions. *The Journal of chemical physics*, 117(22), 10193-10206.
- [25] Bhattacharyya, R., & Lahiri, S. C. (2004). Determination of Basicities of Organic Solvents and Absolute Electrode Potentials (E₀-Values) of Monovalent Ions in Organic Solvents based on Absolute Values of Gibbs Energies of Solvation of Single Ions. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 218(5), 515-550.
- [26] Hodgkin, A. L. (1951). The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biological Reviews*, 26(4), 339-409.
- [27] Hodgkin, A. L. (1951). The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biological Reviews*, 26(4), 339-409

Références bibliographiques

- [28] https://www.sigmaaldrich.com/DZ/fr/product/sial/401757?gclid=Cj0KCQjwl_SHBhCQARIsAFIFRVU48zdVd086UeP5MqbqGkx7O_xbuImZZ1NKu-EO9K53-yXYImp_egoaApjcEALw_wcB
- [29] <https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/ethers.htm>
- [30] https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_42
- [31] https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=1321
- [31] https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=1321
- [32] Hall Jr, H. K. (1957). Correlation of the base strengths of amines1. *Journal of the American Chemical Society*, 79(20), 5441-5444.
- [33] Mucci, A., Domain, R., & Benoit, R. L. (1980). Solvent effect on the protonation of some alkylamines. *Canadian Journal of Chemistry*, 58(9), 953-958.
- [34] Kolthoff, I. M., Chantooni Jr, M. K., & Bhowmik, S. (1968). Dissociation constants of uncharged and monovalent cation acids in dimethyl sulfoxide. *Journal of the American Chemical Society*, 90(1), 23-28.
- [35] Crampton, M. R., & Robotham, I. A. (1997). Acidities of Some Substituted Ammonium Ions in DimethylSulfoxide. *Journal of Chemical Research, Synopses*, (1), 22-23.
- [36] Rodima, T., Kaljurand, I., Pihl, A., Mäemets, V., Leito, I., & Koppel, I. A. (2002). Acid-Base Equilibria in Nonpolar Media. 2.1 Self-Consistent Basicity Scale in THF Solution Ranging from 2-Methoxypyridine to EtP1 (pyrr) Phosphazene. *The Journal of organic chemistry*, 67(6), 1873-1881.
- [37] Christensen, J. J., Izatt, R. M., Wrathall, D. P., & Hansen, L. D. (1969). Thermodynamics of proton ionization in dilute aqueous solution. Part XI. pK , ΔH° , and ΔS° values for proton ionization from protonated amines at 25°. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1212-1223.
- [38] Palm, V. A. (1975). Tables of rate and equilibrium constants of heterolytic reactions. *Vol. II, 1*.
- [39] Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H., & Prinsep, M. R. (2016). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 33(3), 382-431.
- [40] Albert, A., & Phillips, J. N. (1956). 264. Ionization constants of heterocyclic substances. Part II. Hydroxy-derivatives of nitrogenous six-membered ring-compounds. *Journal of the*

Références bibliographiques

Chemical Society (Resumed), 1294-1304.

[41] Gallo, G. G., Pasqualucci, C. R., Radaelli, P., & Lancini, G. C. (1964). The ionization constants of some imidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(4), 862-865.

[42] Benoit, R. L., Boulet, D., Séguin, L., & Fréchette, M. (1985). Protonation of purines and related compounds in dimethylsulfoxide and water. *Canadian journal of chemistry*, 63(6), 1228-1232.

[43] Catalan, J., & Elguero, J. (1987). Basicity and acidity of azoles. *Advances in heterocyclic chemistry*, 41, 187-274.

[44] Benoit, R. L., & Fréchette, M. (1988). Solvent effect on the protonation of some purines, pyrimidines and related compounds. *Thermochimica acta*, 127, 125-137.

[45] Rõõm, E. I., Kütt, A., Kaljurand, I., Koppel, I., Leito, I., Koppel, I. A., ... & Miyahara, Y. (2007). Brønsted basicities of diamines in the gas phase, acetonitrile, and tetrahydrofuran. *Chemistry—A European Journal*, 13(27), 7631-7643.

[46] Rossi, R. D. (2013). What does the acid ionization constant tell you? An organic chemistry student guide. *Journal of Chemical Education*, 90(2), 183-190.

[47] Leito, I., Koppel, I. A., Koppel, I., Kaupmees, K., Tshepelevitsh, S., & Saame, J. (2015). Basicity limits of neutral organic superbases. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(32), 9262-9265.

[48] Kütt, A., Selberg, S., Kaljurand, I., Tshepelevitsh, S., Heering, A., Darnell, A., ... & Leito, I. (2018). pKa values in organic chemistry—Making maximum use of the available data. *Tetrahedron Letters*, 59(42), 3738-3748.

[49] Hardin, J. W., & Hilbe, J. M. (2002). *Generalized estimating equations*. Chapman and Hall/CRC.

[50] Baiker, A., & Kijenski, J. (1985). Catalytic synthesis of higher aliphatic amines from the corresponding alcohols. *Catalysis Reviews Science and Engineering*, 27(4), 653-697.

المخلص

يعد تحديد الانتالبيا الحرة لإذابة البروتون في المذيبات المختلفة مسألة أساسية ذات أهمية مركزية في الكيمياء ، بالإضافة إلى التقدير النظري للمحتوى الحراري الحر لإذابة البروتون في مذيب معين يمثل كمية ديناميكية حرارية مهمة ، والبيانات الديناميكية الحرارية المتعلقة بإزالة بروتون الأحماض وإذابة البروتون في رباعي هيدرو الفوران نادرة في الأدبيات ، ان العمل المنفذ في إطار هذه الأطروحة هو تقدير هذه القيمة غير المعروفة باستخدام الطرق النظرية والبيانات التجريبية لرباعي هيدروفيوران ، باستخدام ميكانيكا الكم جنبًا إلى جنب مع عدد من النماذج الديناميكية الحرارية ، نموذجان الضمني والصريح ، أربعة طرق ديناميكية حرارية مقترنة بمستوى معين من الحساب تستخدم لتحديد المحتوى الحراري الحر لإذابة البروتون في رباعي هيدروفيوران. أعطت الطرق الأربعة الديناميكية الحرارية المختلفة نتائج متشابهة جدًا. تم إجراء حسابات الطور الغازي باستخدام B3LYP / 6-311G (d,p) وتم إجراء حسابات المرحلة السائلة باستخدام نموذج الذوبان SMD.

Abstract

the determination of proton solvation free energy in various solvents is a fundamental question of central importance in chemistry, in addition to the theoretical estimation of the free enthalpy of proton solvation in a given solvent represents an important thermodynamic quantity, the Thermodynamic data relating to the deprotonation of acids and to the solvation of the proton in tetrahydrofuran is quite scarce in the literature.

the work carried out within the framework of this thesis is to estimate this unknown value using theoretical methods and experimental data of tetrahydrofuran, using quantum mechanics combined with a number of thermodynamic models, two models implicit and explicit solvation , four thermodynamic approach combined at a certain level of calculation is used for the determination of the free enthalpy of proton solvation in THF. The four deferent thermodynamic approaches gave very similar results. The gas phase calculations were carried out using B3LYP / 6-311G (d, p) and the liquid phase calculations were carried out using the SMD solvation model.

Résumé

Le calcul de l'enthalpie libre de la solvation du proton dans divers solvants est une tâche fondamentale, d'importance centrale en chimie. Les données thermodynamiques relatives à la déprotonation des acides et à la solvation du proton dans le tétrahydrofurane sont rares dans la littérature. Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire consiste à estimer cette valeur inconnue à l'aide des méthodes théoriques et des données expérimentales (pKa) relatives au tétrahydrofurane, en utilisant la mécanique quantique combinée a un certain nombre de modèles thermodynamiques ; des modèles de solvation implicite et explicite ont été utilisés, pour la détermination de l'enthalpie libre de solvation de proton dans le THF. Les différentes approches ont conduit à des résultats très similaires. Le calcul de la phase gaz ont été menés au niveau B3LYP/6-311G(d,p) et les calculs de la phase liquide ont été menés avec le modèle solvation SMD.