



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ Dr MOULAY TAHAR – SAÏDA -

Faculté des Sciences

Département Chimie

## MEMOIRE

Présenté par

*Chikhi Nouredine*

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Chimie (computationnelle)

### Thème

Etude théorique des propriétés physico-chimique de l'acide phosphonique  $C_5H_4N-(CH_2)_2-PO(OH)_2$  en solution aqueuse .

Soutenu le 02/07/2017 devant le jury composé de :

Président	<i>Mr. DOUMI Nouredine</i>	<i>MAA</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	<i>Mr. RAHMOUNI Ali</i>	<i>Pr</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	<i>Mr. ALALI Kouider</i>	<i>MAA</i>	<i>Université de Saïda</i>
Encadreur	<i>Mr. ARICHE Berkane</i>	<i>MCB</i>	<i>Université de Saïda</i>

Année universitaire 2016/2017

إن العمل المنجز في إطار هذا المشروع خصص لدراسة بعض الخصائص الفيزيوكيميائية لحمض الفوسفونيك  $C_5H_4N-(CH_2)_2-PO(OH)_2$ ، في كل من الحالتين الغازية و المحلول المائي. هذه الخصائص قد تم حسابها باستعمال نموذج الذوبانية SMD. بالإضافة الى عدة طرق نظرية للكيمياء الكمي والديناميك الحرارية التي مزجت من اجل إعطاء حسابات دقيقة لثابتي الحموضة. كل النتائج المحصل عليها و المرتبطة بالطاقة الحرة وكذا انتالبيا نزع البروتون هي نتائج لم تحسب من قبل وتعتبر اصلية.

#### الكلمات المفتاحية

حمض الفوسفونيك، التشكل، الحموضة، SMD, B3LYP, M062X, CBS-QB3.

#### Résumé

Le travail réalisé dans le cadre de ce projet de fin d'étude consiste à simuler quelques propriétés physico-chimiques de l'acide phosphonique  $C_5H_4N-(CH_2)_2-PO(OH)_2$ , en phase gaz et en solution aqueuse. Ces propriétés sont calculées en utilisant le modèle de continuum SMD. Plusieurs niveaux de calcul et approches thermodynamiques ont été combinés afin d'avoir la meilleur estimation possible des constantes d'acidité. Les résultats relatifs aux enthalpies libres et enthalpies de déprotonations sont originales.

#### Mots clés

Acide phosphonique, acidité, conformation, SMD, B3LYP, M062X, CBS-QB3.

#### Abstract

The work realized during this project is related to the simulation of some physicochemical properties of the phosphonic acid  $C_5H_4N-(CH_2)_2-PO(OH)_2$ , in gas phase and aqueous solution. These proprieties are calculated using SMD solvation model. Several levels of theory and thermodynamic approaches were combined, in order to have accurate values of acidity constants. The results related to the enthalpies and free energies of déprotonations are original.

#### Keywords

Phosphonic acid, acidity, conformation, SMD, B3LYP , M062X , CBS-QB3.

# *Remerciement*

*En premier je remercie Dieu pour la grâce et la force qui m' a donné dans la réalisation de ce projet de fin d'étude et je remercie mon encadreur M. Ariche Berkane pour son aidé et ses conseils.*

*Et je remercie Mr. Rahmouni Ali et Mr. Iqabani Abdel-Rahman pour les aidé et je remercie Mr. Touadjine abdel-hake pour aide de calculs Et Dieu a revendiqué le succès dans son travail, puis je remercie Gendouzi Abdelkrim.*

## *Dédicace*

*Ce manuscrit est dédié à toutes personnes qui aidée.*

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents.*

*A mes frères et sœurs.*

*A Mes amis: Lakhdar Gori ,Noureddine Sehoul ,Hamada khelifa ,  
Cherquie Athman ,Boudia ,Abd Rezake , Hakem abdelkrim  
,Mghit ,Tabouche.....*

*A mes collègues : Halima, Oum Elkhir, Ouissem et tous les  
collègues des années passées.*

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>i</b>
<b>DEDECASE .....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>iii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES SCHEMAS.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTES DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>vii</b>

<b>Introduction générale.....</b>	<b>P2</b>
-----------------------------------	-----------

### **Chapitre I : Généralités sur les acides phosphoniques**

<b>1. Le phosphore.....</b>	<b>P5</b>
<b>2. Les acides phosphoniques.....</b>	<b>P5</b>
<b>3. Les acides phosphoniques naturels.....</b>	<b>P6</b>
<b>4. Propriétés des acides phosphoniques.....</b>	<b>P7</b>
<b>5. Utilisations des acides phosphoniques et phosphonates.....</b>	<b>P7</b>

### **Chapitre II: Theories et méthodes de calcul**

<b>1. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT):.....</b>	<b>P12</b>
<b>1.1. Approximations Fonctionnelles:.....</b>	<b>P13</b>
<b>1.1.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation:.....</b>	<b>P13</b>
<b>1.1.2. Différents niveaux d'approximation:.....</b>	<b>P14</b>
<b>1.1.3. Fonctionnelles hybrides:.....</b>	<b>P15</b>
<b>1.2. La fonctionnelle hybride B3LYP:.....</b>	<b>P15</b>
<b>1.3. Fonctionnelles du Minnesota:.....</b>	<b>P16</b>

1.4. La série de fonctions M06:.....	P17
1.5. Méthode cbs (Complete Basis Set).....	P17
1.6. Méthodes composites CBS-QB3 :.....	P18
2. Etude de la solvation par les méthodes théoriques : .....	P19
2.1. Solvation implicite : (solvation continuum): .....	P20
2.2. Solvation explicite : .....	P21
2.3. Modèle SMD: .....	P21
3. Estimation de la constante d'acidité, Pka.....	P22
3.1. Acides de la phase gaz (GAS-PHASE ACIDITIES): .....	P23
3.2. Utilisation des cycles thermodynamique:.....	P24
3.3. La méthode directe ou absolue:.....	P24
3.4. La méthode d'échange de protons:.....	P26
4. La méthode directe simplifiée ou approche de Truhlar.....	P27
5. Détails de calculs:.....	P27

### Chapitre III: Résultats et discussions

Résultats et discussions.....	P30
1. Analyse conformationnelle.....	P30
2. Thermochimie de la phase gaz.....	P34
a. Enthalpies libres des réactions de déprotonation en phase gaz.....	P35
b. Enthalpies des réactions de déprotonation en phase gaz.....	P36

<b>3. Thermochimie de la phase aqueuse.....</b>	<b>P37</b>
<b>a. Enthalpies libres de solvation.....</b>	<b>P38</b>
<b>b. Enthalpies libres des réactions de déprotonation.....</b>	<b>P39</b>
<b>c. Enthalpies de solvation.....</b>	<b>P41</b>
<b>d. Enthalpies des réactions de déprotonation.....</b>	<b>P42</b>
<b>4. Calcule de la constante d'acidité.....</b>	<b>P43</b>
<b>a. Méthode directe .....</b>	<b>P44</b>
<b>b. La méthode directe simplifiée (approche de Truhler).....</b>	<b>P45</b>
<b>c. La méthode d'échange de proton.....</b>	<b>P47</b>
<b>Conclusion générale:.....</b>	<b>P50</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Energies est structures des trois conformations stables.....	P33
<b>Tableau 2.</b> Energies est structures des trois conformations instables.....	P34
<b>Tableau 3.</b> Enthalpies libres de déprotonation calculées avec les méthodes CBS-QB3, M06-2X et B3LYP (kcal/mol).....	P36
<b>Tableau 4.</b> Enthalpies de déprotonation calculées avec les méthodes CBS-QB3, M06-2X et B3LYP (kcal/mol).....	P37
<b>Tableau 5.</b> Enthalpies libres de solvation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP (kcal/mol).....	P38
<b>Tableau 6.</b> Enthalpies libres des réactions de déprotonation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP, en plus de la méthode CBS-QB3 pour la phase gaz, (kcal/mol). ....	P40
<b>Tableau 7.</b> Enthalpies solvation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP (kcal/mol).....	P41
<b>Tableau 8.</b> Enthalpies des réactions de déprotonation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP, en plus de la méthode CBS-QB3 pour la phase gaz, (kcal/mol).....	P42
<b>Tableau 9.</b> Constantes d'acidité calculées par la méthode directe ou absolue.	P44
<b>Tableau 10.</b> Constantes d'acidité calculées par la méthode directe simplifiée ou approche de Truhlar.....	P46
<b>Tableau 11.</b> Constantes d'acidité calculées par la méthode d'échange de proton.....	P47

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : La formule Général de l'ester d'acide phosphonique.....	P5
<b>Figure 2</b> : Formule de l'acide phosphonique et la Formule de phosphonate...	P6
<b>Figure 3</b> : Acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP). .....	P7
<b>Figure 4</b> : les aminophosphonates utilisés couramment.....	P9
<b>Figure 5</b> : (A) Alaphosphine (B) Fosinopril.....	P9
<b>Figure 6</b> : Didésoxynucléosides.....	P10
<b>Figure 7</b> : la formule de Samarium ( $^{153}\text{Sm}$ ).....	P11
<b>Figure 8</b> : Modèle de born et d'Onasger.....	P21
<b>Figure 9</b> . Structure moléculaire de l'acide 2-(pyridin-2-yl) ethylphosphonique. D1 et D2 représentent les angles dièdres utilisés pour la réalisation de l'analyse conformationnelle. ....	P30
<b>Figure 10</b> . Courbe d'énergie potentielle relative à l'analyse conformationnelle obtenue par un scan relaxé par rapport aux angles dièdres D1 et D2 de la figure 11.....	P31
<b>Figure 11</b> . Surface d'énergie potentielle relative à l'analyse conformationnelle obtenue par un scan relaxé par rapport aux angles dièdres D1 et D2 de la figure 11. La solvation du système moléculaire est investiguée avec le modèle SMD et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p).....	P32
<b>Figure 12</b> . Structures optimales obtenues en phase gaz, relatives à la forme neutre $\text{H}_2\text{A}$ , la première et la deuxième forme déprotonée, $\text{HA}^-$ et $\text{A}^{2-}$ respectivement. Ces structures sont optimisées aux niveau B3LYP/6-31++ G (d,p).....	P35
<b>Figure 13</b> . Evolution des enthalpies libres de solvation avec les charges portées par les solutés.....	P39
<b>Figure 14</b> . Evolution des enthalpies libres des réactions de déprotonation avec les différentes combinaisons des méthodes de calcul (kcal/mol).....	P40

<b>Figure 15.</b> Evolution des enthalpies des réactions de déprotonation avec les différentes combinaisons des méthodes de calcul (kcal/mol).....	P43
<b>Figure 16.</b> Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode directe, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa). .....	P45
<b>Figure 17.</b> Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode directe simplifiée, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa).....	P46
<b>Figure 18.</b> Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode d'échange de proton, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa).....	P48

## LISTE DES SCHEMAS

<b>Schéma 01:</b> La méthode directe ou absolue pour le calcul du pka. ....	P24
<b>Schéma 02:</b> Calcul du pka via La méthode directe ou absolue. ....	P25
<b>Schéma 03:</b> La méthode d'échange de protons du calcul de pKa.....	P26
<b>Schéma 04:</b> Calcul du pKa avec l'approche de Truhlar.....	P27

## LISTES DES ABREVIATIONS

**AEP:** aminoéthylphosphonique.

**EDTMP :** complexe connu comme Quadra met est devenu effectif pour le traitement de métastases squelettiques douloureuses

**DFT:** La théorie de la fonctionnelle de la densité .

**HF:** Méthode Hartree-Fock.

**MP2 :** Méthode Møller-Plesset d'ordre deux.

**GGA:** Approximation du Gradient Généralisé.

**LDA:** Approximation de la Densité Locale.

**LYP :**développée par Lee, Yang et Parr .

**B3LYP:** (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr).

**M05,M06 ,M08 :** les fonctionnelles de Zhao et Truhlar développées à l'université du Minnesota (d'où le M), respectivement en 2005, 2006 et 2008 .

**CBS:** complete basis set.

**SMD :** Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent.

**PCM :** Polarizable continuum model.

**CPCM :** Conductor-like Polarizable Continuum Model.

**IEFPCM :** Integral equation formalism Polarizable Continuum Model.

**SCIPCM :** Self-consistent Isodensity Polarizable Continuum Model.

**COSMO :** Conductor-Like Screening Model.

**ENP :** l'électronique (E), nucléaire (N), et La polarisation du continuum (P).

**ka :** constante d'équilibre pour la déprotonation de l'acide.

**Pka:** constante d'acidités.

$\Delta G^*_{\text{soln}}$  : l'enthalpie libre de la réaction du déprotonation en solution.

$\Delta G^{\circ}_{\text{gas}}$  : l'enthalpie libre de la réaction du déprotonation en phase gaze.

# Introduction générale

# Introduction générale

---

## Introduction générale

L'intérêt des études sur les composés organophosphorés a commencé au début du 19<sup>ème</sup> siècle. La réaction d'estérification de l'acide phosphonique par des alcools effectuée en 1820 par I.L. Lassaigne est peut être la première synthèse réalisée dans cette branche de la chimie [1]. Cependant, les contributions les plus importantes dans ce domaine sont celles des chimistes ; allemand Carl Arnold August Michaelis et russe Alexandr Ermingel'dovich Arbuzov. Ces derniers sont considérés comme les pères fondateurs de la chimie des organophosphorés [2].

Le champ d'application des composés organophosphorés est très large, il couvre des domaines allant de la synthèse des pesticides et des insecticides, en passant par les retardateurs des flammes et des réactifs agrochimiques jusqu'en pharmacie et en médecine. Ces espèces chimiques sont également très utilisées dans le domaine des extractions liquide-liquide, à cause de leurs propriétés extractives à l'encontre des cations métalliques [3].

Afin de mieux cerner l'utilisation et la manipulation des composés organophosphorés, une étude physico-chimique s'avère primordiale. L'étude théorique peut également éclaircir un certain nombre de zones d'ombre difficiles, voir impossibles, à investiguer expérimentalement.

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés à l'investigation théorique de quelques propriétés thermodynamiques d'un acide phosphonique qui n'est pas répandu dans la littérature ; l'acide phosphonique 2-(pyridin-2-yl) ethylphosphonique. Cet acide a été synthétisé par le docteur KAID m'hamed [4], mais ces propriétés thermochimiques en phase gaz ainsi qu'en solution n'ont pas été évaluées. Une partie des résultats qu'on a obtenus sont évalués pour la première fois, tels que la thermochimie de la déprotonation en phase gaz ainsi qu'en solution aqueuse, les enthalpies libres et les enthalpies de solvation en plus des deux constantes d'acidité dans l'eau. Le calcul de ces grandeurs thermodynamiques a été réalisé en utilisant plusieurs combinaisons de calcul quanto-chimique et d'approches thermodynamiques.

Le présent manuscrit se compose de trois chapitres distincts. Le premier chapitre est consacré à faire un tour d'horizon sur les acides phosphoniques. Dans le deuxième chapitre un aperçu sur les outils de calcul, utilisés dans le cadre de ce travail, est

## Introduction générale

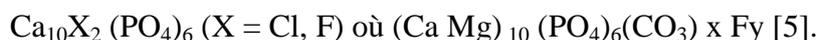
---

donné. Les résultats obtenus ainsi que les discussions correspondantes sont présentés dans le troisième et dernier chapitre.

Chapitre I:  
Généralités sur les  
acides  
phosphoniques

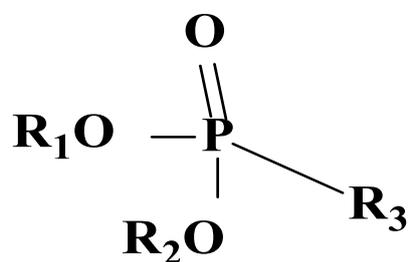
## 1. Le phosphore

Le phosphore représente l'un des éléments les moins répandus sur terre. Il constitue environ 0,04 % du nombre total d'atomes de l'écorce terrestre et on lui connaît un seul isotope stable [5]. Les gisements de phosphore contiennent cet élément sous forme de phosphorite ou d'apatite, minerais de composition :



Le phosphore joue un rôle très important dans la chimie du vivant, entrant aussi bien dans la composition des lipides, des acides nucléiques ainsi que celles des tissus osseux. L'immense majorité des composés organiques du phosphore sont en fait des dérivés de l'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . C'est pourquoi les composés naturels porteurs d'une liaison phosphore-carbone sont très peu répandus dans la nature, et leur découverte remonte seulement aux années soixante [6].

Le premier exemple isolé de ce type de composés a été la ciliatine 1 que l'on trouve dans la flore du rumen de mouton [5]. Ce composé est biologiquement intéressant car il possède des propriétés neuromodulatrices et s'avère être un inhibiteur de la  $\beta$ -alanine et de la taurine au niveau du cortex cérébral. Son homologue supérieur 2 (homociliatine) préparé par synthèse, est également actif sur le système nerveux central [7].



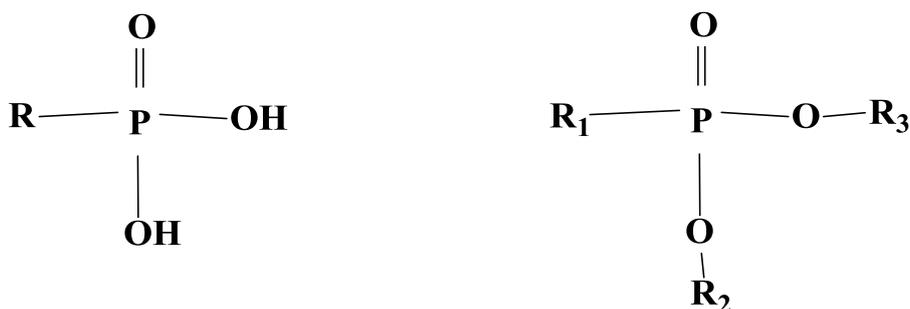
**Figure 1:** Formule général de l'ester d'acide phosphonique.

## 2. Les acides phosphoniques

Les acides phosphoniques ou phosphonates sont des composés organiques contenant le groupement  $\text{C-PO}(\text{OH})_2$  ou bien le groupement  $\text{C-PO}(\text{OR})_2$ , où R peut représenter un alkyle ou un aryle. Ce sont des dérivés de l'acide phosphonique représenté sur la

## Chapitre I:Généralités sur les acides phosphoniques

figure 2. Ils ont souvent une tendance à former des liaisons P-C-P, ce qui les rend résistants à l'hydrolyse [8, 9].



**Figure 2 :** Formule des acides phosphoniques.

Formule des phosphonates.

Les acides phosphoniques sont connus comme des agents chélateurs efficaces, et ce depuis les travaux de Schwarzenbach, en 1949 [10]. L'introduction d'un groupement amine dans la molécule  $\text{-NH}_2\text{-C-PO(OH)}_2$  augmente les capacités de liaison métallique de la phosphonate. La stabilité des complexes métalliques augmente avec le nombre de groupes de l'acides phosphoniques. Les phosphonates sont hautement solubles dans l'eau, les acides phosphoniques correspondant sont également solubles. D'autre part, les phosphonates ne sont pas volatiles et sont peu solubles dans les solvants organiques [7].

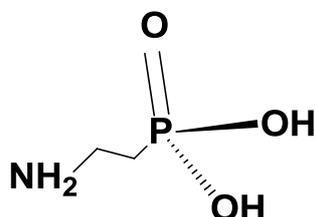
### 3. Les acides phosphoniques naturels

Les composés possédant une liaison carbone-phosphore dans leurs structures sont rares dans la nature. À ce jour, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Ces molécules ont été extraites de microorganismes mais aussi d'animaux terrestres et aquatiques. Cette rareté les rend uniques puisque la plupart parmi eux présentent une activité biologique importante et intéressante [7].

Il est à noter que des propriétés antibactériennes, antivirales, antibiotiques, pesticides ou anticancéreuses ont été observées chez plusieurs composés de ce type. Leur activité serait liée à la nature relativement peu réactive du groupement C-P, mais aussi aux ressemblances des propriétés physico-chimiques entre les groupements fonctionnels des acides phosphoniques, des phosphates et des acides carboxyliques. Cette dernière propriété expliquerait leur capacité à inhiber plusieurs processus enzymatiques. [7]

## Chapitre I:Généralités sur les acides phosphoniques

L'acide 2-aminoéthylphosphonique, noté AEP et représenté dans la figure 3, est le premier composé naturel contenant une liaison C-P à être isolé. Il a été isolé d'un protozoaire pour la première fois en 1959. C'est un des phosphonates les plus abondants dans la nature. En effet, depuis sa découverte, il a été isolé de plusieurs autres sources différentes (invertébrés marins, microorganismes, humains). [7]



**Figure 3** : Acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP).

### 4. Propriétés des acides phosphoniques

Les acides phosphoniques sont caractérisés par la présence du groupement fonctionnel  $-C-PO_3-H_2$  et se sont des composés organiques du phosphore. Ils possèdent une grande solubilité dans l'eau à cause de leurs polarités relatives. D'autre part ces composés ont une particularité intéressante liée à leurs aptitudes à capter les ions métalliques. Ces composés sont également peu toxiques et biodégradables en libérant des phosphates [11]. En biologie ces systèmes moléculaires sont très actifs et ils jouent des rôles clés dans les cycles énergétiques.

Dans les végétaux ces systèmes jouent un rôle physiologique particulier à plusieurs niveaux, Ils favorisent la croissance des plantes et le développement des racines, en plus de la rigidité des tissus.

### 5. Utilisations des acides phosphoniques et phosphonates

Les phosphonates sont considérées comme des inhibiteurs organiques potentielles de corrosion. A titre d'exemple ils peuvent former des phosphonates de calcium avec les ions  $Ca^{2+}$  et précipiter sur les cathodes. L'élimination des risques de dépôt de  $CaCO_3$  sur la surface d'un acier dans des conditions de milieu peu corrosif ( $pH > 8$ ), mais entraînant des risques de corrosion par crevasses sous des dépôts isolés de  $CaCO_3$  en l'absence de séquestrant. Ils peuvent également être utilisés comme des additifs anticorrosion dans les peintures [7].

## Chapitre I:Généralités sur les acides phosphoniques

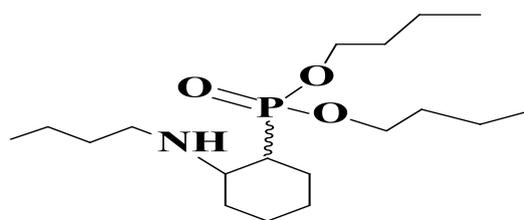
---

Les phosphonates sont aussi utilisés dans l'industrie des détergents comme des agents séquestrant de calcaire. Étant donné que les phosphonates sont des composés chimiques très solubles dans l'eau ils ont un grand pouvoir séquestrant. Très souvent employés comme adjuvants des zéolites, leurs propriétés sont multiples :

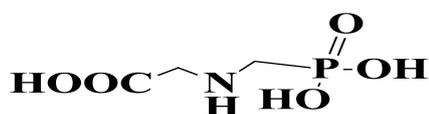
Les phosphonates lorsqu'elles sont combinés à l'eau, sont utilisées contre la dispersion de la poussière, elles possèdent également des propriétés de stabilisation des borates. D'autre part elles sont utilisées en combinaison avec des agents chélateurs pour donner des inhibiteurs de l'entartement [9].

Les phosphonates sont également utilisées dans les traitements des eaux, elles retardent ou empêchent la précipitation du carbonate de calcium, en industrie pétrolière (installation du forage, d'extraction, raffinage, transport et stockage) et dans la fabrication des papiers, dans l'industrie textile, dans L'industrie agroalimentaire. En revanches les phosphonate renforcent les défenses naturelles de la plante et inhibent le développement des champignons.

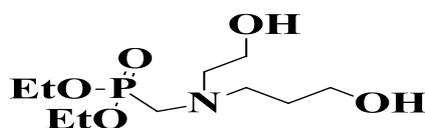
De nos jours les aminophosphonates sont utilisés dans plusieurs secteurs d'activités [7,11]. Par exemple, le Buminafos (figure 4-A) comme régulateur de la croissance des plantes. Le pesticide le plus utilisés au monde, l'herbicide glyphosate (figure 4-B) et aussi un acide aminophosphonique. Le Fyrol 6 (figure 4-C) est utilisé comme ignifuge dans différents matériaux.



(A) Buminafos



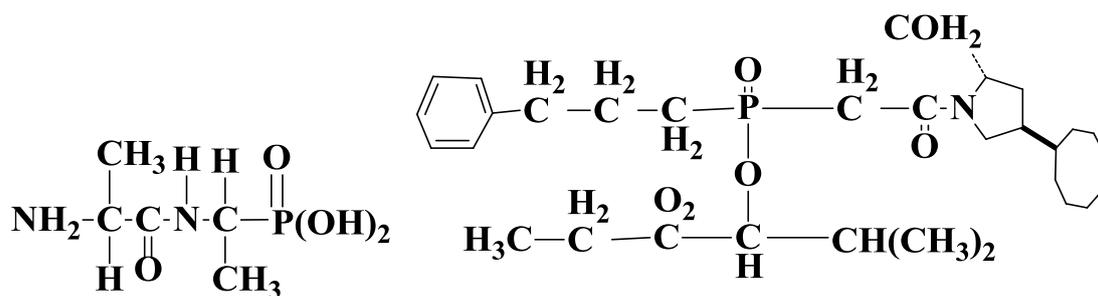
(B) Glyphosate(Rund up)



(C) Fyrol 6

**Figure 4 :** les aminophosphonates utilisés couramment.

Dans la biologie les aminophosphonates sont importantes dans le métabolisme des protéines et des acides aminés tels que l'acide aminoéthylphosphonique (AEP) [12] et l'antibiotique alafosfalin (figure 5-A) qui bloque la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de l'alanine-racémate [13]. Les acides  $\alpha$ -aminophosphoniques ont été utilisés dans la synthèse des inhibiteurs de protéases [14]. Le Fosinophine (figure 5-B) est utilisé comme antihypertenseur car il bloque la transformation d'angiotensine I en angiotensine II en inhibant l'enzyme de conversion [42].



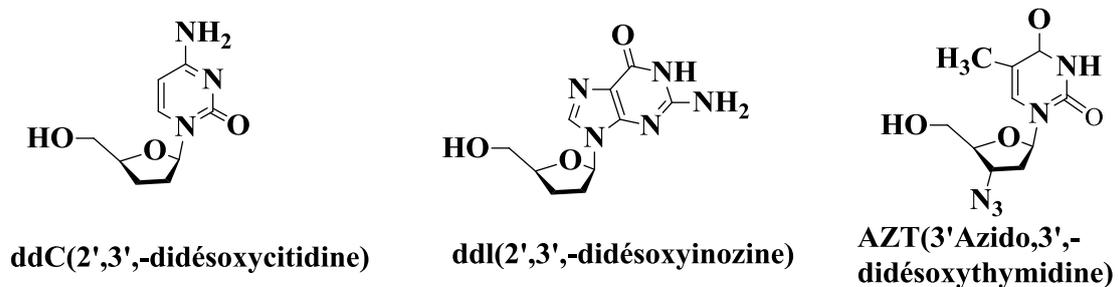
**Figure 5 :** (A) Alaphosphine

(B) Fosinopril

## Chapitre I: Généralités sur les acides phosphoniques

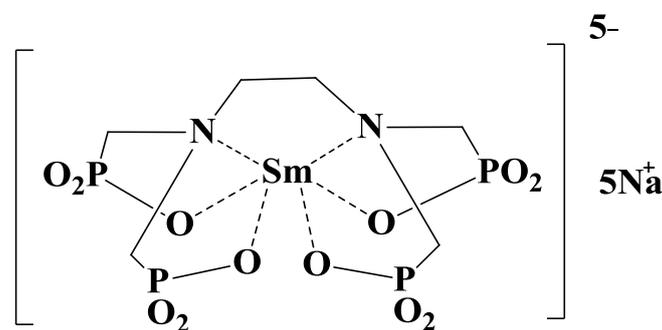
En médecine et en pharmacologie plus de 40 médicaments à structure nucléosidique sont utilisés en chimiothérapie antivirale. Parmi eux, plus de la moitié sont utilisés pour le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise SIDA [15].

A titre d'exemple, le ddC (2',3'-didésoxycytidine), le ddl (2',3'-didésoxyinosine) et l'AZT (2'-azido-3'-désoxythymidine) ayant les noms communs l'Adéfovir, le Ténofovir et la Didanosine respectivement (Figure 6) inhibent la transcriptase inverse nécessaire à la réplication du virus.



**Figure 6 :** Didésoxynucléosides

Les Phosphonates sont de plus en plus utilisées en médecine pour traiter des troubles associés à la formation des os et le métabolisme du calcium. Ils servent aussi comme transporteurs de radionucléides dans les traitements de cancer des os (Samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphonate).Samarium (153Sm) figure (7). Ils sont prescrits comme antidouleur quand le cancer s'est déjà propagé à l'os [16,17].



**Figure 7 :** la formule de Samarium (153Sm)

Chapitre II:  
Theories et méthodes  
de calcul

## 1. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Le modèle de Thomas-Fermi, développé en 1927 a été le premier à utiliser la notion de densité électronique pour calculer l'énergie d'un atome. Cependant, ce n'est qu'avec les deux théorèmes d'Hohenberg et Kohn en 1964 [18] que la théorie de la fonctionnelle de la densité a vu le jour sous sa forme moderne. L'idée de base de la DFT est que les moyennes des observables (notamment l'énergie) sont des fonctionnelles de la seule densité électronique (de l'état fondamental du système).

L'intérêt majeur de la DFT est que cette densité électronique n'est définie que selon trois coordonnées d'espace, alors que la fonction d'onde globale du système possède  $3N$  dimensions (pour  $N$  particules), ce qui la rend beaucoup plus lourde à manipuler. Afin de déterminer l'expression de la densité électronique  $\rho$ , on construit un système fictif où les électrons n'interagissent pas entre eux. La densité électronique  $\rho$  est alors égale à celle du système réel. Étant donné l'absence d'interaction entre électrons, la fonction d'onde du système fictif peut s'écrire sous la forme simple d'un seul déterminant de Slater dont la densité électronique est donnée par [19]:

$$\rho(x, y, z) = \sum_i \varphi_i^2 \quad (1)$$

Où  $\varphi_i$  est l'expression de l'orbitale fictive de l'électron  $i$ . L'énergie totale du système électronique est écrite comme la somme de l'énergie cinétique des électrons  $T_{el}$ , de l'énergie d'attraction coulombienne entre noyaux et électrons  $V_{el-noy}$ , de l'énergie de répulsion coulombienne entre électrons  $V_{el-el}$  et d'un terme d'échange-corrélation  $E_{XC}$  qui inclut l'énergie d'échange (X) entre électrons, et leur corrélation (C) dynamique :

$$E = T_{el} + V_{el-noy} + V_{el-el} + E_{XC} \quad (2)$$

Dans l'équation 2, le terme  $T_{el} + V_{el-noy} + V_{el-el}$  représente l'énergie classique de la distribution de charges  $\rho$ .  $V_{el-el}$  est calculé comme si deux électrons notés 1 et 2 étaient représentés par leurs distributions de charges, de densité  $\rho$  :

$$V_{el-el} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (3)$$

L'équation de Schrödinger du système fictif s'écrit :

$$\frac{1}{2} \nabla^2 \varphi_i + (V_{el-noy} + V_{el-el} + E_{XC}) \varphi_i = \epsilon_i \varphi_i \quad (4)$$

$V_{el-el}$  et  $E_{XC}$  dépendent de  $\rho$ , et vice-versa. Cette équation devra donc être résolue de façon itérative comme dans le cas de la méthode Hartree-Fock. La forme du terme d'échange-corrélation n'étant pas connue, le but a été d'élaborer une fonctionnelle  $E_{XC}$  qui traduise le mieux possible la situation réelle.  $E_{XC}$  peut être séparée en deux fonctionnelles  $E_X$  et  $E_C$ , qui correspondent respectivement à l'échange (interactions entre électrons de même spin) et à la corrélation (interactions entre électrons de spins différents) [20].

Le problème majeur pour la DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie d'échange-corrélation. Cependant, il existe plusieurs approximations le calcul du potentiel d'échange-corrélation.

## 1.1 Approximations Fonctionnelles

### 1.1.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation

Kohn et Sham ont décrit en 1965 une procédure de résolution d'un calcul DFT très similaire à la méthode HF. Les électrons sont ici considérés comme des particules indépendantes qui n'interagissent pas entre elles et les équations sont résolues de manière auto-cohérente [21]. L'énergie du système s'écrit comme la somme de quatre termes, dont trois sont calculables de manière exacte, à savoir, l'énergie cinétique des électrons, l'énergie potentielle d'attraction électrons-noyaux et une partie de l'énergie de répulsion électron-électron. Le dernier terme rassemble les corrections au modèle ainsi que l'ensemble des termes qu'on ne peut pas calculer sans approximation ; il est appelé énergie d'échange-corrélation et on la note  $E_{XC}$ . Les équations de la DFT étant similaires à celles des calculs HF, les temps de résolution sont proches. Cependant, dans un calcul DFT la corrélation est prise en compte alors qu'elle ne l'est pas dans un calcul HF. Pour le même temps de calcul, on aura donc un résultat meilleur. C'est pour cette raison que la DFT est autant utilisée à l'heure actuelle. Précisons tout de même que certains problèmes ne peuvent être résolus par la DFT [22].

### 1.1.2. Différents niveaux d'approximation:

Le terme d'échange-corrélation est souvent décomposé en deux termes : un terme d'échange électronique et un terme de corrélation (on note alors  $E_{XC} = E_X + E_C$ ). Lors de l'utilisation de la DFT, le problème principal est de trouver la fonctionnelle d'échange corrélation la mieux adaptée au problème étudié. Il existe en effet de nombreuses fonctionnelles, calibrées sur un type de molécules données et avec des niveaux d'approximations différents. Selon le type de système considéré et de résultat recherché (thermochimie, spectroscopie, réactivité..etc.), on s'orientera vers l'une ou vers l'autre des fonctionnelles. On rencontre plusieurs niveaux d'approximation dans l'écriture des fonctionnelles d'échange-corrélation :

Le premier niveau part du modèle du gaz uniforme d'électrons et consiste à ne considérer que la densité électronique locale (et pas ses dérivés). Il se nomme LDA (pour Approximation de la Densité Locale) ; la fin des années 1980 a vu le développement des fonctionnelles dites GGA (pour Approximation du Gradient Généralisé) dans lesquelles les fonctionnelles dépendent non seulement de la densité mais aussi de son gradient (dérivée première de la densité par rapport à l'espace) ; le niveau d'amélioration suivant consiste à utiliser en plus de la densité et de son gradient, le laplacien de la densité (dérivée seconde de la densité par rapport à l'espace) [23,24]. Pour des raisons techniques, il a été préféré à ces méthodes l'utilisation de la densité d'énergie cinétique des électrons qu'on nomme fonctionnelles méta-GGA. Considérer des dérivées troisièmes de la densité n'a pas d'intérêt puisqu'une telle fonction n'a pas de signification physique. Les fonctionnelles développées aujourd'hui cherchent principalement à prendre en compte de façon satisfaisante les interactions de van der Waals. Pour cela plusieurs voies sont suivies: il est possible d'ajouter un terme empirique de dispersion [25], de décomposer le terme d'interactions inter-électronique selon la distance entre électrons [26] ou encore d'introduire une part de résultat issue de calculs post-HF dans les fonctionnelles [27]. Bien évidemment, si une complexité élevée apporte un meilleur résultat, elle nécessitera un calcul plus long.

## 1.1.3. Fonctionnelles hybrides

En plus de ces trois niveaux d'approximation une autre famille de fonctionnelles est apparue, les fonctionnelles hybrides [28, 29]. Il s'agit ici de décomposer l'énergie d'échange en une partie calculée de manière similaire à la méthode Hartree-Fock, qu'on appelle échange exact, et une partie issue des fonctionnelles précédemment citées. Parmi les premières formulations efficaces on trouve une écriture de la fonctionnelle d'échange corrélation sous la forme :  $E_{XC} = aE_{XHF} + bE_{XC\ DFT}$  où  $a$  et  $b$  sont fixés [30]. Cependant si les énergies relatives obtenues sont correctes, les énergies absolues sont très mauvaises. Becke a donc proposé une formulation plus élaborée qui dépend de trois coefficients semi-empiriques pour donner lieu à la fonctionnelle B3PW91 dans laquelle la part d'échange exacte est de 20%. [31] L'échange DFT vient de la fonctionnelle B88 proposée par Becke et ajustée sur l'énergie d'échange des gaz rares [32] alors que la corrélation est celle de la fonctionnelle PW91 [33, 32]. Les trois paramètres ont été choisis pour reproduire au mieux les énergies d'atomisation, les potentiels d'ionisation, les affinités protoniques et les énergies atomiques d'un ensemble de molécules. En remplaçant la fonctionnelle PW91 par LYP (développée par Lee, Yang et Parr et basée sur l'énergie de corrélation de l'hélium [34]), Stephens et coll. ont proposé la fonctionnelle hybride B3LYP qui est assurément la fonctionnelle la plus connue [35]. B3LYP ayant été abondamment utilisée en chimie organique.

## 1.2. La fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF (exact), avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [36] La fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP [22, 23] est l'une des fonctionnelles les plus populaires:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exact} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_{LYP}^C \quad (5)$$

où  $E_{LYP}$  C'est la partie de corrélation définie par Lee, Yang et Parr,  $\Delta E_X^{B88}$  celle d'échange définie par Becke, et les paramètres  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont déterminés par ajustement par rapport à des données expérimentales. Généralement, les valeurs typiques sont  $a =$

$0,2$  ;  $b = 0,7$  et  $c = 0,8$ . L'introduction d'échange exact permet d'améliorer les résultats des calculs, même si la fraction d'échange à utiliser dépend du système étudié. Généralement,  $a = 0,2$  est une valeur correcte pour de nombreux systèmes [37].

### 1.3. Fonctionnelles du Minnesota

Les fonctionnelles GGA ont plusieurs défauts majeurs, en particulier elles sous-estiment les barrières d'activation. Ceci peut être résolu en partie avec les fonctionnelles méta-GGA. De nouvelles fonctionnelles ont été développées récemment, du type hybride méta-GGA, qui permettent de mieux résoudre ce type de problèmes. Parmi les plus populaires, on trouve les fonctionnelles de Zhao et Truhlar (M05 [38], M06 [39], M08 [40] et leurs dérivées). Elles ont été développées à l'université du Minnesota, d'où l'acronyme M, elles ont été développées en 2005, 2006 et 2008 respectivement. De l'aveu même de leurs auteurs, les fonctionnelles M05 sont à considérer comme une version préliminaire des fonctionnelles M06, qui sont ensuite été légèrement améliorées avec les fonctionnelles M08 [41]. Outre les travaux de Zhao et Truhlar pour promouvoir leurs fonctionnelles, de nombreux articles de la littérature ont prouvés la qualité des résultats obtenus par les fonctionnelles M06 [42–43]. Les fonctionnelles M08 sont ainsi moins utilisées, bien qu'elles soient plus récentes. Leurs absences dans certains codes de chimie quantique est également une cause majeure de leur assez faible utilisation.

Au sein de la famille M06, on trouve plusieurs fonctionnelles (M06-L [39], M06 [44,45], M06-2X [44, 45], M06-HF [46]), chacune étant plus spécifiquement adaptée à un certains types de problèmes (physique du solide, chimie organométallique, chimie organique, spectroscopie ...etc.). Si la fonctionnelle B3LYP dépend seulement de trois paramètres ; les fonctionnelles M06 dépendent elles d'environ 40 paramètres (38, 39, 38, 35 respectivement). La part d'échange type Hartree-Fock est de 27% dans M06. Le 2X de la fonctionnelles M06-2X signifie qu'il y a deux fois plus d'échange de type Hartree-Fock que dans la fonctionnelle M06, ce paramètre a donc été fixé à 54% par Zhao et Truhlar, et tous les autres ont été recalibrés [41].

### 1.4. La série de fonctionnelles M06

La série de fonctionnelles M06 est un ensemble de quatre fonctionnelles méta-hybrides GGA. Ils sont construits avec un ajustement empirique de leurs paramètres, mais contraignant le gaz électronique uniforme. La famille comprend les fonctionnelles M06-L, M06, M06-2X et M06-HF, avec une quantité différente d'échange exacte sur chacune d'elles. M06-L est entièrement local sans échange HF, donc elle ne peut pas être considérée comme hybride. M06 possède 27% d'échange HF, M06-2X contient 54% et M06-HF comprend 100%.

L'avantage de la fonctionnelle M06-L est dû au fait qu'est rapide, elle est bonne pour les calculs réalisés sur les métaux de transition, en chimie inorganiques et organométalliques. La fonctionnelle M06 est efficace pour la chimie organométalliques, cinétique chimique et l'étude des liaisons non covalentes. La fonctionnelle M06-2X est appropriée pour l'étude des éléments du groupe principal du tableau périodique des éléments ainsi que la cinétique chimique. En ce qui concerne la fonctionnelle M06-HF elle est surtout commode pour les problèmes de transfert de charge. Les forces de dispersion ainsi estimées corrigent l'une des plus grandes lacunes des méthodes DFT. Le facteur d'ajustement relatif à la correction de dispersion à longue portée de Grimme est de 0,20, 0,25 et 0,06 pour M06-L, M06 et M06-2X respectivement. Alors qu'il prend les valeurs de 1.05 pour B3LYP et 0.70 pour PBE0 [47].

### 1.5. Les méthodes composites CBS (Complete Basis Set):

Les méthodes CBS ont été développées par George Peterson et ses collaborateurs [48]. Son nom reflète l'aspect fondamental qui caractérise ces méthodes, éviter les erreurs thermochimiques de calculs ab-initio résultant de la troncature de la base. Comme dans la théorie G2, l'énergie totale est calculée à partir des résultats d'une série de calculs. Les calculs des composants sont définis sur la base des principes et des observations suivantes:

Les contributions successives à l'énergie totale diminuent généralement avec l'ordre de la théorie de perturbations, tandis que le temps de calcul augmente rapidement. Par exemple, pour calculer l'énergie de dissociation d'O<sub>2</sub> à 1 milli-Hartree (environ 0,64

kcal/mol), l'énergie SCF doit être correcte à six chiffres, la contribution MP2 doit être correcte à trois chiffres, et les contributions de corrélation d'ordre supérieur doivent être correctes seulement à deux chiffres. Les modèles CBS ont l'avantage de ces tendances complémentaires en utilisant des bases progressivement plus petites au fur et à mesure que le niveau de la théorie augmente.

Les modèles CBS utilisent la convergence asymptotique connue des développements d'orbitale naturelle paire pour l'extrapoler à partir des calculs en utilisant une base finie à la limite de CBS estimée. Les modèles CBS incluent généralement un calcul Hartree-Fock avec un ensemble de base très large, un calcul MP2 avec une base de taille moyenne, et c'est aussi le niveau où l'extrapolation CBS est effectuée, et un ou plusieurs calculs de niveau supérieur avec une base moyenne voire modeste [49,50].

### 1.6. La Méthode composite CBS-QB3 :

Les méthodes CBS sont développées afin d'obtenir des résultats avec une grande précision par une combinaison des résultats de plusieurs calculs quantiques. Elles sont communément utilisées pour le calcul des quantités thermodynamiques telles que les enthalpies de formation, les énergies d'atomisation, les énergies d'ionisation et les affinités électroniques. Les méthodes CBS ont des similarités avec les méthodes G2 et G3 mais contiennent une étape d'extrapolation MPn [51].

La méthode CBS-QB3 comprend l'optimisation de la géométrie avec B3LYP/6-311G (2d,d,p). Elle calcule les fréquences avec B3LYP/6-311G (2d,d,p) avec un facteur d'échelle de 0,99 pour la correction du point zéro ZPE, le calcul de l'énergie s'effectue au niveau UMP2/6-311+G (3d2f,2dl,2p) de même que l'extrapolation CBS. Par la suite un calcul de l'énergie au niveau MP4 (SDQ)/6-31+G (d (f), p) est réalisé. A la fin un calcul de l'énergie CCSD (T)/6-31+G est réalisé.

L'énergie à 0K, l'énergie totale, l'enthalpie, et l'énergie libre sont calculées comme suit:

$$E_{\text{CBS-QB3}}(\text{ZeroK}) = E_{\text{ZPE}} + E_{\text{SCF}} + E_{\text{MP2}} + \Delta E_{\text{MP4}} + \Delta E_{\text{CCSD(T)}} + \Delta E_{\text{CBS}} + \Delta E_{\text{emp}} + \Delta E_{\text{int}} \quad (6)$$

$$E_{\text{CBS-QB3}} = E_{\text{CBS-QB3}}(\text{ZeroK}) - E_{\text{ZPE}} + E_{\text{ThermalCorrectionE}} \quad (7)$$

$$H_{\text{CBS-QB3}} = E_{\text{CBS-QB3}}(\text{ZeroK}) - E_{\text{ZPE}} + E_{\text{ThermalCorrectionH}} \quad (8)$$

## Théories et les méthodes de calcul

---

$$G_{\text{CBS-QB3}} = E_{\text{CBS-QB3}}(\text{ZeroK}) - E_{\text{ZPE}} + E_{\text{ThermalCorrectionG}} \quad (9)$$

Où  $\Delta E_{\text{CBS}}$  est le terme de correction de l'erreur de troncature de base dans les énergies de second ordre. Les termes d'énergie  $\Delta E_{\text{MP4}}$ ,  $\Delta E_{\text{CCSD(T)}}$ ,  $\Delta E_{\text{emp}}$ , et  $\Delta E_{\text{int}}$  sont calculées à partir des équations suivantes:

$$\Delta E_{\text{MP4}} = E_{\text{MP4(SDQ)}/6-31+G(d,f),p} - E_{\text{MP2}/6-31+G(d,f),p} \quad (10)$$

$$\Delta E_{\text{CCSD(T)}} = E_{\text{CCSD(T)}/6-31+G+} - E_{\text{MP4(SDQ)}/6-31+G+} \quad (11)$$

$$\Delta E_{\text{emp}} = -0.00579 \sum_{i=1}^{n\beta} \left( \sum_{u=1}^{N_{\text{virt}}+1} C_{uv} \right)^2 |s|_2 \quad (12)$$

Pour le coefficient du terme d'interférence de recouvrement de deux électrons.

correction de spin.

$$\Delta E_{\text{int}} = -0.00954 [\langle S^2 \rangle - S_z(S_z + 1)] \quad (13)$$

En modèles chimiques, les calculs d'ordre supérieur et des bases spécifiques sont utilisés non seulement pour déterminer la précision de l'énergie finale calculée, mais aussi pour réduire le coût de calcul et donc même un grand système peut être étudié. [51]

Les méthodes composites ont été conçues de façon à pouvoir obtenir une précision qui correspond à une erreur maximale de 1 kcal.mol<sup>-1</sup>. Il existe cependant d'autres méthodes, extrêmement coûteuses mais dont l'objectif est d'obtenir une précision supérieure à la précision chimique. On peut par exemple citer les méthodes Weizmann (Wn) qui permettent d'obtenir une précision inférieure à 1 kJ.mol<sup>-1</sup>. [52]

### 2. Etude du processus de solvation par les modèles théoriques

La modélisation moléculaire permettent de préciser les propriétés de la matière au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure / fonction des systèmes chimiques et biologiques complexes, dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. Le solvant joue un rôle très important dans la structure la stabilité et la réactivité des édifices moléculaires. Il

apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique[53].

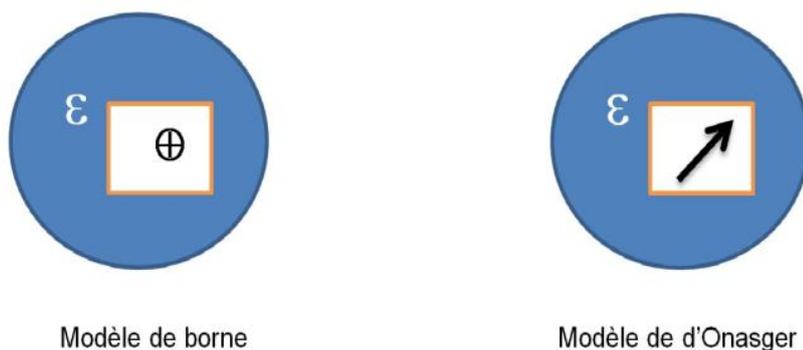
### **2.1. Solvation implicite (modèle de continuum)**

La solvation implicite est une représentation du solvant comme étant un milieu continu, à la place de la représentation explicite des molécules de solvant, le plus souvent utilisé dans la dynamique moléculaire et les simulations dans d'autres applications de la mécanique moléculaire. La méthode est souvent utilisée pour estimer l'enthalpie libre générée à cause des interactions soluté - solvant et des

interactions dans les processus chimiques structurelles dans le cas des macromolécules, comme le pliage ou les

transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands, ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques. [54]

Le modèle solvation implicite ou de continuum est utilisé pour représenter le milieu liquide contenant un soluté émergé dans un solvant désigné par le continuum. Ce milieu est continu, mais pas nécessairement uniforme, puisque leurs propriétés peuvent être décrites par des fonctions analytiques différentes, comme des tenseurs de polarité de double couche de solvation. L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant, date des travaux de Kirkwood [55] et Onsager concernant les effets de solvation sur les molécules polaires [56-57].



**Figure 8:** Modèle de Born et d'Onsager

Les modèles implicites permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'enthalpie libre de solvation. Les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constante diélectrique donnée. Suivant leurs origines on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives; les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant dans le cadre de la représentation implicite.

### 2.2. Solvation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent les molécules de solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise. [58]

### 2.3. Modèle SMD

Le modèle de solvation SMD [59] est un modèle de continuum basé sur des calculs théoriques de la densité de charge d'une molécule de soluté en interaction avec le continuum. Le terme continuum signifie que le solvant n'est pas traité de manière

explicite, il est considéré comme un milieu continu de constant diélectrique donnée. Le modèle est appelé SMD, où D indiqué que la densité électroniques totale de soluté est utilisé sans définir les charges atomiques partielles. SMD est un modèle de solvation universel, où universel désigne son application à tous les types de solutés chargés ou non chargés dans n'importe quel solvant ou milieu. Ce modèle propose la décomposition de l'enthalpie libre de solvation en deux termes. La première composante est la contribution électrostatique qui résulte du processus SCRF ou champ de réaction auto-cohérent (Self-Consistent Réaction Field), elle est calculée avec l'équation de Poisson-Boltzmann (PB). Ce modèle possède l'avantage de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, Les cavités pour le calcul électrostatique sont définis par des superpositions de sphères centrées sur les atomes du soluté. La deuxième composante est appelée contribution non-électrostatique. Elle regroupe principalement les contributions de cavitation, dispersion et répulsion. Le modèle SMD a été paramétré avec une série d'apprentissage de 2821 données d'enthalpies libres de solvation .[ 59]

### 3. Estimation de la constante d'acidité, pKa

Le pKa fournit une mesure quantitative de la possibilité thermodynamique d'un transfert de proton en solution, ce qui est important dans de nombreux aspects de la chimie physique et analytique. Plusieurs approches théoriques ont été proposées pour évaluer cette grandeur caractéristique de manière théorique [60]

Le pKa est la mesure la plus commune de l'acidité et est défini par l'équation suivante :

$$\text{pKa} = -\log_{10}[\text{Ka}] \quad (14)$$

Où Ka est la constante d'équilibre pour la réaction de déprotonation de l'acide .[61]

$$k_{a2} = \frac{[\text{dianion}][\text{H}^+]}{[\text{monoanion}]} \quad \text{Et} \quad k_{a1} = \frac{[\text{monoanion}][\text{H}^+]}{[\text{neutre}]} \quad (15)$$

Expérimentalement, cela est déterminé par la mesure d'électrodes de verre à la demi-neutralisation ou par spectrophotométrie. Cependant, des mesures expérimentales

## Théories et les méthodes de calcul

---

précises en solution liquide sont parfois compliquées, à cause des acidités très fortes ou très faibles de ces substrats [62] Les acidités en solution sont souvent mesurées en termes de leur valeur de pKa, qui est le négatif du logarithme de la constante d'équilibre de la dissociation de l'acide Ka, à son tour, fonction de l'enthalpie libre de la réaction de déprotonation en solution.

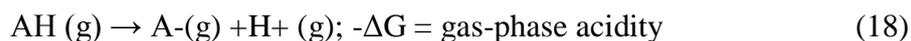
$$pka = \frac{\Delta G_{\text{soln}}^*}{RT \ln(10)} = -\log(Ka) \quad (16)$$

Où

$$\Delta G_{\text{soln}}^* = G_{\text{soln}}^*(H^+) + G_{\text{soln}}^*(A^-) - G_{\text{soln}}^*(HA) \quad (17) \quad [63]$$

### 3.1. Acidité en phase gaz

Afin de quantifier l'acidité en phase gaz ( $-\Delta G_{\text{Gaz}}$ ), Il faut calculer l'enthalpie libre en phase gaz de chacun des espèces apparaissant dans l'équation (19). Ceux-ci sont ensuite utilisés pour Calculer  $\Delta G^{\circ}$  Gaz comme suit[63]



$$\Delta G^{\circ}_{\text{gas}} = G^{\circ}(H^+) + G^{\circ}(A^-) - G^{\circ}(HA)$$

$$\Delta G^{\circ}_{\text{gas}} = G^{\circ}(H^+) + E(A^-) - E(HA) + G_{\text{corr}}(A^-) - G_{\text{corr}}(HA). \quad (19)$$

Où  $\Delta G^{\circ}_{\text{gas}}$ : l'enthalpie libre de réaction en phase gaze.

$G^{\circ}(H^+)$ : l'enthalpie libre de proton .

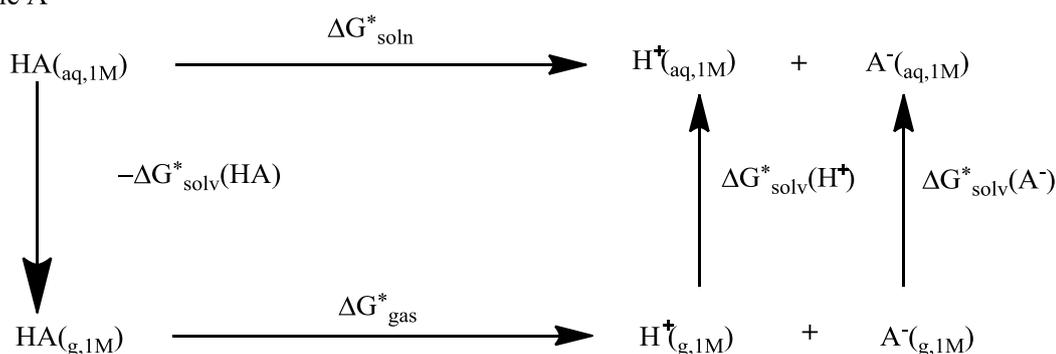
$G^{\circ}(HA)$ : l'enthalpie libre de l'acide (neutre)

$G^{\circ}(A^-)$  : l'enthalpie libre de l'acide déprotoné(anion)

## 3.2. Utilisation des cycles thermodynamiques:

La constante d'acidité  $pK_a$ , telle qu'elle est définie dans l'équation (16), est une mesure commune d'acidité en phase liquide. L'approche couramment utilisée pour son calcul est basée sur l'emploi des cycles thermodynamiques, qui combinent les calculs ab-initio ou les données expérimentales, relatives à l'enthalpie libre de déprotonation, en phase gaz avec les résultats issus des calculs menés avec un modèle de solvation, pour la même réaction de déprotonation, mais en phase liquide. Un exemple simplifié de cette approche est représenté dans le schéma 01.

Cycle A



**Schéma 01:** La méthode directe ou absolue pour le calcul du  $pK_a$ . [64]

A partir des équations détaillées plus haut ainsi que le schéma, on peut démontrer que le processus de l'évaluation d'une constante d'acidité peut être récapitulé comme suit ; tout d'abord, toutes les valeurs enthalpies libres sont calculées, que ce soit en phase gaz ou en solution, les enthalpies libres de solvation sont calculées en suite, et enfin l'enthalpie libre de la réaction de déprotonation en solution,  $\Delta G^*_{soln}$ , est calculée, et c'est avec cette dernière valeur et en utilisant la relation numéro 16 que la constante d'acidité est calculée. Si le schéma 01 donne un aperçu simplifié sur la démarche de calcul des  $pK_a$ , plusieurs méthodes, plus au moins compliquées, ont été proposées dans la littérature [64]

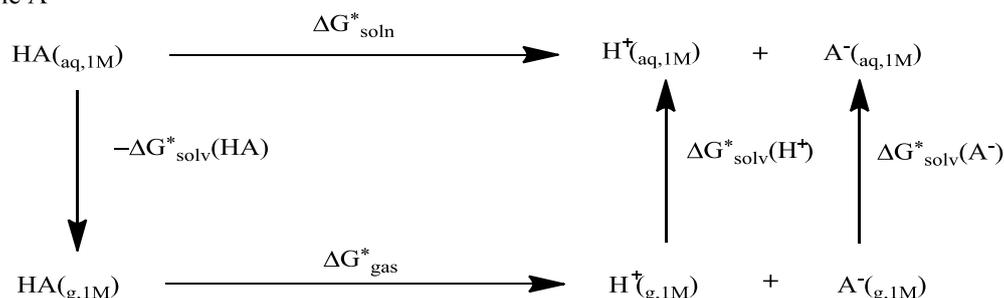
## 3.3. La méthode directe ou absolue

Les cycles thermodynamiques représentés sur le schéma 02 représentent une même approche permettant le calcul des constantes d'acidité ; l'approche directe. La seule différence qui existe entre les cycles du schéma 02 est du au nombre de molécules

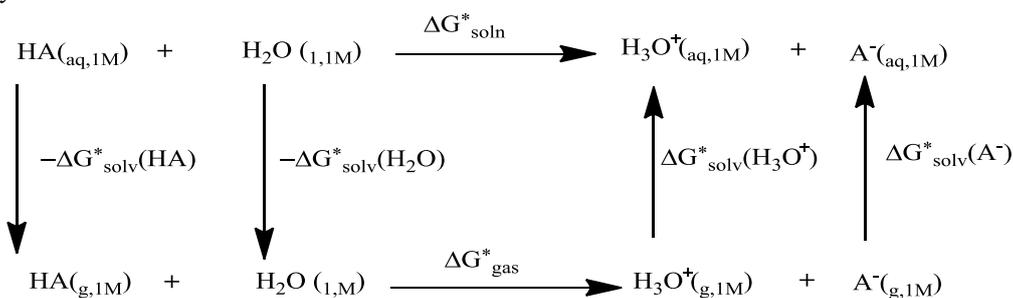
## Théories et les méthodes de calcul

d'eau introduites. Si cet ajout de molécules de solvant semble être simple, d'un point de vu du calcul quanto-chimique il peut poser énormément de problèmes.

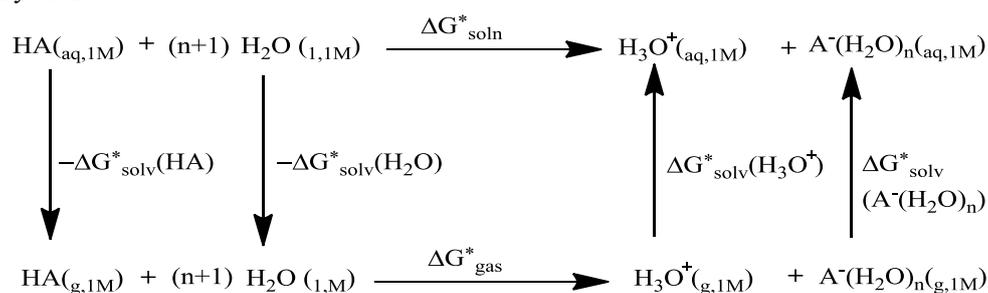
Cycle A



Cycle B



Cycle C



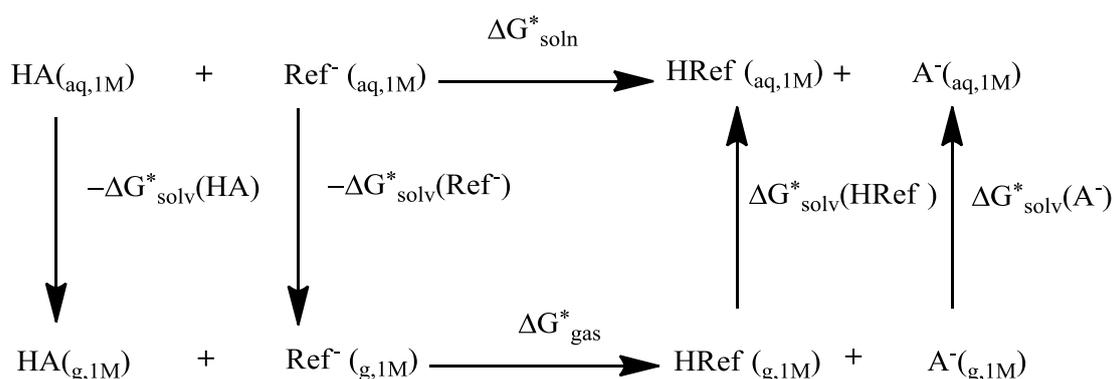
**Schéma 02:** Calcul du pKa via La méthode directe ou absolue. [64]

Si la relation 16 est utilisée pour le calcul du pKa, suivant le cycle A de ce schéma, elle doit être modifiée afin de tenir compte des molécules d'eau ajoutées dans les cycles B et C. Il est à noter que ces dernières années, Truhlar et ces collaborateurs [65] ont montrés que les calculs de la phase gaz peuvent être ignoré en supposant que les fréquences de vibration sont peut sensible à l'effet du continuum. D'après cette approximation, seule les calculs menés en solution doivent être réalisés. Cette

dernière approche reste peut utilisée car elle peut livrer des valeurs de pKa loin des valeurs expérimentales avec des écarts dépassant largement les quatre unités pKa.

### 3.4. La méthode d'échange de protons

Un cycle thermodynamique représentant une alternative plus efficace pour le calcul des pKa est représenté dans le schéma 03, il invoque la méthode dite d'échange de proton ou de la réaction isodesmique. Dans la littérature ce cycle est réputé par sa simplicité, son efficacité et son universalité.



**Schéma 03:** La méthode d'échange de protons permettant le calcul du pKa. [64]

Suivant cette approche un acide de référence, dont la constante d'acidité est connue avec précision est injecté dans le cycle. Son choix est essentiellement lié à sa ressemblance avec la molécule dont le pKa est inconnu. Dans le cycle, le proton éjecté par l'acide dont le pKa est inconnu est capté par la base conjuguée de l'acide de référence. Comme produits de la réaction d'échange de proton, on aura, la base conjuguée de l'acide inconnu ainsi que la forme neutre de l'acide connu.

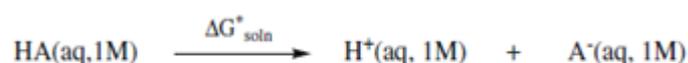
La procédure de calcul, dans ce cas est simple. On doit effectuer les calculs des enthalpies libres en phase gaz et en solution afin d'évaluer l'enthalpie libre accompagnant la réaction d'échange de proton  $\Delta G^*_{\text{soln}}$ , dans ce cas la valeur du pKa est donnée par la relation suivante [64]

$$\text{pKa}(\text{HA}) = \frac{\Delta G^*_{\text{soln}}}{RT \ln(10)} + \text{pKa}(\text{Href}) \quad (20)$$

Où  $pK_a(H_{ref})$  est la valeur  $pK_a$  expérimentale de L'acide de référence, qui est supposé être connue avec précision. L'efficacité de cette approche est due au fait que les erreurs commises de part et d'autre de la réaction, du côté des réactifs et des produits, sont annulées par élimination. Ceci s'explique par la ressemblance des deux espèces mis en jeu et de la liaison formée et rompue, d'où le nom de la méthode, réaction isodesmique.

#### 4. La méthode directe simplifiée ou approche de Truhlar

Truhlar et ses collaborateurs ont proposé cette approche qui consiste à calculer l'enthalpie libre de la réaction  $\Delta G^*_{soln}$  de déprotonation en phase aqueuse sans introduire les calculs de la phase gazeuse, ils la justifient par le fait que les fréquences de vibrations et les propriétés thermochimiques ne changent pas considérablement lors du passage d'une phase à l'autre. Le schéma (4) représente le modèle thermodynamique relatif à cette méthode:[67]



**Schéma 04** : Calcul du  $pK_a$  avec l'approche de Truhlar. [67]

Alors que le  $\Delta G^*_{soln}$  est calculé comme suit :

:

$$\Delta G^*_{soln} = G_{solv}(H^+) + G_{solv}(A^-) - G_{solv}(AH) \quad (21)$$

Où le  $pK_a$ :

$$pK_a = \frac{\Delta G^*_{soln}}{RT \ln(10)} \quad (22)$$

#### 5. Détails de calculs

Tous les calculs réalisés dans le cadre de ce mémoire ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09 [65], alors que les structures auxquelles on s'intéresse ont été dessinées par le logiciel GaussView [66].

Le point de départ de notre étude a été d'identifier les conformations les plus stables relative à notre système moléculaire. Pour se faire une analyse conformationnelle à

## Théories et les méthodes de calcul

---

été réalisé avec le modèle SMD et au niveau B3LYP/6-31++G(d,p), sur une grille de 1296 points.

La thermochimie des réactions de déprotonation en phase gaz a été investiguée via la méthode composite CBS-QB3 et les niveaux de calcul B3LYP/6-31++G(d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p). En solution les calculs ont été menés avec le modèle SMD et les niveaux de calculs B3LYP/6-31++G(d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p).

L'évaluation des constantes d'acidité à été réalisée en utilisant trois approches thermodynamiques différentes, à savoir ; la méthode directe ou absolue, la méthode directe simplifiée et la méthode dite d'échange de proton.

# Chapitre III:

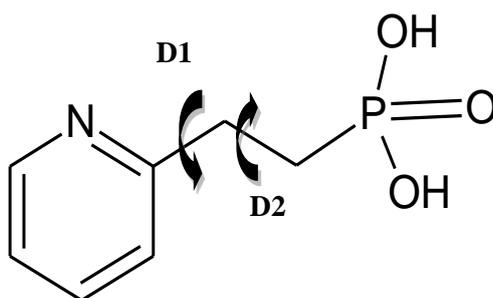
## Résultats et discussions

### Résultats et discussions

L'essentiel des résultats obtenus sont présentés et commentés dans ce chapitre. L'analyse conformationnelle en solution sera abordée en premier, suivi par la thermochimie de déprotonation de notre système moléculaire en phase gaz, puis en solution et on termine par le calcul des constantes d'acidité.

#### 1. Analyse conformationnelle

Une analyse conformationnelle a été réalisée en solution, via un scan relaxé, afin d'identifier les conformations les plus stables de l'acide 2-(pyridin-2-yl) ethylphosphonique. Les deux angles dièdres permettant de réaliser le scan sont indiquées dans la figure 9. Le nombre total de points pris dans le scan est de l'ordre de 1296, où les angles dièdres ont été incrémentés 36 fois avec un pas de dix degrés. L'effet de solvant a été introduit par le modèle SMD et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p). Il est à noter que ce type de calcul est très coûteux, ce qui nous a empêché de réaliser une investigation poussée pour ce système. Par exemple l'analyse conformationnelle en phase gaz, l'exploration des formes zwitterionique, les calculs de fréquences et de population...etc.

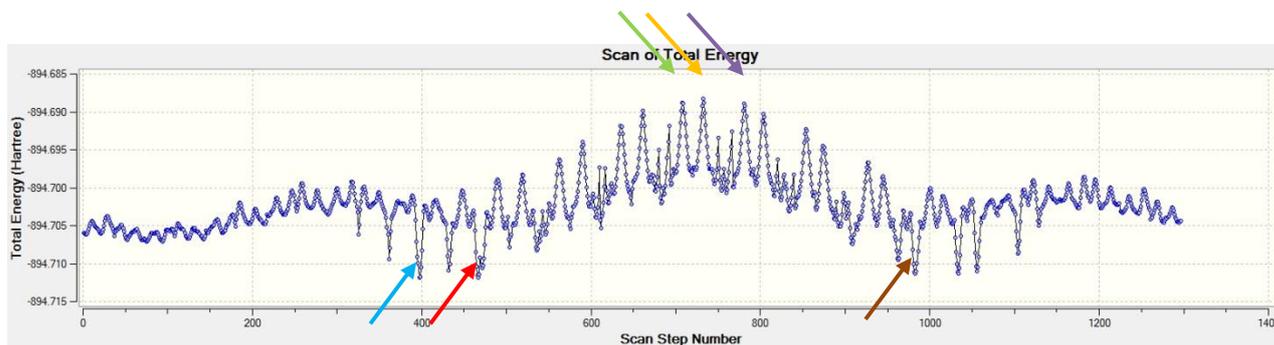


**Figure 9.** Structure moléculaire de l'acide 2-(pyridin-2-yl) ethylphosphonique. D1 et D2 représentent les angles dièdres utilisés pour la réalisation de l'analyse conformationnelle.

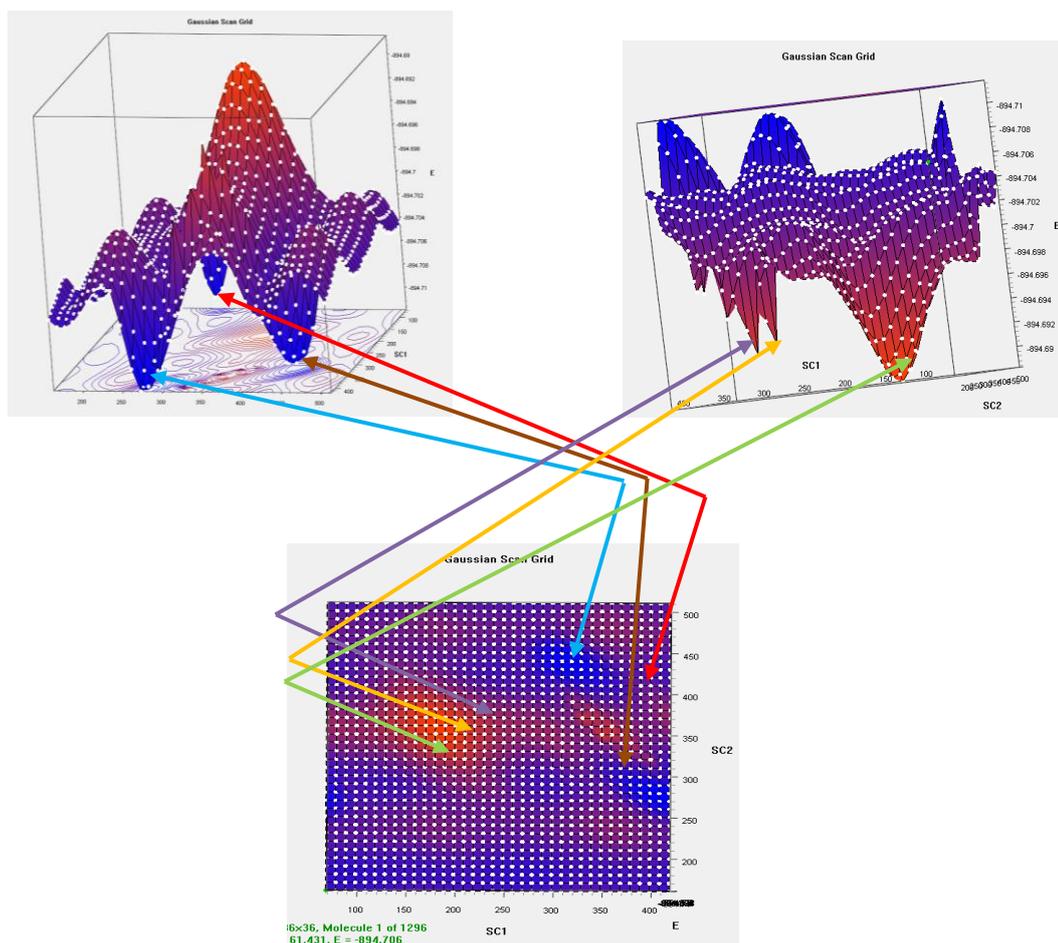
Les figures 10 et 11 sont identiques, la première est une représentation bidimensionnelle de l'évolution énergétique de notre système moléculaire, alors que la seconde est une représentation tridimensionnelle donnant une vue d'ensemble de la même évolution énergétique. Les six flèches colorées indiquent les conformations les plus stables (**MI1**, **MI2**, **MI3**) et les moins stables (**MA1**, **MA2**, **MA3**). Les énergies électroniques de ces structures ainsi que leurs géométries sont reportées dans les

### Chapitre III: Résultats et discussions

tableaux 1 et 2. Le choix de ces six structures n'est qu'arbitraire, il n'a aucune justification théorique, cependant il nous a permis d'avoir une idée grossière sur les conformations ayant le plus de chance d'exister en solution aqueuse.



**Figure 10.** Courbe d'énergie potentielle relative à l'analyse conformationnelle obtenue par un scan relaxé par rapport aux angles dièdres D1 et D2 de la figure



**Figure 11.** Surface d'énergie potentielle relative à l'analyse conformationnelle obtenue par un scan relaxé par rapport aux angles dièdres D1 et D2 de la figure 1. La solvation du système moléculaire est investiguée avec le modèle SMD et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p).

Le tableau 1 rassemble les structures des trois conformations stables, interceptées à partir de la courbe de la figure 10, ainsi que leurs énergies et quelque paramètres géométriques. Toutes ces structures correspondent à des conformations pour lesquelles un proton acide est situé entre l'atome d'azote du cycle aromatique et l'oxygène de la fonction phosphonate.

## Chapitre III: Résultats et discussions

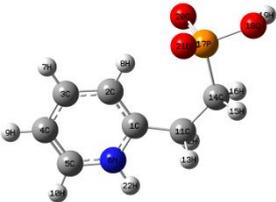
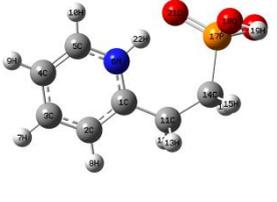
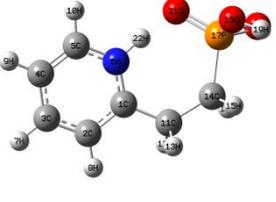
**Tableau 1.** Energies et structures des trois conformations stables.

	MI1	MI2	MI3
E (u.a)	-894,71130506	-894,71085121	-894,71188196
$d_{(N-H)}$ (Å°)	1.06381	1.05198	1.05567
$d_{(O-H)}$ (Å°)	1.58053	1.68730	1.66014
$D_{(O-P-C-C)}$	308.378	43.807	49.262
$D_{(P-C-C-C)}$	71.431	271.43	271.43
$D_{(C-C-C-N)}$	317.915	67.915	57.915

La stabilité des trois conformations décroît dans l'ordre MI3, MI1, MI2 et les écarts énergétiques sont de l'ordre de 0,36 et 0,28 Kcal/mol. La distance séparant le proton acide et l'atome d'azote fluctue au alentour de 1,06 Å°, alors que celle séparant le proton de l'atome d'oxygène est d'environ 1,6 Å°. Ceci indique que le proton acide est préférentiellement lié à l'atome d'azote, ce qui favorise la forme zwitterionique.

## Chapitre III: Résultats et discussions

**Tableau 2.** Energies et structures des trois conformations instables.

	MA1	MA2	MA3
			
E (u.a)	-894,68829047	-894,69183541	-894,69259247
$d_{(N-H)}$ (Å)	1.01941	1.05292	1.04662
$d_{(O-H)}$ (Å)	5.62275	1.63937	1.69029
$D_{(O-P-C-C)}$	292.744	348.154	339.859
$D_{(P-C-C-C)}$	1.430	351.431	11.431
$D_{(C-C-C-N)}$	177.915	347.915	327.915

Les conformations instables sont présentées dans le tableau 2, leur instabilité décroît dans l'ordre MA1, MA2, MA3. Les écarts énergétiques sont de l'ordre de 2,22 et 0,48 kcal/mol. Dans ce cas le proton acide est nettement lié à l'atome d'azote.

### 2. Thermochimie de la phase gaz

Le processus de déprotonation en phase gaz représente une étape importante lors de l'étude des propriétés d'une molécule possédant un caractère acide, et ce en phase gaz comme en solution. Dans ce qui suit, deux grandeurs thermodynamiques relative aux déprotonations de notre système moléculaire sont calculées, en l'occurrence, les enthalpies libres de déprotonation et les enthalpies de déprotonation. Il est à noter que les valeurs obtenues sont des estimations originales qui ne figure pas dans la littérature. Le calcul de ces grandeurs a été réalisé avec la méthode composite CBS-QB3 et les deux fonctionnelles M06-2X et B3LYP. En phase gaz la méthode composite CBS-QB3 est réputée pour ces calculs précis des propriétés thermochimiques, la fonctionnelle B3LYP est également réputée pour sa précision mes également pour son universalité, la fonctionnelle M06-2X qui est une fonctionnelle adaptée notamment pour les calculs en solution avec le modèle SMD est



### Chapitre III: Résultats et discussions

**Tableau 3.** Enthalpies libres de déprotonation calculées avec les méthodes CBS-QB3, M06-2X et B3LYP (kcal/mol).

	1 <sup>ère</sup> déprotonation			2 <sup>ème</sup> déprotonation		
	G°(H <sub>2</sub> A) (u.a)	G°(HA <sup>-</sup> ) (u.a)	ΔG° (kcal/mol)	G°(HA <sup>-</sup> ) (u.a)	G°(A <sup>2-</sup> ) (u.a)	ΔG° (kcal/mol)
B3LYP	-894,537252	-894,011191	323,83	-894,011191	-893,302659	438,33
M06-2X	-894,260358	-893,733595	324,27	-893,733595	-893,021714	440,43
CBS-QB3	-893,425096	-892,899563	323,49	-892,899563	-892,187668	440,44

En s'intéressant aux enthalpies libres obtenues avec les trois méthodes de calcul, on peut dire que d'une manière générale, elles conduisent à des valeurs similaires. Les valeurs obtenues avec les méthodes CBS-QB3, M06-2X et B3LYP sont de l'ordre de 323,49 ; 324,27 et 323,83 kcal/mol respectivement. Dans ce cas l'écart le plus grand est observé entre la valeur calculée avec la fonctionnelle M06-2X et celle obtenue avec la méthode CBS-QB3, cet écart est de l'ordre de 0,78 kcal/mol. Les valeurs relatives à la deuxième déprotonation obtenues avec les méthodes CBS-QB3 et M06-2X sont carrément identiques, elles sont de l'ordre de 440,44. La valeur obtenue avec la fonctionnelle B3LYP est légèrement inférieure. L'écart étant de l'ordre de 2,1 kcal/mol.

#### **b. Enthalpies des réactions de déprotonation en phase gaz**

Si l'enthalpie libre d'une réaction chimique peut renseigner sur sa faisabilité, l'enthalpie peut renseigner sur l'aspect énergétique de la transformation chimique. Le tableau 4 rassemble les valeurs des enthalpies des deux réactions de déprotonation. D'après ces données on peut, dans un premier temps, dire que les enthalpies calculées sont proches des enthalpies libres. La contribution enthalpique est donc la principale composante de l'enthalpie libre des réactions de déprotonation, la contribution entropique est par contre assez faible, ceci est du essentiellement à l'état physique de notre système, puisque l'entropie est liée directement au désordre moléculaire.

## Chapitre III: Résultats et discussions

**Tableau 4.** Enthalpies de déprotonation calculées avec les méthodes CBS-QB3, M06-2X et B3LYP (kcal/mol).

	1 <sup>ère</sup> déprotonation			2 <sup>ème</sup> déprotonation		
	H°(H <sub>2</sub> A) (u.a)	H°(HA <sup>-</sup> ) (u.a)	ΔH° (kcal/mol)	H°(HA <sup>-</sup> ) (u.a)	H°(A <sup>2-</sup> ) (u.a)	ΔH° (kcal/mol)
B3LYP	-894,483666	-893,959029	330,69	-893,959029	-893,251256	445,61
M06-2X	-894,209188	-893,683592	331,30	-893,683592	-892,972123	447,93
CBS-QB3	-893,371351	-892,847301	330,32	-892,847301	-892,136324	447,62

Les enthalpies de la réaction de la première déprotonation sont faibles par rapport à celles de la deuxième déprotonation, indiquant que l'arrachement du premier proton se fait aisément par rapport au second. Concernant la comparaison des valeurs issues des différentes méthodes, on peut remarquer que la fonctionnelle B3LYP et la méthode CBS-QB3 donne des valeurs assez proches de l'ordre de 330,69 et 330,32 respectivement, avec un écart de 0,37 kcal/mol. La fonctionnelle M06-2X conduit à une valeur légèrement grande de l'ordre de 331,30 kcal/mol. Les enthalpies de la deuxième déprotonation obtenues avec la fonctionnelle M06-2X et la méthode CBS-QB3 sont voisines, elles sont de l'ordre de 447,93 et 447,62 kcal/mol respectivement. L'écart dans ce cas n'excède pas 0,31 kcal/mol. La valeur obtenue avec la fonctionnelle B3LYP est la plus faible, elle est de l'ordre de 445,61 kcal/mol.

D'après l'ensemble des valeurs thermochimiques collectées, sur les deux réactions de déprotonation, on peut conclure que les trois méthodes de calcul donnent des valeurs assez voisines, bien que les valeurs obtenues avec la fonctionnelle M06-2X et la méthode composite CBS-QB3 soient plus proches. Il est à rappeler que la méthode CBS-QB3 reste la meilleure méthode proposée dans la littérature pour le calcul de la thermochimie en phase gaz [63].

### 3. Thermochimie de la phase aqueuse

L'étude des propriétés thermodynamiques de notre système moléculaire en solution a été réalisée avec le modèle implicite de continuum SMD et les deux fonctionnelles M06-2X et B3LYP. Dans ce qui suit, les enthalpies et les enthalpies libres de solvation et de déprotonation en solution de toutes les espèces, moléculaire ou ioniques, accompagnant le processus de déprotonation seront présentées et discutées.

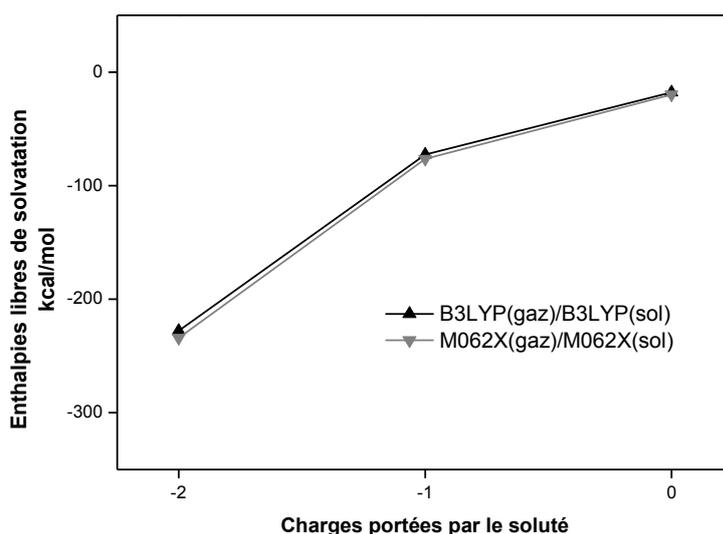
### a. Enthalpies libres de solvation

Le calcul des enthalpies libres de solvations, dans l'eau, de notre système moléculaire neutre  $H_2A$ , ainsi que celles de la première et la seconde base conjuguée,  $HA^-$  et  $A^{2-}$  respectivement, à fourni les résultats rassemblés dans le tableau 5. Les valeurs présentées correspondent aux calculs menés avec le même niveau de calcul en phase gaz et en solution.

**Tableau 5.** Enthalpies libres de solvation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP (kcal/mol).

	B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	Ecart
$H_2A$	-17,90	-19,82	01,92
$HA^-$	-72,68	-76,39	03,71
$A^{2-}$	-227,91	-234,20	06,29

Les données du tableau 5 montrent que les deux fonctionnelles fournies des valeurs qui possèdent généralement la même allure, bien qu'elles soient légèrement différentes. Toutes les valeurs sont négatives. L'ordre de grandeur des enthalpies libres de solvation est directement lié à la charge portée par le soluté comme le montre la figure 13, plus cette charge négative plus l'enthalpie libre est négative, ce qui peut être expliqué par l'accroissement de la contribution électrostatique de l'enthalpie libre de solvation, puisque le solvant est très polaire.



**Figure 13.** Evolution des enthalpies libres de solvation avec les charges portées par les solutés.

En comparant les valeurs fournies par les deux fonctionnelles, on constate que toutes les valeurs fournies par la fonctionnelle M06-2X sont plus négatives que celles livrées par la fonctionnelle B3LYP. L'écart entre les enthalpies libres de solvation fournies par les deux méthodes évolue presque linéairement avec la charge portée par le soluté, ceci ne peut être expliqué que par la nature de la paramétrisation relative à chaque fonctionnelle. Il est à noter, cependant, que la littérature recommande plutôt l'utilisation de la fonctionnelle M06-2X avec la base 6-31+G(d,p) et le modèle SMD pour avoir des bons résultats [59], ceci s'explique par le fait que l'ajustement et l'optimisation du modèle ont été réalisés avec ce niveau de calcul, par l'équipe de Truhlar et Cramer. Toutefois, l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31++G(d,p) n'est pas prohiber et les résultats obtenus font preuve de leur fiabilité et efficacité.

### **b. Enthalpies libres des réactions de déprotonation**

L'enthalpie libre de déprotonation est une grandeur assez importante en chimie physique et analytique, puisqu'elle est directement liée au caractère acide d'un système moléculaire donné et dans un solvant donné. Le tableau 6 amasse les enthalpies libres relatives aux déprotonations de notre système moléculaire. Ces grandeurs ont été calculées par quatre combinaisons de méthodes de calcul. En plus

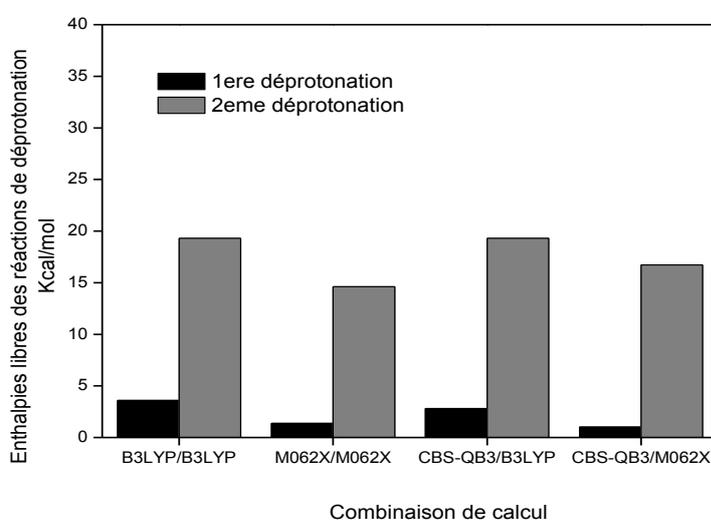
### Chapitre III: Résultats et discussions

des deux combinaisons citées dans le paragraphe précédent, les résultats relatifs à la déprotonation en phase gaz obtenus avec la méthode composite CBS-QB3 ont été combinés avec les résultats obtenus dans le continuum avec les fonctionnelles M06-2X et B3LYP et ce pour tenter d'améliorer la qualité des résultats. Il est à rappeler que la méthode CBS-QB3 est réputée par sa description précise de la thermochimie en phase gaz.

**Tableau 6.** Enthalpies libres des réactions de déprotonation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP, en plus de la méthode CBS-QB3 pour la phase gaz, (kcal/mol).

	1 <sup>re</sup> déprotonation	2 <sup>ème</sup> déprotonation
B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	03,59	19,30
M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	01,36	14,62
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / B3LYP <sub>(sol)</sub>	02,81	19,31
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / M062X <sub>(sol)</sub>	01,02	16,73

D'après les données rassemblées dans le tableau 5 et portée sur la figure 14 on constate dès le premier coup d'œil que toutes les valeurs des enthalpies libres de déprotonation sont positives. De plus, les valeurs relatives à la deuxième déprotonation sont largement supérieures à celles de la première déprotonation.



**Figure 14.** Evolution des enthalpies libres des réactions de déprotonation avec les différentes combinaisons des méthodes de calcul (kcal/mol).

### Chapitre III: Résultats et discussions

Si les enthalpies libres de solvation obtenues avec la combinaison B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> sont faibles en valeur absolue par rapport à celles calculées avec la combinaison M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>, l'ordre de grandeur des enthalpies libres de déprotonation calculées avec ces deux grandeurs est inverse. Pour la première combinaison les valeurs relatives aux deux déprotonations sont de 3,59 et 19,3 kcal/mol, alors que pour la deuxième combinaison elles sont de 1,36 et 14,62 kcal/mol. On peut aussi constater que l'introduction des données issues des calculs menés avec la méthode composite CBS-QB3 diminue les enthalpies libres de la première déprotonation par rapport aux combinaisons où cette méthode n'est pas introduite. Les deux combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> donnent des valeurs de l'enthalpie libre de déprotonation de l'ordre de 03,59 et 01,36 kcal/mol respectivement, alors que les combinaisons CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> donnent 02,81 et 01,02 kcal/mol respectivement. Concernant la deuxième déprotonation les deux combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> livrent une même valeur de 19,3 kcal/mol, alors que les combinaisons M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> conduisent à des valeurs légèrement inférieures, de l'ordre de 14,62 et 16,73 kcal/mol respectivement.

#### c. Enthalpies de solvation

L'évolution des enthalpies de solvation nous informe sur l'aspect énergétique des réactions accompagnant le processus d'hydratation de notre système moléculaire ainsi que ces deux bases conjuguées. Les valeurs relatives à cette grandeur thermodynamique, obtenues avec les deux combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> sont rassemblées dans le tableau 7.

**Tableau 7.** Enthalpies solvation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP (kcal/mol).

	B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	Ecart
H <sub>2</sub> A	-18,36	-19,39	01,03
HA <sup>-</sup>	-73,00	-75,80	02,80
A <sup>2-</sup>	-228,38	-233,70	05,32

D'après les données du tableau, on remarque que les enthalpies de solvation de toutes les espèces mises en jeu lors du processus de déprotonation sont négatives,

### Chapitre III: Résultats et discussions

indiquant que le processus est exothermique. D'autre part, l'ordre de grandeur des enthalpies de solvation est proportionnel à la charge portée par le soluté, et ce pour les deux combinaisons de calcul B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>. Comme les enthalpies libres de solvation, les enthalpies de solvation calculées par la combinaison B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> sont légèrement supérieures à celles calculées par la combinaison M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>. L'écart entre les valeurs livrées par les deux combinaisons passe de 1,03 à 5,32 kcal/mol lorsqu'on passe du système neutre H<sub>2</sub>A à l'anion doublement chargé A<sup>2-</sup>.

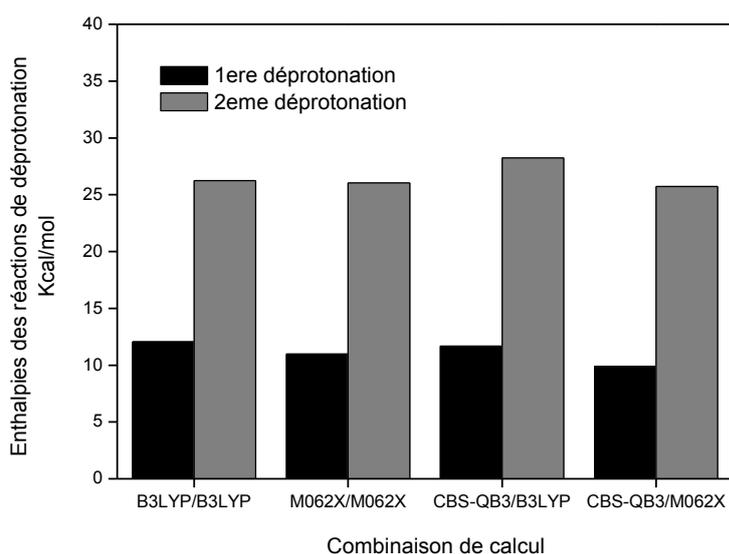
#### d. Enthalpies des réactions de déprotonation

L'aspect énergétique des deux réactions de déprotonation peut être examiné en évaluant les enthalpies de déprotonation. Les valeurs obtenues en utilisant les quatre combinaisons, utilisées précédemment pour le calcul des enthalpies libres de déprotonation, a conduit aux résultats rangés dans le tableau 8.

**Tableau 8.** Enthalpies des réactions de déprotonation calculées avec le modèle SMD et les fonctionnelles M06-2X et B3LYP, en plus de la méthode CBS-QB3 pour la phase gaz, (kcal/mol).

	1 <sup>ere</sup> déprotonation	2 <sup>eme</sup> déprotonation
B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	12,05	26,23
M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	10,97	26,03
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / B3LYP <sub>(sol)</sub>	11,68	28,24
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / M062X <sub>(sol)</sub>	09,91	25,72

Comme le montre les données du tableau, toutes les valeurs des enthalpies calculées par les différentes combinaisons de calcul sont positives, indiquant que les deux processus de déprotonation sont exothermiques. La seconde réaction de déprotonation possède une enthalpie qui dépasse le double de la première réaction de déprotonation, et ce pour les valeurs issues des quatre combinaisons de calcul.



**Figure 15.** Evolution des enthalpies des réactions de déprotonation avec les différentes combinaisons des méthodes de calcul (kcal/mol).

En s'intéressant à la réaction de la première déprotonation, et en observant la figure 15, on constate que les combinaisons CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> donnent des valeurs légèrement inférieures à celles issues des calculs menés avec les combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>. L'écart entre les valeurs issues des deux premières combinaisons est de l'ordre de 1,77 kcal/mol, alors qu'il est de 1,08 kcal/mol pour les dernières. Concernant la deuxième réaction de déprotonation, la plus grande valeur est obtenue avec la combinaison CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub>, elle est de l'ordre de 28,24 kcal/mol, cependant, la plus faible valeur est issue du calcul mené avec la combinaison CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>, cette dernière valeur est de l'ordre de 25,72 kcal/mol.

#### 4. Calcule de la constante d'acidité

Notre système moléculaire est un acide phosphonique, l'acide 2-(pyridin-2-yl)ethylphosphonique, ses acidités sont dues à la présence de deux protons très labiles liés aux oxygènes, qui à leurs tours, sont liés à l'atome de phosphore. Les constantes d'acidités de ce système, en solution aqueuse, ne sont pas disponibles dans la littérature, elles ont été récupérées d'un travail non publié du Dr. M'Hamed KAID. Dans le cadre de ce travail, les deux constantes d'acidités ont été calculées par trois protocoles différents ; suivant la méthode directe ou absolue, la méthode directe

### Chapitre III: Résultats et discussions

simplifiée ou l'approximation de Truhlar et enfin en utilisant la méthode d'échange de proton. Les résultats de ces calculs vont être, à présent, dévoilés et discutés.

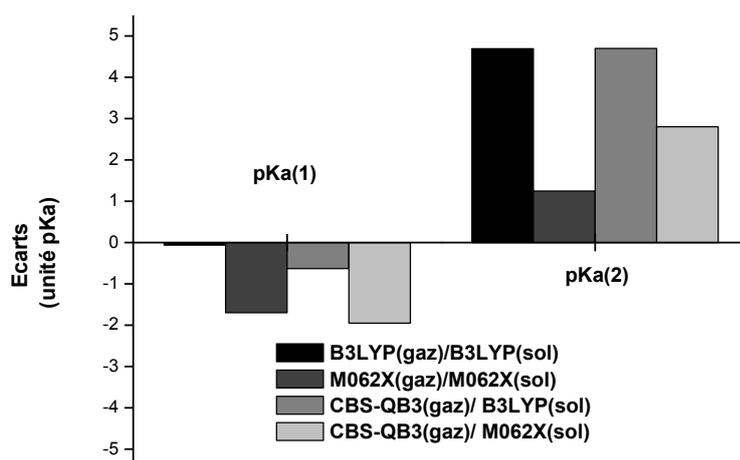
#### a. Méthode directe

Les valeurs des constantes d'acidité, calculées par la méthode directe et les quatre combinaisons de méthodes de calcul, sont rassemblées dans le tableau 9. En comparant ces valeurs avec les valeurs expérimentales on constate que d'une manière générale les résultats relatives à la première acidité et celles obtenues avec les combinaisons M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/ M062X<sub>(sol)</sub> pour la deuxième acidité sont acceptables, car l'écart est inférieur à la marge d'erreur permise lors de l'utilisation de la méthode directe, qui est de l'ordre de 3,5 unités pKa. D'autre part on peut remarquer que les deux combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/ B3LYP<sub>(sol)</sub> donnent des bon estimations pour la première constante d'acidité, alors que les combinaisons M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/ M062X<sub>(sol)</sub> donnent des bons valeurs pour la seconde constante d'acidité.

**Tableau 9.** Constantes d'acidité calculées par la méthode directe ou absolue.

	pKa(1)	Écart	pKa(2)	Écart
B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	02,64	-00,06	14,19	04,69
M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	01,00	-01,70	10,75	01,25
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / B3LYP <sub>(sol)</sub>	02,07	-00,63	14,20	04,70
CBS-QB3 <sub>(gaz)</sub> / M062X <sub>(sol)</sub>	00,75	-01,95	12,30	02,80
Exp [4]	02,70		09,50	

L'introduction des données obtenues avec la méthode composite CBS-QB3 en phase gaz n'améliore pas la qualité des résultats obtenus, contrairement à ce qui est cité dans la littérature [63,64]. En réalité l'introduction de ces résultats rend l'écart plus important par rapport à l'expérience, à l'exception des constantes de la deuxième acidité calculées par les deux combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et CBS-QB3<sub>(gaz)</sub>/ B3LYP<sub>(sol)</sub>, qui sont pratiquement identiques et très loin des valeurs expérimentales.



**Figure 16.** Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode directe, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa).

En examinant les données reportées dans la figure 18, on constate que les quatre combinaisons de méthodes de calcul possèdent un point commun, elles sous-estiment la constante de la première acidité et surestiment celle de la deuxième acidité. D'autre part on peut remarquer que les combinaisons incluant la fonctionnelle B3LYP conduit à des meilleures estimations pour la première acidité, contrairement à ce que la littérature préconise [64]. Pour ce qui concerne la deuxième acidité c'est plutôt les combinaisons incluant la fonctionnelle M06-2X qui livrent des résultats qui coïncident avec les suggestions de la littérature.

### **b. La méthode directe simplifiée (approche de Truhler):**

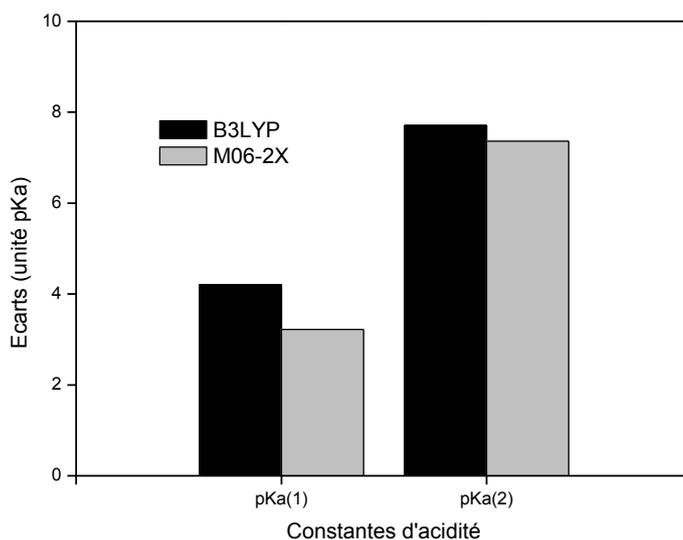
L'utilisation de cette approche pour le calcul des constantes d'acidité représente plutôt un test pour la validité de l'approximation de Truhlar et ces collaborateurs [67], dans laquelle ils présumant que les calculs dans la phase gaz peuvent être négligés, et c'en supposant que dans le cadre de l'approximation de l'oscillateur harmonique les fréquences de vibrations ne changent pas sensiblement lors du passage de la phase gazeuse à la phase liquide. Par conséquent, l'enthalpie libre de la réaction de déprotonation en solution peut être calculée uniquement en utilisant les résultats relatifs au continuum.

### Chapitre III: Résultats et discussions

**Tableau 10.** Constantes d'acidité calculées par la méthode directe simplifiée ou approche de Truhlar.

Grandeur	Fonctionnelle/Ecart				Exp[4]
	B3LYP	Ecart	M06-2X	Ecart	
$\Delta G^*_{\text{soln}}$ 1 <sup>ère</sup> déprotonation	09,43		08,07		
$\Delta G^*_{\text{soln}}$ 2 <sup>ème</sup> déprotonation	23,48		23,00		
pKa1	06,91	4,21	05,92	3,22	2,7
PKa2	17,21	7,71	16,86	7,36	9,5

Les données rassemblées dans le tableau 10 sont obtenues dans le cadre de l'approximation de Truhlar. D'après ces valeurs on peut conclure que cette méthode surestime considérablement les constantes d'acidité.



**Figure 17.** Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode directe simplifiée, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa).

La figure 17 montre que les écarts relatifs à la première constante d'acidité sont faibles par rapport à ceux de la deuxième constante d'acidité, et ce par rapport aux calculs menés avec les deux fonctionnelles. Les écarts obtenus pour les deux

### Chapitre III: Résultats et discussions

constantes d'acidité ont de l'ordre de 4,21 et 7,71 unités pKa pour les calculs menés avec la fonctionnelle B3LYP, et ils sont de l'ordre de 3,22 et 7,36 unités pKa pour les données issues des calculs menés avec la fonctionnelle M06-2X.

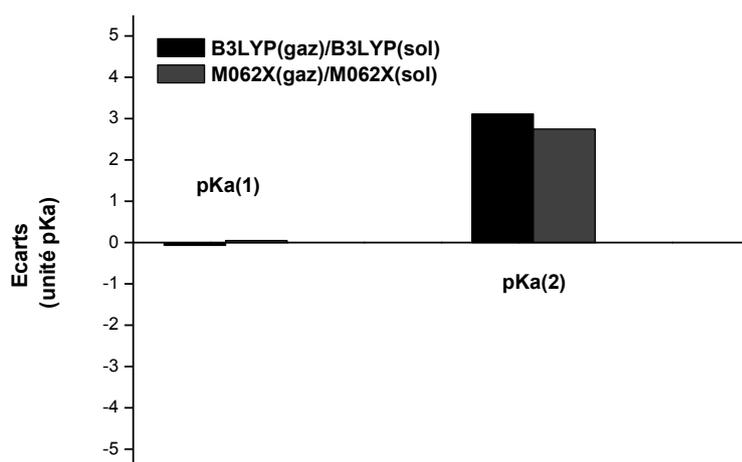
#### c. La méthode d'échange de proton

D'après la littérature [64] la méthode d'échange de proton, appelée aussi méthode de la réaction isodesmique, représente la meilleure méthode d'estimation théorique des constantes d'acidité. Son efficacité est due à l'élimination des erreurs commises lors de l'évaluation des enthalpies libres de solvation de part et d'autre de la réaction de déprotonation, car la majeure partie de l'erreur produite lors des calculs des pKa est liée à l'évaluation des enthalpies libres de solvation des bases conjuguées.

**Tableau 11.** Constantes d'acidité calculées par la méthode d'échange de proton.

	pKa(1)	Écart	pKa(2)	Écart
B3LYP <sub>(gaz)</sub> /B3LYP <sub>(sol)</sub>	02,63	-00,07	12,61	03,11
M062X <sub>(gaz)</sub> /M062X <sub>(sol)</sub>	02,75	00,05	12,25	02,75
Exp [4]	02,70		09,50	

Les constantes d'acidité calculées avec la méthode d'échange de proton, et les combinaisons B3LYP<sub>(gaz)</sub>/B3LYP<sub>(sol)</sub> et M062X<sub>(gaz)</sub>/M062X<sub>(sol)</sub>, sont présentées dans le tableau 11. D'après ces données on constate que les deux fonctionnelles conduisent à une excellente estimation de la première constante d'acidité. En plus l'estimation de la deuxième constante d'acidité est la meilleure, car elle présente le plus faible écart par rapport à la valeur expérimentale, et ce pour les deux fonctionnelles.



**Figure 18.** Ecart des constantes d'acidité, calculées par la méthode d'échange de proton, par rapport aux valeurs expérimentales (unité pKa).

D'après la figure 18, on peut remarquer que bien que les deux fonctionnelles donnent des bonnes estimations pour les deux constantes d'acidité, la fonctionnelle M06-2X conduit aux écarts les plus faibles, ce qui coïncide avec les recommandations de la littérature, qui suggère que le modèle SMD est préférentiellement utilisé avec la fonctionnelle M06-2X et la base 6-31+G(d,p).

# Conclusion général

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale

L'objectif principal du travail, réalisé dans le cadre de ce projet, été d'étudier quelques propriétés relatives à l'acide 2-(pyridin-2-yl)ethylphosphonique. Cet acide a été synthétisé par le Dr. KAID M'Hamed et n'a pas été suffisamment investiguée, surtout par voie théorique. Nos simulations ont permis de livrer un certain nombre de propriétés, que se soit en phase gaz ou en solution aqueuse. Les résultats obtenus sont originaux, en particulier les données thermochimiques, des réactions de déprotonation, correspondant à la phase gaz. De même que les informations relatives à la thermochimie de solvation en solution aqueuse.

L'analyse conformationnelle réalisé pour notre système en solution a été menée avec le modèle de continuum SMD et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p). Cette analyse a permis d'identifier les conformations stables et instables. Les conformations stables sont caractérisées par un pont hydrogène, situé entre l'atome d'azote et un atome d'oxygène. Les écarts énergétiques entre ces conformations n'excèdent pas 0,4 kcal/mol. Les conformations instables observées au cours de l'analyse conformationnelle n'ont pas de similarités. La conformation la plus instable corresponde à une géométrie ayant deux oxygènes pointés vers le cycle, cette instabilité est due aux répulsions entre les paires libres des oxygènes et les électrons  $\pi$  du noyau.

En évaluant les enthalpies libres et les enthalpies de déprotonation en phase gaz, on a proposé des valeurs correspondant à la première et la deuxième déprotonation. Ces valeurs n'existent pas dans la base de données NIST. Les résultats obtenus avec les fonctionnelles B3LYP et M06-2X ainsi que la méthode CBS-QB3 sont très proches. Les enthalpies libres et les enthalpies correspondantes à la première déprotonation sont supérieures à celles de la deuxième déprotonation.

Les enthalpies libres ainsi que les enthalpies de solvation ont été calculées aux niveaux B3LYP/6-31++G(d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p). Toutes les valeurs obtenues sont négatives et elles augmentent lorsque la charge des solutés augmente. D'autre part, on a constaté que l'écart entre les valeurs calculées avec les deux fonctionnelles, pour un même soluté, augmente lorsque la charge augmente. Ceci est valable pour les enthalpies libres de même que pour les enthalpies de solvation.

## Conclusion générale

---

L'évaluation des constantes d'acidité est le seul critère de comparaison avec l'expérience, en notre possession. Les valeurs obtenues avec la méthode d'échange de proton sont les plus proches des valeurs expérimentales, alors que les valeurs relatives à la méthode directe simplifiée, proposée par Truhlar et ces collaborateurs, sont les plus éloignées des valeurs expérimentales. Nos calculs ont permis généralement de faire une bonne estimation de la première acidité, la seconde quand à elle est plus au moins éloignée de l'expérience. Ceci est dû, soit à l'imprécision de la valeur expérimentale, car la deuxième acidité est relativement faible et donc difficile à mesurer. Soit l'erreur est due aux estimations des enthalpies libres de solvation faites par les modèles théoriques utilisés.

## LES REFERENCES

- [1] DUTASTA, J. P., GUIMARAES, A. C., et ROBERT, J. B. Composes organophosphores cycliques a quatorze chainons dimeres de dioxaphoshepanes-1, 3, 2. Tetrahedron Letters, 1977, vol. 18, no 9, p. 801-804.
- [2] TIMPERLEY, Chris. Best synthetic methods: organophosphorus (V) chemistry. Newnes, 2014.
- [3] DIAGNE, Mababa. Étude de dégradation par oxydation avancée électrochimique et photochimique de pesticides organophosphorés: application à la dégradation du parathion méthyle et de l'acéphate en milieu aqueux. 2006. Thèse de doctorat. Université de Marne-la-Vallée.
- [4] travail non publié du Dr. KAID M'Hamed.
- [5] SALOMON, Christine. Nouvelle synthèse stéréosélective de diphosphines à pont méthano P-stéréogéniques: applications en catalyse asymétrique et pour la préparation de clusters ou de polymères de coordination chiraux. 2010. Thèse de doctorat. Dijon.
- b) ADAMS, D. B. et CLARK, D. T. Estimation of core electron binding energies for free atoms: A test of the validity of the equivalent cores approximation. Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena, 1973, vol. 2, no 2, p. 201-205.
- [6] Contribution à l'évaluation du risque écotoxicologique et toxicologique des résidus de Production d'eau potable .présenter par: marie Bertrand paris. Mémoire de fin d'étude formation des ingénieurs de génie sanitaire 2005\_2006
- [7] <http://www.univsetif.dz/MMAGISTER/images/facultes/TEC/2012/YEKHLEF.pdf>
- [8] NAJM, S. Abi, LYSITSA, S., CARREL, J.-P., et al. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. La Presse Médicale, 2005, vol. 34, no 15, p. 1073-1077.
- [9] ROGERS, M. J. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. Calcified tissue international, 2004, vol. 75, no 6, p. 451-461.
- [10] <http://de.wikipedia.org/wiki/chimie> .

- [11] AUDISIO, Sylvain et BÉRANGER, Gérard. Anticorrosion et durabilité dans le bâtiment, le génie civil et les ouvrages industriels. PPUR Presses polytechniques, 2010.
- [12] KAFARSKI, Paweł et MASTALERZ, Przemysław. Aminophosphonates: natural occurrence, biochemistry and biological properties. Akademie-Industrie Komplex Arzneimittelforschung Institut für Wirkstoffforschung, 1984.
- [13] POOLE, S. K., KOLLIE, T. O., POOLE, C. F., et al. 1. REVIEWS AND BOOKS.
- [14] GIANNOUSIS, Peter P. et BARTLETT, Paul A. Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine aminopeptidase. *Journal of medicinal chemistry*, 1987, vol. 30, no 9, p. 1603-1609. [42] Allen, J.G.; Lees, L.J. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17, 973 ,(1980).
- [15] BĘDKOWSKA, Grażyna, ŁAWICKI, Sławomir, GACUTA, Ewa, et al. The plasma levels and diagnostic utility of Mmp-7, Ca 125 and He4 in ovarian cancer patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2016, vol. 54, no 10, p. eA316.b) KISS, Tamas, FARKAS, Etelka, KOZŁOWSKI, Henryk, et al. Complexes of aminophosphonates. Part 3. Copper (II) complexes of several monophosphono and diphosphono dipeptides. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1989, no 6, p. 1053-1057..
- [16] ANDERSON, Pete. Samarium for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2006, vol. 7, no 11, p. 1475-1486.<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.7.11.1475%20>.
- [17] FINLAY, Ilora G., MASON, Malcolm D., et SHELLEY, Mike. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *The lancet oncology*, 2005, vol. 6, no 6, p. 392-400.[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(05\)70206-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(05)70206-0).
- [18] HOHENBERG, Pierre et KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 1964, vol. 136, no 3B, p. B864.

- [19] CARDEY, Bruno. Etude théorique des mécanismes d'oxydation de thiols en milieu d'intérêt biologique. 2007. Thèse de doctorat. Université de Franche-Comté., <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00435559>
- [20] HOHENBERG, Pierre et KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 1964, vol. 136, no3B ,p. B864.
- [21] ESSAFI, Stephanie Labouille. Etudes Théoriques de Nouvelles Réactions Organométalliques: de la Catalyse à l'Or à la Chimie des Lanthanides Divalents. 2012. Thèse de doctorat. Ecole Polytechnique. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01251520>
- [22] <http://bu.umc.edu.dz/theses/chimie/KHE6155.pdf>
- [23] PROYNOV, E. I., VELA, A., et SALAHUB, D. R. Nonlocal correlation functional involving the Laplacian of the density. *Chemical physics letters*, 1994, vol. 230, no 4-5, p. 419-428. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)01189-3](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(94)01189-3)
- [24] BECKE, Axel D. Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *The Journal of chemical physics*, 1996, vol. 104, no 3, p. 1040 1046. <http://dx.doi.org/10.1063/1.470829>.
- [25] CHAI, Jeng-Da et HEAD-GORDON, Martin. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *The Journal of chemical physics*, 2008, vol. 128, no 8, p. 084106. <http://dx.doi.org/10.1063/1.2834918>
- [26] GRIMME, Stefan. Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *Journal of computational chemistry*, 2004, vol. 25, no 12, p. 1463-1473. <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.20078>
- [27] GRIMME, Stefan. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. *The Journal of chemical physics*, 2006, vol. 124, no 3, p. 034108. <http://dx.doi.org/10.1063/1.214895>
- [28] BECKE, Axel D. A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 1993, vol. 98, no 2, p. 1372-1377. <http://dx.doi.org/10.1063/1.464304>
- [29] BECKE, Axel: “Density-functional thermochemistry. III. The role of exact

exchange". J. Chem. Phys, 1993, Vol. 98, pages 5648–5652.  
<http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>

[30] BECKE, Axel: "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior". Phys. Rev. A, 1988 . Vol. 38, pages 3098–3100.,  
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>

[31] BURKE, Kieron, PERDEW, John P., et WANG, Yue. Derivation of a generalized gradient approximation: The PW91 density functional. In : Electronic Density Functional Theory. Springer US, 1998. p. 81-111.

[32] PEVERATI, Roberto et TRUHLAR, Donald G. Exchange–correlation functional with good accuracy for both structural and energetic properties while depending only on the density and its gradient. Journal of chemical theory and computation, 2012, vol. 8, no 7, p. 2310-2319.<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.45.13244>

[33] LEE, Chengteh, YANG, Weitao, et PARR, Robert G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 1988, vol. 37, no 2, p. 785.

[34] WIITALA, Keith W., HOYE, Thomas R., et CRAMER, Christopher J. Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H chemical shifts in chloroform solution. Journal of chemical theory and computation, 2006, vol. 2, no 4, p. 1085-1092.

[35] <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>

[36]-<http://dx.doi.org/10.1021/j100096a001>

[37] ZHAO, Yan, SCHULTZ, Nathan E., et TRUHLAR, D. G. Exchange-correlation functional,<http://dx.doi.org/10.1063/1.2126975>

[38] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. The Journal of chemical physics, 2006, vol. 125, no 19, p. 194101.<http://dx.doi.org/10.1063/1.2370993>

[39] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. Exploring the limit of accuracy of the global hybrid meta density functional for main-group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. Journal of Chemical Theory and Computation, 2008, vol. 4, no 11, p. 1849-1868.<http://dx.doi.org/10.1021/ct800246v>

- [40] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chemical Physics Letters*, 2011, vol. 502, no 1, p. 1-13.<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2010.11.060>
- [41] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Accounts of chemical research*, 2008, vol. 41, no 2, p. 157-167.<http://dx.doi.org/10.1021/ar700111a>
- [42] SILVA, Pedro J. et RAMOS, Maria Joao. Successes and failures of DFT functionals in acid/base and redox reactions of organic and biochemical interest. *Computational and Theoretical Chemistry*, 2011, vol. 966, no 1, p. 120-126.<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2011.02.022>
- [43] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, 2008, vol. 120, no 1, p.215-241.<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- [44] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, 2008, vol. 120, no 1, p.215-241.<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>
- [45] ZHAO, Yan et TRUHLAR, Donald G. Density functional for spectroscopy: no long-range self-interaction error, good performance for Rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2006, vol. 110, no 49, p. 13126-13130.<http://dx.doi.org/10.1021/jp066479k>.
- [46]<http://computationalchemistry.wikia.com/wiki/M06>
- [47] MONTGOMERY JR, John A., FRISCH, Michael J., OCHTERSKI, Joseph W., et al. A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *The Journal of chemical physics*, 1999, vol. 110, no 6, p. 2822-2827.

- [49] MONTGOMERY JR, John A., FRISCH, Michael J., OCHTERSKI, Joseph W., et al. A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *The Journal of chemical physics*, 1999, vol. 110, no 6, p. 2822-2827.
- [50] PETERSSON, G. A., TENSFELDT, Thomas G., et MONTGOMERY JR, J. A. A complete basis set model chemistry. III. The complete basis set-quadratic configuration interaction family of methods. *The Journal of chemical physics*, 1991, vol. 94, no 9, p. 6091-6101.
- [51] THION, Sébastien. Etude expérimentale et numérique de la cinétique d'oxydation de biocarburants lignocellulosiques: cétones, éthers et lévulines. 2016. Thèse de doctorat. Université d'Orléans.Français. <NNT : 2016ORLE2036>. <tel-01494000>
- [52] LÉVY, N. Solvation des macromolécules complexes: une approche fonctionnelle de l'équation de Poisson-Boltzmann. These de Doctorat, Université d'Evry Val d'Essonne, 2002.
- [53] FEIG, Michael et BROOKS, Charles L. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Current opinion in structural biology*, 2004, vol. 14, no 2, p. 217-224.
- [54] KIRKWOOD, John G. Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions. *The Journal of Chemical Physics*, 1934, vol. 2, no 7, p. 351-361.
- [55] BALDRIDGE, Kim et KLAMT, Andreas. First principles implementation of solvent effects without outlying charge error. *The Journal of chemical physics*, 1997, vol. 106, no 16, p. 6622-6633.
- [56] COSSI, Maurizio, MENNUCCI, Benedetta, PITARCH, Jesus, et al. Correction of cavity-induced errors in polarization charges of continuum solvation models. *Journal of Computational Chemistry*, 1998, vol. 19, no 8, p. 833-846.
- [57] ROUX, Benoit et SIMONSON, Thomas. Implicit solvent models. *Biophysical chemistry*, 1999, vol. 78, no 1, p. 1-20.

[58] BASDEVANT, Nathalie. Un modèle de solvation semi-Implicite pour la simulation des macromolécules biologiques. 2003. Thèse de doctorat. Université d'Evry-Val d'Essonne.

[59] COLONNA-CESARI, François et SANDER, Chris. Excluded volume approximation to protein-solvent interaction. The solvent contact model. *Biophysical journal*, 1990, vol. 57, no 5, p. 1103-1107.

[60] MARENICH, Aleksandr V., CRAMER, Christopher J., et TRUHLAR, Donald G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B*, 2009, vol. 113, no 18, p. 6378-6396. [http://thesesups.univ-tlse.fr/1073/1/Chabbal\\_\\_Sylvain.pdf](http://thesesups.univ-tlse.fr/1073/1/Chabbal__Sylvain.pdf)

[61] GUENDOUZI, Abdelkrim. Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. 2016. Thèse de doctorat.

[62] HO, Junming et COOTE, Michelle L. A universal approach for continuum solvent pKa calculations: are we there yet?. *Theoretical Chemistry Accounts*, 2010, vol. 125, no 1-2, p. 3.b) HO, Junming et COOTE, Michelle L. p K a calculation of some biologically important carbon acids-An assessment of contemporary theoretical procedures. *Journal of chemical theory and computation*, 2009, vol. 5, no 2, p. 295-306.

[63] HO, Junming et COOTE, Michelle L. First-principles prediction of acidities in the gas and solution phase. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2011, vol. 1, no 5, p. 649-660.

[64] ALONGI, Kristin S. et SHIELDS, George C. Theoretical calculations of acid dissociation constants: a review article. *Annual reports in computational chemistry*, 2010, vol. 6, p. 113-138.

[65] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T.

Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[66] Dennington R, Keith T, Millam J (2009) GaussView Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.

[67] Ribeiro, R. F., Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2011). Use of solution-phase vibrational frequencies in continuum models for the free energy of solvation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(49), 14556-14562.