



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

*Herouz Ouissam Amina*

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

**En chimie ( théorique et computationnelle)**

**Thème**

Prédiction quanto-chimique des pKa de quelques acides organiques

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

Président	<i>Mr. DOUMI Nouredine</i>	<i>Université de Saïda</i>
Encadreur	<i>Mr. ARICHE Berkane</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	<i>Mr. RAHMOUNI Ali</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	<i>Mr. ALALI Kuidar</i>	<i>Université de Saïda</i>

Année universitaire : 2016/2017

## REMERCIEMENTS

A l'issue de la rédaction de cette mémoire, je suis convaincue que ce travail est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'ALLAH premièrement et d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de mon travail.

La majeure partie de ce travail a été effectuée au sein du laboratoire de modélisation et des méthodes de calcul de l'université de Saida. Nous tenons à remercier M<sup>r</sup> Ali RAHMOUNI, professeur et directeur du laboratoire et chef de domaine de Science de matière de m'avoir l'occasion d'apprendre et de suivre mon travail, et je le remercie également pour son accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité son aide.

En premier lieu, je tiens à remercier mon encadreur, monsieur **ARICHE BERKEN**, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés. J'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

Je remercie LE Président *Mr. DOUMI Noureddine* ainsi, les membres du jury M<sup>r</sup> Ali RAHMOUNI et *Mr. ALALI Kuider* pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

J'adresse aussi mes remerciements aux enseignants qui ont aidé moi dans ce travail ; M<sup>r</sup> Touajin Abdelhak, M<sup>lle</sup> Touhami Moufida, et qui m'ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de ce mémoire.

Dans le cadre de ma formation de master, je tiens à remercier toutes mes enseignants de chimie théorique et computationnelle.

Enfin, je remercie à ma famille ; mon père et ma mère et à tous mes amis et proches qui ont été à mes côtés pendant ces deux dernières années d'études.

## Les Abréviations

---

HF	Méthode Hartree-Fock.
DFT	La théorie de la fonctionnelle de densité
B3LYP	Fonctionnelle hybride basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT
CPCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model.
SMD	Universal solvation model based on solute electron density
DMSO	Le dimethyl-sulfoxide
M06-2X	Global hybride fonctionnel : minesotta
CBS-QB3	La méthode composite « Basis Set »
pKa	Constante de d'acidité
$K_a$	La constante d'équilibre
$\Delta G_{gaz}$	L'énergie libre de déprotonation en phase gazeuse
$\Delta\Delta G_{solv}$	La différence de L'enthalpie libre de solvation
$\Delta G_{sol}$	L'enthalpie libre de déprotonation dans la phase aqueuse
$G^\circ(\text{HA})$	L'enthalpie libre de l'acide en phase gazeuse
$G^\circ(\text{A}^-)$	L'enthalpie libre de la base conjuguée en phase gazeuse
$H^\circ(\text{HA})$	L'enthalpie de l'acide
$H^\circ(\text{A}^-)$	L'enthalpie de la base conjuguée
$\Delta H_{gaz}^\circ$	L'enthalpie de solvation en phase gazeuse
$G_{sol}^*(\text{HA})$	L'énergie libre de l'acide en solution
$G_{sol}^*(\text{A}^-)$	L'énergie libre de la base conjuguée en solution
$G_{sol}^{\text{élé}}$	L'énergie libre de l'acide en Contribution électrostatique
$G_{sol}^{\text{élé}+n.\text{élé}}$	L'énergie libre de l'acide en Contributions électrostatiques et non-électrostatiques
$\Delta G_{solv}^{\text{élé}}$	L'enthalpie libre de solvation en Contributions électrostatiques

## Les Abréviations

---

$\Delta G_{solv}^{élé+n.élé}$	L'enthalpie libre de solvation en Contributions non-électrostatiques et non-électrostatiques.
$\Delta H_{solv}^{élé}$	L'enthalpie de solvation en Contributions électrostatiques
$\Delta H_{solv}^{élé+n.élé}$	L'enthalpie de solvation en Contributions électrostatiques et non-électrostatiques.
$\Delta G_{solv}(H^+)$	L'énergie libre de solvation de $H^+$
ADmax	La déviation absolue maximale
MAD	La déviation moyenne absolue
Exp (pKa)	La valeur expérimentale de Constante de dissociation.

# Table de matière

<b>REMERCIEMENT</b>	<b>i</b>
<b>LES ABREVIATIONS</b>	<b>ii</b>
<b>SOMMAIRE</b>	<b>iii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES SCHEMAS</b>	<b>vi</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>vii</b>
<b>CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
Introduction	01
Généralité sur les acides et les bases	02
Acidité et basicité	03
Constante d'équilibre d'un couple acide-base	07
Constante de d'acidité Pka	08
Description graphique du pKa des acides	09
Construction d'une échelle des pKa	10
Les acides organiques	
Acides carboxyliques	11
Acides benzoïque	
Esters d'acide sulfurique et acides sulfoniques	12
<b>CHAPITRE II : THEORIES ET METHODES DE CALCUL</b>	
Introduction	13
Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	14
Méthode de Kohn-Sham	
Les principales méthodes de la DFT	16
L'approximation de la densité locale (LDA)	
Approximation du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides	
La fonctionnelle B3LYP	17
Les fonctionnelle Minnesota	
Minnesota 06	18
Les méthodes composites	19
Méthodes de configuration de base complète (CBS)	

Les modèles de solvation	20
Le modèle de continuum polarisable (PCM)	
Le modèle de solvant de densité (SMD)	21
Les stratégies et méthodes de calcul de pka théorique	22
La méthode directe	23
Méthode d'échange de protons	27
Approches de cluster continuum Hybrides	28
Les bases d'orbitales atomiques	30
Bases minimales	31
Bases étendues	
Nomenclature de bases usuelles	32
<b>DETAILS DES CALCULS</b>	<b>33</b>
<b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS</b>	
Introduction	34
Présentation de travail	35
Thermochimie de la déprotonation en phase gaz	36
Enthalpie libre de déprotonation	
Enthalpie de déprotonation	37
Thermochimie en phase condensée	
Enthalpie libre de solvation	
Estimation faite avec le modèle SMD	38
Estimation faite avec le modèle CPCM	39
Enthalpie libre de la réaction de déprotonation en solution	40
Enthalpie de solvation	41
Estimation faite avec le modèle SMD	
Estimation faite avec le modèle CPCM	42
Enthalpie de la réaction de déprotonation en solution	
Evaluation théorique des constantes des dissociations (pKa)	43
Méthode directe	
Calculs réalisés avec le modèle SMD	
Calculs réalisés avec le modèle CPCM	45
Méthode directe simplifiée (approximation de Truhlar)	46
Méthode d'échange de proton ou de réaction isodesmique	47

Calculs utilisant des acides de références ayant des fonctions acides similaires (C.1)	
Calculs utilisant des acides de références ayant des tailles similaires (C.2)	49
Etude comparative et conclusions	50
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>viii</b>
<b>Références</b>	<b>53</b>
<b>RESUME</b>	

## Liste des figures

Domaines d'existence dans l'eau de pH et de pKa	09
Les zones à traiter dans la conception d'une base	32
Série de molécules étudiée dans le cadre de ce travail	35
Représentation des écarts entre les enthalpies libres de solvation évaluées par le modèle SMD et les niveaux de calculs B3LYP/6-31++G (d,p) et SMD-M06-2X/6-31+G(d,p)	39
Représentation des contributions non-électrostatiques des enthalpies libres de solvation évaluées par le modèle CPCM et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G (d,p).	40
. Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par les différentes combinaisons.	44
Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par les différentes combinaisons	45
Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par la méthode directe simplifiée	46
Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par l'approche d'échange de proton (C.1)	48
Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par l'approche d'échange de proton C.2	49
Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par toutes les approches et les combinaisons considérées	50

## Liste des tableaux

Sources de certaines récente valeurs expérimentale- théorique de et des exemples choisis d'études qui utilisent ces valeurs.	25
Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz calculée par CBS-QB3 et B3LYP/6-31++G (d,p) et comparée au valeurs expérimentales(kcal/mol)	36
Enthalpie de déprotonation en phase gaz calculée par CBS-QB3 et B3LYP/6-31++G (d,p) et comparée au valeurs expérimentales (kcal/mol)	37
Enthalpie libre de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée aux niveaux CBS-QB3 SMD-B3LYP/6-31++G (d,p) et CBS-QB3 SMD-M06-2X/6-31+G(d,p)	38
Enthalpie libre de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée aux niveaux CBS-QB3 CPCM-B3LYP/6-31++G (d,p)	39
Enthalpie libre de déprotonation dans le DMSO (kcal/mol), calculée par les modèles SMD et CPCM	40
Enthalpie de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée avec le modèle SMD aux niveaux CBS-QB3 SMD-B3LYP/6-31++G (d,p) et CBS-QB3 SMD-M06-2X/6-31+G(d,p)	41
Enthalpie de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée avec le modèle CPCM au niveau CBS-QB3 CPCM-B3LYP/6-31++G (d,p) avec et sans introduit des contributions non-électrostatiques	42
Enthalpie de la réaction de déprotonation dans le DMSO (kcal/mol), calculée par les modèles SMD et CPCM	42
Constantes des dissociations dans le DMSO, calculées par l'approche directe avec le modèle SMD et comparées aux valeurs expérimentales	43
Constantes des dissociations dans le DMSO, calculées par l'approche directe avec le modèle CPCM et comparé aux valeurs expérimentales	45
Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche directe simplifiée avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs expérimentales	46
Combinaisons prises afin de réaliser les calculs avec la troisième approche	47
Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche d'échange de	48

proton C.1, avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs  
expérimentales

Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche d'échange de  
proton C.2, avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs  
expérimentales 49

## *Liste des schémas*

cycle thermodynamique de déprotonation d'acide	03
cycle thermodynamique de déprotonation de base.	05
Schéma du processus énergétique de réaction de déprotonation de l'acide A-H.	06
calcul de pKa avec la méthode directe ou absolue.	24
calcul pKa via le système d'échange de protons. HRef est l'acide de référence	28
calcul de pKa avec le modèle de cluster–continuum	29

## Introduction générale

---

L'évaluation de la constante d'acidité, communément appelée pKa, est essentielle pour la compréhension de nombreux aspects en chimie physique, chimie analytique et en biochimie. Ces valeurs indiquent l'état de déprotonation d'une molécule dans un solvant donné. Si d'un point de vue expérimental la détermination des valeurs de pKa est généralement très aisée, dans certains cas particulier elle représente un défi majeur, en particulier pour les systèmes biologiques dont les valeurs des pKa changent à la fois suivant l'environnement de l'hydrogène acide ou suivant l'état conformationnelle de la molécule de l'acide, pour les polyacides et pour les acides ayant des acidités très fortes ou très faibles. Dans ces cas particuliers le calcul théorique de ces grandeurs représente une alternative de choix.

Dans cette optique, il y a eu des efforts considérables visant à faire des prédictions théoriques des valeurs des pKa, en utilisant des combinaisons bien déterminées d'approches thermodynamiques et de méthodes de chimie quantique. Malheureusement, si le développement des méthodes quanto-chimique de haut niveau a facilité le calcul de la thermochimie de déprotonation en phase gaz, les calculs menés en solutions restent assez délicats et souffrent d'un certain nombre d'insuffisances.

Plusieurs approches théoriques permettant le calcul des pKa ont été proposées dans la littérature [1], et ce dans le but de réduire les sources d'imprécision. Chaque approche dépend de plusieurs paramètres de calcul. En l'occurrence, le cycle thermodynamique utilisée, le niveau de calcul quanto-chimique employé en phase gaz et en solution, le modèle de continuum et le type de cavité, en plus de certain grandeurs thermodynamiques, nécessaires au calcul, dont un consensus de la communauté des théoriciens fait défaut, à l'image de l'enthalpie libre de solvation du proton.

L'objectif du travail réalisé dans le cadre de ce mémoire consiste à évaluer théoriquement les constantes d'acidité d'une série de molécule contenant cinq acides de natures différentes, en utilisant plusieurs combinaisons. Les calculs menés dépendent des paramètres cités dans le paragraphe précédent. Les résultats obtenus sont comparés aux valeurs expérimentales afin de connaître laquelle des combinaisons conduites aux meilleures estimations.

Le présent manuscrit comporte trois chapitres distincts ; le premier est consacré à un rappel sur l'évolution de la théorie relative aux acides, aux différents types d'acides ainsi qu'aux définitions de base relatives à l'acidité. Un aperçu sur la méthodologie relative à l'évaluation théorique des constantes d'acidité, en plus des détails des calculs utilisés dans le cadre de ce travail, sont donnés dans le deuxième chapitre. Tous les résultats obtenus sont présentés et discutés dans le troisième et dernier chapitre. A la fin du manuscrit, une conclusion générale permettra de soulignée l'essentiel des résultats obtenus dans le cadre de ce travail.

[2] Toutes les références relatives à l'évaluation des pKa en particulier les articles de Coote et d'Alongi.

# Généralité sur les acides et les bases

En chimie, une constante d'équilibre caractérise l'état d'équilibre d'une réaction. Elle représente donc un état qui ne peut pas évoluer de manière spontanée. La valeur de la constante d'équilibre dépend uniquement de la réaction chimique considérée et de la température. Les constantes d'équilibre sont généralement données à 25°C. La mesure de l'acidité dont on a besoin est appelée pKa ou constante d'acidité. La valeur du pKa nous dit à quel point un atome d'hydrogène donné d'un composé est acide. Il est aussi utile parce que de nombreuses réactions passent par la protonation ou de la déprotonation de l'un des réactifs, et il est évidemment utile de connaître la force de l'acide ou de la base nécessaire [3]. Les valeurs de pKa peuvent être mesurées expérimentalement assez facilement; cependant, plusieurs fois les chimistes sont intéressés par les valeurs de pKa des molécules qui n'ont pas été synthétisées ou pour lesquels des expériences ne sont pas simples à déterminer. Par conséquent, le calcul théorique de ces valeurs de pKa est important pour les chimistes, biochimistes et bien d'autres scientifiques [4,5].

## I. Généralité sur les acides et les bases :

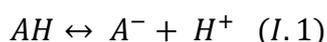
L'idée d'un acide a évolué depuis 1887 lorsqu'Arrhenius a proposé que certains composés se dissocient en ions dans une solution[3]. il a défini un acide comme un composé qui libère des ions hydrogène ( $H^+$ ) en solution et une base qui libère des ions hydroxyle ( $OH^-$ )[4], Cette définition a permis d'interpréter les propriétés des acides et des bases en solution dans l'eau. Enoncés à la fin du siècle précédent, les travaux d'ARRHENIUS furent d'un apport considérable dans ce domaine de la chimie. Mais cette théorie est maintenant devenue insuffisante presque ne s'applique pas à tous les solvants; l'ion  $H^+$ , noyau de l'atome d'hydrogène, aura une grande tendance à s'unir à une molécule de solvant étant donné sa taille (cent mille fois inférieure à celle de la molécule  $H_2O$ ) [5]. En 1923, le scientifique danois Johannes Bronsted et le chimie-physicien anglais Thomas Lowry ont proposés de manière indépendante que un acide doit être considéré comme un composé qui fait un don de proton ( $H^+$ ) et une base comme composé qui accepte un proton, mettant ainsi l'accent sur les processus de la libération et de l'acceptation des protons. Cette théorie avait besoin d'être précisée et généralisée à la lumière d'un quart de siècle de travaux, ce qui firent, en 1923 [3], Le chimie-physicien américain G. N. Lewis a proposé une définition différente: un acide est un accepteur de doublet, et par conséquent, une base est un donneur de doublet [5]. Cette définition est encore plus générale: les acides ne sont plus limités aux composés hydrogénés. Ainsi tout ion positif est acide de LEWIS et les réactions de formation des complexes sont des réactions acide-base [4].

Selon leur dissociation, les acides et les bases se classent en deux groupes: le premier correspond à les acides et les bases forts, le deuxième : les acides et les bases faibles ; les premiers sont des électrolytes forts. L'équilibre de dissociation est nettement en faveur de la réaction directe ; ou l'acide fort est une espèce chimique qui s'ionise totalement dans l'eau pour donner l'ion hydronium ( $H_3O^+$ ), et la base forte est une espèce chimique qui s'ionise totalement dans l'eau pour donner l'ion hydroxyde ( $OH^-$ ). Le deuxième groupe, concernant les acides et les bases faibles, sont faiblement dissociés. L'équilibre de dissociation est nettement en faveur de la réaction inverse. Où, l'acide et la base faible sont des composés qui ne se dissocient pas entièrement lors de ses dissolutions[5].

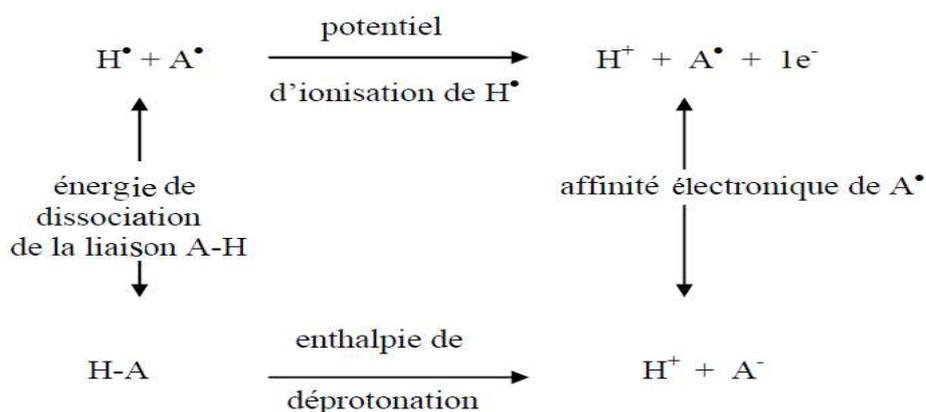
## II. Acidité et basicité:

Expérimentalement ; l'acidité et basicité d'un composé sont des caractéristiques moléculaire qui définit la forme ou formes du composé qui sera présent dans des circonstances particulières. Cette connaissance est essentielle pour de nombreux biochimistes, pharmacologues, travailleurs environnementaux, chimistes industriels et de recherche, et autres [6].

L'acidité d'un composé AH, en phase gazeuse, est représentée comme suite:

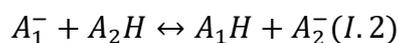


Elle est définie thermodynamiquement comme étant la variation de l'enthalpie libre, Cette variation connue sous le nom de la déprotonation n'est pas une mesure expérimentale directe. Elle est en fait accessible via le cycle thermodynamique suivant:



**Schéma 1:** cycle thermodynamique de déprotonation d'acide.

Les énergies de liaison et le potentiel d'ionisation de  $H^+$  peuvent être déterminés en considérant l'équilibre de transfert du proton suivant :



Dont la variation d'enthalpie  $\Delta H$  peut être reliée à l'énergie de dissociation  $D(AH)$  et à l'affinité électronique  $AE(A)$  par :

$$\Delta H = D(A_2H) - AE(A_2) - D(A_1H) + AE(A_1) \quad (I.3)$$

L'affinité protonique  $AP(A^-)$  est reliée également à  $\Delta H$  par les équations suivantes :

$$\Delta H = AP(A_2^-) - AP(A_1^-) \quad (I.4)$$

$$AP(A^-) = D(A^-H) - AE(A) + Ip(H) \quad (I.5)$$

Où  $Ip(H)$  est le potentiel d'ionisation de l'hydrogène.

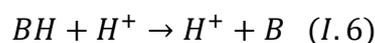
## Généralité sur les acides et les bases

Puisque les énergies de liaisons peuvent être estimées facilement, et le potentiel d'ionisation peut être connu avec exactitude, une bonne mesure de l'affinité électronique est souvent suffisante pour déterminer l'enthalpie de déprotonation absolue.

L'enthalpie de déprotonation relative, est obtenue à partir de la variation de l'enthalpie libre  $\Delta G^\circ$  en mesurant les constantes d'équilibre à différentes températures.

Ainsi en considérant plusieurs équilibres de transfert du proton entre les espèces ayant des acidités voisines, qu'une échelle d'acidité en phase vapeur a été établie [7,8].

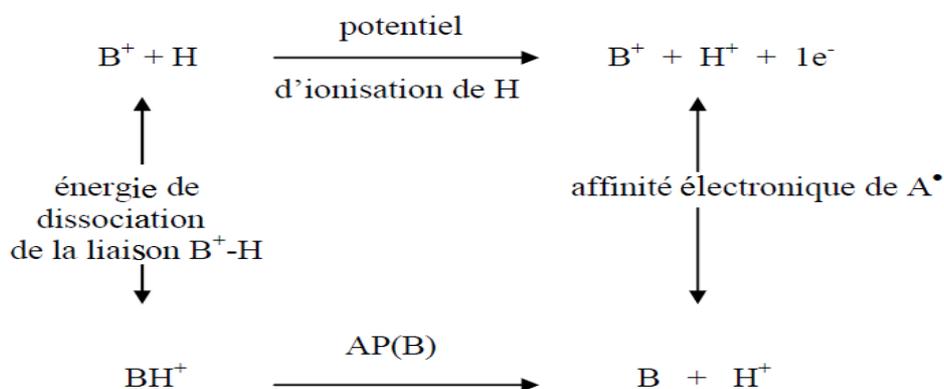
La basicité en phase vapeur d'un composé B est définie comme étant l'enthalpie libre de la réaction :



L'enthalpie de cette réaction précédée d'un signe moins est appelée affinité protonique de la base B. Elle est déterminée expérimentalement de la même manière que l'enthalpie de déprotonation.

Un grand nombre de mesures de basicité a été réalisé, ceci est dû au fait que la formation des ions positifs est facile. Les espèces positives (cations) sont généralement très acides et tendent à protoner facilement les espèces neutres.

Grâce à la disponibilité d'un grand nombre de valeurs expérimentales de basicité en phase vapeur, plusieurs chercheurs ont pu rassembler dans un contexte plus général des données intéressantes [9,10]. Cependant, les basicités et les affinités protoniques sont données avec une précision moins bonne relativement aux acidités. En effet, le cycle thermodynamique analogue à celui de l'acidité est incomplet à cause des énergies de liaisons  $BH^+$  qui sont inconnues.



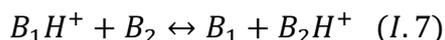
## Généralité sur les acides et les bases

---

**Schéma 2:** cycle thermodynamique de déprotonation de base.

Les affinités protoniques absolues ne sont pas directement mesurables. Elles sont obtenues en valeurs relatives par rapport à l'affinité protonique absolue d'une autre base dite de référence préalablement connue.

En effet, la mesure est obtenue en considérant l'équilibre de transfert du proton suivant:

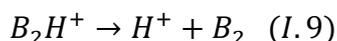


La variation de l'enthalpie libre de cette réaction est obtenue par l'équation :

$$\Delta G_T^\circ = -RT \ln K \quad \text{avec} \quad K = \frac{[B_1][B_2H^+]}{[B_2][B_1H^+]} \quad (I.8)$$

La plupart des constantes d'équilibre de ce genre sont mesurées à 60°K par spectrométrie de masse à haute pression [11,12].

L'affinité protonique de la base  $B_2$  est définie comme étant la variation d'enthalpie de la réaction suivante en phase vapeur :



Elle peut être déterminée par l'équation suivante si l'affinité protonique de  $B_1$  est connue :

$$\Delta H = AP(B_1) - AP(B_2) \quad (I.10)$$

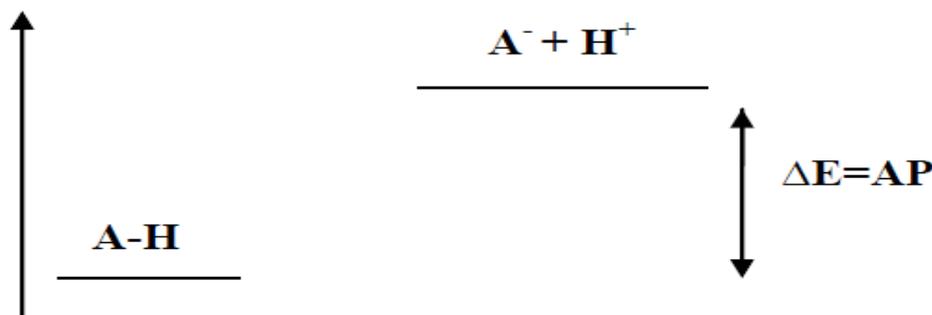
Dans le but de produire une valeur universelle de l'affinité protonique absolue de la base de référence, des efforts considérables ont été déployés car la disponibilité de cette valeur entraîne la détermination de toutes les autres affinités protoniques.

Théoriquement, l'étude d'acidité ou de la basicité a permis d'accéder aux mesures des constantes des réactions ions-molécules en phase gazeuse, où les calculs théoriques ne nécessitent pas la prise en compte de l'effet de solvant [13]. Ce développement est à l'origine d'une littérature, de plus en plus, abondante sur le phénomène de transfert du proton [14].

La mesure théorique de l'acidité au sens de BRONSTED, c'est à dire définie comme l'aptitude à donner des protons, peut être réalisée sur une molécule ou un ion

## Généralité sur les acides et les bases

quelconque supposé isolé dans un gaz parfait. Ceci est obtenu en calculant les énergies totales du système protoné  $E(A-H)$  d'une part et du système dans lequel le proton est séparé de la base conjuguée  $E(A^- + H^+)$  d'autre part. La différence énergétique entre  $(A^- + H^+)$  et  $A-H$  est appelée au signe près l'affinité protonique (AP) de  $A^-$  (schéma 3):



**Figure 3:** Schéma du processus énergétique de réaction de déprotonation de l'acide  $A-H$ .

Les études théoriques de la basicité sont analysées à la lumière de la question générale : quelle est la basicité intrinsèque d'une molécule et quelles propriétés moléculaires peuvent être utilisées pour prévoir cette basicité ?

L'affinité protonique est l'une des propriétés moléculaires fondamentales. Ainsi, des différentes approches théoriques ont été développées pour l'interprétation de certains résultats expérimentaux en faisant appel au calcul de l'affinité protonique, car il permet une comparaison directe avec l'affinité protonique expérimentale mesurée en phase gazeuse puisque l'effet de solvant est absent.

Dans le cadre des méthodes semi-empiriques, l'affinité protonique d'une base  $B$  est calculée selon l'équation suivante :

$$AP(B) = -[\Delta H_f(BH^+) - \Delta H_f(B) - \Delta H_f(H^+)] \quad (I.11)$$

Les réactions de transfert du proton jouent un rôle fondamental en chimie et en biochimie. Par conséquent, de nombreux calculs ont été réalisés sur l'affinité protonique pour des composés contenant le carbone, l'hydrogène, l'azote et l'oxygène [15].

### II.1. Constante d'équilibre d'un couple acide-base:

Le critère "dissociation" concerne des concentrations ordinaires (M de l'ordre de  $10^{-1}$ ). Les faibles concentrations conduisent à une dissociation de la plus en plus élevée.

Il existe des acides et des bases de "force" moyenne, dont l'appartenance à l'un ou l'autre des deux groupes est difficile à déterminer. En fait, la dissociation, donc la force, peut être appréciée dans les cas par application de la loi de GULDBERG et WAAGE[5].

$$K_c = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA][H_2O]} \quad (I. 12)$$

$$K'_c = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B][H_2O]} \quad (I. 13)$$

L'eau, en très large excès, a une concentration qui ne varie pratiquement pas au cours de la réaction. On peut donc inclure  $[H_2O]$  dans les constantes d'action de masse. On introduit de nouvelles constantes:

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]} \quad (I. 14)$$

$K_a$  est la constante d'acidité de HA.

$$K_b = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]} \quad (I. 15)$$

$K_b$  est la constante basicité de B.

Plus la constante est grande, plus l'acide (ou la base) est dissocié, moins il est faible.

## Généralité sur les acides et les bases

---

### II.2. Constante de dissociation $pK_a$ :

La constante de dissociation  $pK_a$  est l'opposé du log (en base dix) de la constante de l'équilibre de dissociation de l'acide. Pour l'acide HA, on a:

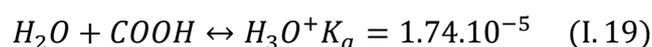
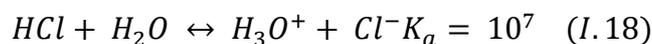
$$K_a = 10^{-pK_a} \quad (I.16)$$

Soit:  $pK_a = -\log K_a \quad (I.17)$

La concentration de l'eau est ignoré dans la définition parce qu'elle est aussi constante (à 25°C).

A cause de signe moins de la définition, plus le  $pK_a$  est petit, plus la constante d'équilibre est grande et plus l'acide est fort. Vous pouvez juger que la façon dont nous avons présenté le  $pK_a$  est un concept plus utile pour visualiser le  $pK_a$  : tout acide est à moitié dissocié dans une solution dont le PH est égale au  $pK_a$  de l'acide. Aux pH supérieurs au  $pK_a$ , l'acide est largement sous forme de sa base conjuguée ( $A^-$ ), mais aux pH inférieurs au  $pK_a$ , l'acide est surtout sous la forme HA.

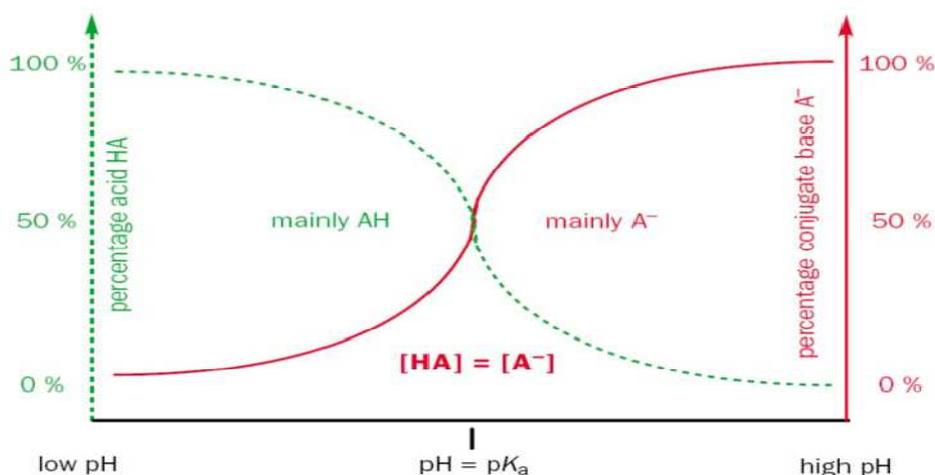
Avec le  $pK_a$ , nous pouvons chiffrer les forces relatives de l'acide chlorhydrique et l'acide acétique que nous avons présentés précédemment. HCl est un acide beaucoup plus fort que l'acide acétique : le  $pK_a$  de HCl est environ -7 alors que celui de l'acide acétique est 4,76. Cela nous montre qu'en solution le  $K_a$  de chlorure d'hydrogène est de  $10^7 \text{ mol.dm}^{-3}$ . C'est un nombre énorme : une seule molécule sur 10.000.000 n'est pas dissociée, donc l'acide est pratiquement complètement dissocié. Mais le  $K_a$  de l'acide acétique n'est que de  $10^{-4,76} = 1,74 * 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$  et il est donc très peu dissocié; seules quelques par million de molécule d'acide acétique sont présentes sous forme d'ions acétate[4].



Le  $K_a$  de l'eau est égal à  $[H_3O^+][OH^-]/[H_2O] = 10^{-14}/55,5$ . Donc  $pK_a = -\log [10^{-14}/55,5] = 15,7$

### II.3. Description graphique du pKa des acides:

Dans les deux cas, l'ajustement du pH altère les proportions de la forme acide et de base conjuguée. Le graphe montre la concentration de l'acide libre (courbe verte) et celle de la base conjuguée ionisée  $A^-$  (courbe rouge) en pourcentage de la concentration totale quand on fait varier le pH. A faible pH, le composé est entièrement sous la forme AH, et à pH élevé entièrement sous la forme  $A^-$ . Au  $pK_a$ , les concentrations des espèces, AH et  $A^-$ , sont identiques. Aux pH proches du  $pK_a$  le composé est sous la forme d'un ... de deux formes.



**Figure 1:** Domaines d'existence dans l'eau de pH et de  $pK_a$ .

Maintenant que nous vous établit ce dont vous avez besoin pour comprendre les acides et les bases, nous devons avancer pour examiner pourquoi certains acides et des bases, pour cela, nous devons être capable d'estimer le  $pK_a$  des catégories courantes des composés organique. Vous n'avez pas besoin de connaître les chiffres exactes des valeurs des  $pK_a$ , mais vous devez développer une appréciation des valeurs approximatives nous vous guiderons vers les chiffres qu'il est bon d'apprendre et ceux que vous pouvez laisser de côté pour les reprendre quand vous en aurez besoin[4].

### II.4. Construction d'une échelle des pKa :

Nous voulons maintenant chercher à rationaliser et à estimer les différentes valeurs des pKa de différents composés – nous ne voulons pas avoir à mémoriser toutes les valeurs. Vous aurez besoin d'avoir une opinion sur les valeurs des pKa de différents composés, et si vous connaissez les facteurs qui les affectent, il vous sera beaucoup plus facile et prédire une valeur approximative du pKa, ou au moins de comprendre pourquoi un composé donné a le pKa qu'il a.



Un certain nombre de facteurs affectent la force d'un acide AH. Ce sont:

1- la stabilité intrinsèque de la base conjuguée, l'anion  $A^-$ . La stabilité peut être due à une charge négative sur un atome électronégatif ou de la dispersion de la charge sur plusieurs groupes d'atomes (délocalisation). En toute façon, plus la base conjuguée est stable, plus l'acide est fort.

2- la force de la liaison A-H. plus elle est facile à rompre, plus l'acide est fort.

3- le solvant. Plus le solvant est capable de stabiliser les ions formés, plus la réaction se fait facilement[4].

### III. Les acides organiques :

Un acide organique est un composé organique présentant des propriétés acides, c'est-à-dire capable de libérer un cation (ion chargé positivement)  $H^+$ , ou  $H_3O^+$  en milieux aqueux. Les acides organiques sont en général plus faibles que les acides minéraux : ils ne se dissocient pas totalement dans l'eau, contrairement à ces derniers. Les acides organiques à masse moléculaire faible, tels que l'acide formique ou l'acide lactique sont miscibles dans l'eau, mais ceux avec une masse moléculaire élevée (composés aromatiques, composés à longue chaîne carbonée), comme l'acide benzoïque ne sont que très peu solubles dans l'eau. Au contraire, la plupart des acides organiques sont très solubles dans les solvants organiques, avec néanmoins quelques exceptions, dans le cas de la présence de substituants affectant la polarité du composé [16].

Les acides organiques les plus courants sont les acides carboxyliques, dont l'acidité est due à un groupe carboxyle  $-COOH$ , et qui sont en général des acides faibles. On

## Généralité sur les acides et les bases

---

compte également dans cette catégorie les acides sulfoniques, porteur d'un groupe  $\text{SO}_2\text{OH}$ , qui sont eux des acides relativement forts. D'autres groupes organiques peuvent conférer des propriétés acides, en général faibles : hydroxyle ( $-\text{OH}$ ), sulfhydryle ( $-\text{SH}$ ), énol ou groupe phénol. Ces derniers, en général des acides très faibles, sont d'autant plus forts que leur base conjuguée est stable. Ainsi le phénol ou l'acétoacétate d'éthyle possèdent des propriétés acides grâce à la stabilisation de leur base conjuguée, ou l'acide ascorbique, qui ne comporte aucun groupe acide organique habituel, mais réagit par une fonction énol, et dont la base conjuguée énoate est stabilisée par mésomérie est plus forte que de nombreux acides carboxyliques [16].

### III.1. Acides carboxyliques :

Les acides carboxyliques, bien que généralement des acides faibles, sont tout de même en général beaucoup plus acides que la plupart des autres acides organiques, comme les alcools. Leur acidité croît en fonction de la présence de groupes électro-attracteurs dans le voisinage du groupe carboxyle (positions  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ ) qui stabilisent leur base conjuguée. L'acide trifluoroacétique ou l'acide trichloroacétique sont des acides bien plus forts que l'acide lactique, qui est lui-même plus fort que l'acide acétique. Les acides carboxyliques avec une chaîne carbonée de 1 à 3 atomes de carbone ont une odeur piquante, sont corrosifs pour la peau humaine et très solubles dans l'eau. Les acides carboxyliques avec une chaîne carbonée de 4 à 9 atomes de carbone ont une forte odeur rance, l'exemple le plus connu étant l'acide butyrique, responsable de l'odeur de beurre rance. Les acides carboxyliques avec plus de 10 atomes de carbone sont des solides cireux (acides gras), inodores et quasiment insolubles dans l'eau [16].

### III.2. Acides benzoïque :

Les acides benzoïques sont une sous-classe d'acides carboxyliques, dans laquelle le groupe carboxyle est lié à un noyau benzénique qui facilite la stabilisation de la base conjuguée et les rend donc en général plus acides que les acides carboxyliques non aromatiques. Le plus simple composé de cette classe est l'acide benzoïque. La plupart des acides benzoïques sont peu solubles, voire insolubles dans l'eau [16].

### III.3. Esters d'acide sulfurique et acides sulfoniques :

L'acide sulfinique est un acidesulfuré portant le groupe fonctionnel  $-\text{SO}_2\text{H}$ . Ce groupe possède une configuration semblable à celle du groupe carboxyle. Toutefois, la configuration spatiale n'est pas la même : alors que le groupe carboxylique forme un plan, le groupe sulfinyle est chiral du fait d'un doublet libre sur le soufre. De plus, le groupe sulfinyle a un  $\text{pK}_a$  d'environ 1 à 2, contrairement à celui du groupe carboxyle qui est d'environ 4.

L'acide sulfonique est un acide hypothétique de formule chimique  $\text{HSO}_2\text{OH}$ . C'est un composé instable qui présente peu d'intérêt en tant que tel, mais il existe de nombreux composés stables en dérivant, de formules chimiques  $\text{R-SO}_2\text{OH}$ , pour lesquelles le groupement fonctionnel  $-\text{SO}_2\text{OH}$  est appelé fonction acide sulfonique, le composé dans son ensemble étant appelé de manière générale un acide sulfonique[16].

# Théories et méthodes de calcul

Les premiers travaux théoriques sur la simulation des phases liquides par des modèles de solvation, datent des années trente du siècle dernier [17,18]. Dès lors les simulations des effets de solvant par voie quantique ont connus un essor considérable et se révèlent des outils de choix, de nos jours, pour étudier aux niveaux moléculaires les propriétés des phases condensées [19]. La théorie de la structure électronique en conjonction avec les modèles de solubilisation continue et les cycles thermodynamiques a été largement utilisée pour déterminer théoriquement les valeurs de pKa, des approches récentes ont été suivies et une gamme de modèles thermodynamiques ont été utilisés dans la littérature dans le but de l'amélioration de cette valeur [20]. Ce chapitre est divisé en quatre parties distinctes, la première partie, examine la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, la deuxième est consacrée aux méthodes composites, plus précisément, la méthode de configuration à base complète CBS. La troisième partie donne un aperçu sur les modèles de solvation, SMD et CPCM, utilisés au cours de ce travail, les méthodes et les stratégies de calcul de pKa théorique ont été évoquées avec détail dans la dernière partie.

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

### I. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT):

Une fonction  $f$  d'une variable  $x$  associe un scalaire  $y = f(x)$  à tout scalaire  $x$ . Une fonctionnelle associe un scalaire  $x = F[f]$  à toute fonction  $f$ . Une intégrale définie de  $f(x)$ , par exemple, est une fonctionnelle de  $f$ . Dans les chapitres précédents, l'énergie apparaît comme une fonctionnelle de la fonction d'onde  $\Phi$  normalisée selon :

$$E[\Phi] = \langle \Phi | H | \Phi \rangle \quad (II.1)$$

Des théorèmes établis par Kohn, Sham et Hohenberg établissent les faits suivants.

- Un système à l'état fondamental, avec toutes ses propriétés observables, est entièrement déterminé par la donnée de sa densité électronique totale  $\rho(x, y, z)$  en tout point. L'énergie, en particulier, est donc une fonctionnelle de la densité :

$$E = F[\rho] \quad (II.2)$$

- Cet état fondamental est tel que  $\rho(x, y, z)$  minimise l'énergie. C'est l'équivalent pour la densité du théorème des variations pour les fonctions d'onde. Calculer l'énergie à partir de la densité est a priori tentant, puisqu'on passe d'une fonction  $\Phi$  à  $3n$  variables d'espace à une fonction  $\rho$  à 3 variables. Le problème est qu'on ne connaît à peu près rien de  $F$ , hormis le fait qu'elle doit exister [21].

#### I.1.2. Méthode de Kohn-Sham:

L'énergie est décomposée comme suit en termes d'énergie cinétique  $T$ , d'énergie potentielle noyaux-électrons  $V_{Ne}$  et électrons-électrons  $V_{ee}$ , tous fonctionnelles de  $\rho$ .

$$E = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (II.3)$$

Seul, le deuxième terme s'exprime aisément : la charge d'un volume élémentaire de coordonnée  $\mathbf{r}_1$  étant  $\rho(\mathbf{r}_1)dV_1$ , on a, avec les mêmes notations qu'en I.1 :

$$V_{Ne}[\rho] = \int \sum_{i,k} \frac{z_i z_k \rho(\mathbf{r}_1) dV_1}{R_{ik}} \quad (II.4)$$

Les deux autres fonctionnelles sont inconnues. Une partie de l'énergie électrons-électrons peut s'exprimer sous la forme de la répulsion de deux charges  $\rho dV$  placées en deux points distants de  $r_{12}$ , soit :

$$j[\rho] = \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} dV_1 dV_2 \quad (II.5)$$

Mais ce terme, entre autres inconvénients, n'est pas corrélé, puisque le produit des densités de probabilité devrait être modulé en fonction de  $r_{12}$ . L'énergie d'échange (trou de Fermi) n'y

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

---

est pas non plus incluse. En outre, tous les électrons participant à la densité totale, un même électron a une certaine densité en  $r_1$  et en  $r_2$ , de sorte que cette relation le fait interagir avec lui-même (*self interaction*)

Suivant la méthode de Kohn-Sham, la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitales moléculaires (monoélectroniques). Ces *orbitales de Kohn-Sham*  $\varphi_i$  ne sont pas identiques aux orbitales HF : ce sont celle d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel. Ceci permet d'exprimer sans approximation les termes  $V_{Ne}$  et  $J$ . L'énergie cinétique de ce système, puisque l'opérateur associé est monoélectronique est

$$T_0 = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \Delta | \varphi_i \rangle \quad (II.6)$$

Mais elle n'est pas égale à l'énergie cinétique du système réel. Tout « le reste » de l'énergie est regroupé dans un terme  $E_{xc}$  d'échange corrélation, soit finalement, en exprimant les densités en fonction des OM de Kohn-Sham (KS) :

$$E = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \Delta | \varphi_i \rangle + \sum_i \int \sum_{i,k} \frac{Z_k |\vec{r}_1|^{-2} dv_1}{R_{ik}} + \sum_{i,j>i} \iint |\varphi_i(\vec{r}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\varphi_j(\vec{r}_2)|^2 dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (II.7)$$

Le terme d'échange corrélation doit dépendre explicitement de  $r_1$  et  $r_2$ . Son expression représente la principale difficulté de la méthode, et de nombreuses solutions ont été proposées. Ensuite, on est dans une situation assez semblable à celle du SCF. Une énergie à minimiser est exprimée en fonction des orbitales KS, également inconnues a priori. Une méthode itérative est donc utilisée, à partir de fonctions d'essai fournit directement l'énergie corrélée[22].

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

### I.2. Les principales méthodes de la DFT:

Comme nous l'avons dit, il existe de nombreuses approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans *Gaussian* par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième la celle de la corrélation

#### I.2.1. L'approximation de la densité locale (LDA):

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal), on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (*Local Density Approximation*), la densité électronique est supposé localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme

$$E_{XC}^{LDA} \int (\rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}))) dv \quad (II.8)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (*unrestricted*) prend le nom de LSD (*Local Spin Density*). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités  $\alpha$  et  $\beta$

$$E_{XC}^{LDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int (\rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}))) dv \quad (II.9)$$

Les mots-clés correspondant dans *Gaussian* est SVWN (échange : Slater ; corrélation : Vosko, Wilk, Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que l'énergie de liaison etc.....

#### I.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides:

Les fonctionnelles hybrides visent à corriger l'erreur de *self-interaction* (interaction de l'électron avec lui-même) et la mauvaise représentation des phénomènes de corrélation non-locale des approximations « classiques » de la DFT (LDA et GGA), dans lesquelles elles ne sont pas prises en compte. Ces deux dernières conduisent à une délocalisation électronique trop importante, et donc à la mauvaise représentation des propriétés de certains matériaux comme les oxydes de transition. La construction des fonctionnels hybrides est basée sur deux considérations. La première est que l'énergie d'échange ( $E_x$ ) est plus importante que celle de corrélation ( $E_c$ ), avec :  $E_c \approx 10\% E_x$  (l'énergie d'échange-corrélation,  $E_{xc}$ , est égale à  $E_x + E_c$ ). La seconde est que si la DFT conduit à une surestimation de grandeurs et la méthode HF à une sous-estimation, alors la fonctionnelle exacte d'échange doit contenir une partie de

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

l'échange HF[23]. La première fonctionnelle hybride proposée en se basant sur ces considérations est la fonctionnelle *HH* (pour *half and half*)[24], avec :

$$E_{XC} = \frac{1}{2}(E_x^{HF} + E_c^{DFT}) \quad (II.10)$$

Où  $E_c^{DFT}$  indique l'énergie de corrélation obtenue par une fonctionnelle « classique » de la DFT (c'est-à-dire LDA ou GGA).

En s'appuyant sur la méthode de la connexion adiabatique, Becke a proposé de combiner une partie de l'énergie d'échange de type Hartree-Fock et des fonctionnelles de la densité. La plus utilisée est la fonctionnelle B3LYP

$$E_{XC} = aE_x^{HF} + (1 - a)E_x^{LDA} + bE_x^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{LDA} \quad (II.11)$$

Où  $a = 0,20$ ,  $b = 0,72$  et  $c = 0,81$  sont des paramètres ajustés sur 56 énergies d'atomisation, 42 potentiels d'ionisation, et 8 affinités protoniques de molécules de la base de données G2-1 (qui contient 55 molécules). Cette base est utilisée pour tester les approximations (contient 148 molécules). D'après Xu et Goddard (PNAS, 2004),

La fonctionnelle B3LYP surpasse les approximations GGAs pour le calcul des chaleurs de formation et les énergies d'excitation des métaux de transition mais pas pour les potentiels d'ionisation ni pour les affinités électroniques ou protoniques ; L'échange de Becke B88 ne doit pas être utilisé pour des calculs sur les dimères de gaz rares (cf. complexes de Van der Waals)[25].

Il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF traitait correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides basées sur une combinaison empirique de ces énergies avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) ; ainsi, la fonctionnelle B3LYP utilise la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies d'atomisation. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

Les fonctionnelles de Minnesota sont développées par le groupe du professeur Donald TRUHLAR à l'université du Minnesota. Ces fonctionnels sont basés sur l'approximation de la méta-GGA, c'est-à-dire qu'ils comprennent des termes qui dépendent de la densité d'énergie cinétique et sont tous basés sur des formes fonctionnelles compliquées paramétrées sur des bases de données de référence de haute qualité. Ces fonctionnels peuvent être utilisés pour la chimie quantique traditionnelle et les calculs de physique à l'état solide. Les fonctionnaires de Myz sont largement utilisés et testés dans la communauté de la chimie quantique [26,27,28,29].

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

---

Une étude récente a trouvé que c'était le cas: pour les fonctionnels du Minnesota (qui sont très populaires dans la chimie computationnelle pour calculer les quantités liées à l'énergie), les erreurs dans les densités atomiques et en énergie sont en effet découplées et les fonctionnels du Minnesota fonctionnent mieux pour les diatomées Densités que pour les densités atomiques. [30]L'étude conclut que les densités atomiques ne donnent pas un jugement précis de la performance des fonctionnels de densité. Les fonctionnaires du Minnesota sont disponibles dans un grand nombre de programmes informatiques populaires de chimie quantique, et ils sont regroupés en plusieurs familles : Minnesota 05 ; la premier famille, Minnesota 06, Minnesota 08, Minnesota 11, Minnesota 12 et Minnesota 15. Dans ce travail, on a intérêt d'utiliser la famille Minnesota 06.

Les fonctionnelles Minnesota 06 représente une amélioration général sur la famille 05 et se compose en:

M06-L: [31] Fonctionnel local, 0% d'échange de HF. Destiné à être rapide, bon pour les métaux de transition, inorganiques et organométalliques.

M06: [32] Global hybride fonctionnel avec 27% d'échange HF. Destiné à la thermochimie du groupe principal et aux interactions non covalentes, la thermochimie des métaux de transition et les organométalliques. Il est généralement le plus polyvalent des 06 fonctionnels, et en raison de cette grande applicabilité, il peut être légèrement pire que M06-2X pour des propriétés spécifiques nécessitant un pourcentage élevé d'échange d'HF, comme la thermochimie et la cinétique.

M06-2X: [32] Global hybride fonctionnel avec 54% d'échange d'HF. C'est le plus performant au sein des 06 fonctionnels pour la thermochimie du groupe principal, la cinétique et les interactions non covalentes, mais il ne peut pas être utilisé pour les cas où des espèces multi-références sont ou pourraient être impliquées, comme la transition La thermochimie des métaux et les organométalliques.

M06-HF: [33] Global hybride fonctionnel avec 100% d'échange d'HF. Destiné au transfert de charge TD-DFT et aux systèmes où l'auto-interaction est pathologique.

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

---

### II. Les méthodes composites

Les méthodes composites de chimie quantique (également appelées recettes thermochimiques) [34,35] sont des méthodes de chimie computationnelle qui visent une grande précision en combinant les résultats de plusieurs calculs. Ils combinent des méthodes avec un haut niveau de théorie et une petite base établie avec des méthodes qui utilisent des niveaux inférieurs de théorie avec des ensembles de base plus importants. Ils sont couramment utilisés pour calculer des quantités thermodynamiques telles que des enthalpies de formation, des énergies d'atomisation, des énergies d'ionisation et des affinités d'électrons. Ils visent la précision chimique qui est généralement définie comme étant d'environ 1 kcal/mole de la valeur expérimentale.

#### II.1. Méthodes de configuration à base complète (CBS)

Les méthodes dites Complete Basis Set (CBS) sont une famille de méthodes composites, dont les variétés sont: CBS-4M, CBS-QB3 et CBS-APNO, dans un ordre croissant de précision. Ces méthodes offrent des erreurs de 2,5, 1,1 et 0,7 kcal/mol lorsqu'elles sont testées contre l'ensemble de test G2. Les méthodes CBS ont été développées par George Petersson et des collègues, et elles font extrapoler plusieurs énergies à un seul point à l'énergie "exacte"[36]. En comparaison, les méthodes Gaussian-n effectuent leur approximation à l'aide de corrections additive. Similaire à la méthode G2 (+) modifiée, CBS-QB3 a été modifié par l'inclusion de fonctions diffuses dans l'étape d'optimisation géométrique pour donner CBS-QB3 (+) [37]. La famille de méthodes CBS est disponible par mots-clés dans la série Gaussian 09 de programmes [38].

### III. Les modèles de solvation :

#### III.1. Les modèles de continuum polarisable (PCM)

Les modèles de continuum polarisable (PCM), de Tomasi et ces collaborateurs, est l'une des méthodes couramment utilisée dans la chimie computationnelle pour modéliser les effets de solvation. Ces modèles sont fréquemment utilisés et ils ont connus de nombreuses améliorations au cours de ces dernières années. Les modèles PCM calculent l'enthalpie libre moléculaire en solution comme la somme de trois termes [39]:

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{es}} + G_{\text{dr}} + G_{\text{cav}} \text{(II.12)}$$

$G_{\text{es}}$  = terme électrostatique

$G_{\text{dr}}$  = terme de dispersion-répulsion

$G_{\text{cav}}$  = terme de cavitation[40]

Ces composants représentent les contributions électrostatiques (es), la répulsion et dispersion (dr) à l'enthalpie libre de solvation, en plus de la cavitation (cav). Les trois termes sont calculés à l'aide d'une cavité définie par des sphères de van der Waals centrées sur les atomes du soluté. Le champ de réaction est représenté par des charges ponctuelles situées à la surface de la cavité moléculaire (modèle de charge de surface apparente (ASC))[41].

#### III.2. Le modèle de solvant de densité (SMD) :

##### III.2. Le modèle SMD

Le modèle SMD est un modèle de solvation basé sur la densité de charge quantique d'une molécule de soluté interagissant avec continuum. L'acronyme D signifie "densité" pour désigner que la densité d'électrons est utilisée sans définir les charges atomiques partielles. Le terme continuum indique que le solvant n'est pas représenté explicitement, mais plutôt comme un milieu diélectrique avec une tension superficielle à l'interface soluté-solvant. SMD est un modèle universel de solvation, où universel désigne son applicabilité à tout solvant, chargé ou non chargé. Le modèle sépare l'enthalpie libre de solvation en deux composantes principales. La première composante est la contribution électrostatique, résultante d'un traitement de champ de réaction auto-cohérent. Les cavités utilisées pour le calcul des interactions électrostatiques sont définies par des superpositions de sphères centrées sur les atomes. La seconde composante s'appelle contribution non-électrostatique, et est la résultante

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

d'interactions à courte portée entre les molécules de soluté et de solvant dans la première couche de solvation.[42].

### IV. Les stratégies et méthodes de calcul de constante d'acidité

#### théorique ( $pK_{a\text{théo}}$ ) :

Avant d'examiner les stratégies individuelles de calcul  $pK_a$ , il est d'abord intéressant de noter que, quelle que soit la réaction régime adopté, le calcul des enthalpies libres en solution est habituellement réalisée par l'intermédiaire d'un cycle thermodynamique dans lequel les enthalpies libre de réaction en solution en phase sont obtenus en tant que la somme de l'énergie libre en phase gazeuse correspondant et le l'énergie libre de solvation, comme représenté dans l'équation:

$$\Delta G_{\text{solu}}^* = \Delta G_{\text{gaz}}^* + \sum_{i=1}^{N \text{ produit}} n_i \Delta G_{\text{solv},i}^* - \sum_{j=1}^{N \text{ reactif}} n_j \Delta G_{\text{solv},j}^* \quad (II. 13)$$

Où \* désigne un état standard de 1 mol/L. En supposant que le comportement des gaz idéal, Il faut ajouter à l'énergie de réaction en phase gazeuse (notée  $\Delta G_{\text{gaz}}^\circ$ ), une correction correspondant à  $\Delta n RT \ln (RT)$  généralement est calculé pour un état standard de 1 atm;  $\Delta n$  se réfère à la variation du nombre d'espèces dans la réaction et R et  $R\tilde{}$  sont la constante de gaz en unités de J/mol K et L.atm/mol K, respectivement. Typiquement, la phase gazeuse composante est calculée en utilisant des géométries optimisée en phase gazeuse et les énergies de solvation sont calculées à l'aide de géométries optimisées en solution, bien qu'à l'occasion cela peut causer des problèmes si, par exemple, il y a problèmes de stabilité associés au modèle de la cavité de solvant. Dans ce cas, les calculs simples sont utilisés à la place.

Le raison principale pour utiliser les cycles thermodynamiques est parce que les modèles de solvation sont paramétrés pour préciser l'énergie de solvation, et les faibles niveaux de la théorie au cours de laquelle ils sont généralement conçus et mis en œuvre (par exemple, aussi petit ensemble de base HF ou calculs- B3LYP) ne sont pas généralement précis pour reproduire le total des énergies libres en solution. En utilisant un cycle thermodynamique, on peut faire usage de haut niveau des calculs ab initio dans la phase gazeuse pour améliorer la précision des résultats d'énergies libres de réaction [43].

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

---

### IV.1.La méthode directe:

Invariablement, tous calculs de  $pK_a$  utilisent un cycle thermodynamique tels que ceux représentés sur le schéma 1 qui combinent l'acidité en phase gazeuse (expérimentale ou calculé par méthode de haut niveau ab initio) avec l'énergie libre de solvation obtenues à partir de différents modèles de solvants. Les calculs ou  $pK_a$  absolues peuvent être obtenus par cycles A et B par Eqs. 14 et 15, respectivement.

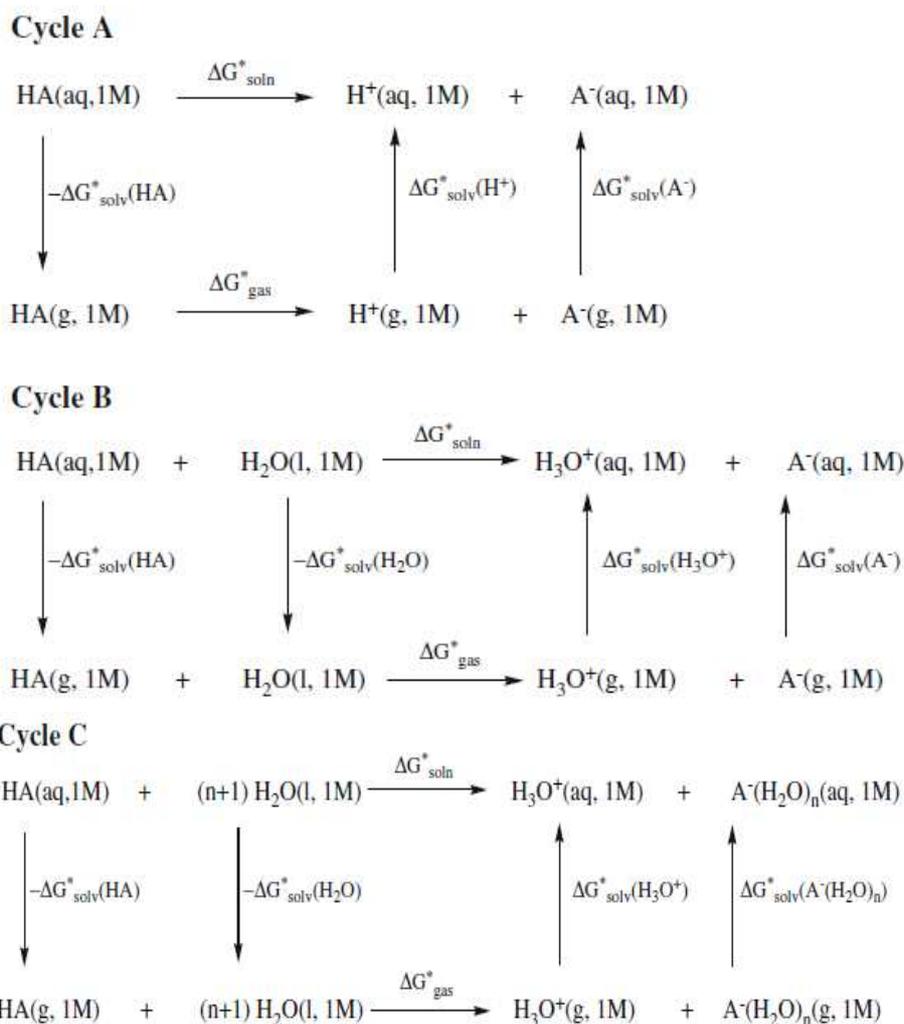
$$pK_a = \frac{\Delta G_{soln}^*}{RT \ln(10)} \quad (II.14)$$

$$pK_a = \frac{\Delta G_{soln}^*}{RT \ln(10)} - \log[H_2O] \quad (II.15)$$

Ou  $\Delta \Delta G_{soln}^*$  est obtenue de manière habituelle à partir de l'équation (13). Le terme de correction dans l'équation 31 est nécessaire pour corriger l'état standard de l'eau liquide, qui est de 55 mol/L. Bryantsev et al. [44] ont récemment mis en évidence que l'incorrecte affectation d'état standard pour les molécules d'eau a conduit à des erreurs systématiques dans certain nombre de rapports. La confusion est le résultat de l'état standard pour solutés dans solution étant de 1 mol/L, et lorsque l'eau est agissant comme un coréactif (Par exemple le cycle B), il est supposé d'avoir une Etat standard pour 1 mol/L.

Dans la pratique, on peut simplement soustraire ou ajouter  $\log [H_2O]$  pour la valeur du  $pK_a$  à chaque fois qu'une molécule d'eau apparaît au réactif ou sur le côté de produit du cycle thermodynamique, respectivement. Il est également utile d'ajouter que le choix de cycle thermodynamique est importance si chaque quantité dans cycles A et B est connu avec une précision illimitée, à savoir qu'ils devraient donner exactement le même résultat.

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul



**Schéma 7** : calcul de pKa avec la méthode directe ou absolue.

L'énergie associée à la protonation de l'eau pour former l'ion hydronium dans le cycle B est déjà inclus dans l'énergie libre de solvation du proton utilisé dans le cycle A. Ainsi, l'utilisation de différents cycles thermodynamiques dans la prédiction de pKa théorique est une stratégie de calcul pour corriger les incertitudes associées aux énergies libres de solvation à partir de modèles de continuum. Le cycle A [45,46] est de loin le plus couramment utilisé en raison de sa simplicité. Cependant, l'approche n'a pas été suffisamment précise pour les calculs directs de pKa à la suite d'erreurs encourus d'énergie en phase gazeuse. Il y a un grand nombre d'études qui utilise l'acidité en phase gazeuse calculés en utilisant des méthodes de DFT populaire telles que la méthode de B3LYP, dont la plupart a montré une précision raisonnable (1-2 kcal / mol) par rapport avec l'expérience [45]. Cependant, l'utilisation des méthodes de haut niveau ab initio telles que le CBS-X et G-n procédures par rapport aux méthodes DFT parce que les performances de ce dernier est parfois moins cohérente. En dépit des succès partiels rapportés

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

pour ce protocole, il y a quelques inconvénients graves qui limitent le schéma 1 comme méthode générale de calcul de pKa. En particulier, à la fois les cycles impliquent la génération de deux espèces ioniques, et étant donné que les incertitudes liées à leurs énergies de solvation sont beaucoup plus grande, il peut potentiellement conduire à des prédictions pKa avec de très grandes erreurs. En outre, l'énergie libre de solvation expérimentale de proton est nécessaire dans la méthode directe (cycle A; Schéma 7). Nouvelle littérature à découvert des valeurs qui se situent principalement dans la gamme comprise entre -259 et -266 kcal/mol. Les sources de certaines de ces valeurs ainsi que des exemples sur des études qui les utilisent sont présentés dans le tableau 1. Il est clair que cette dispersion dans les données contribue une source supplémentaire de l'incertitude dans les valeurs de pKa calculées directement. La gamme de ces valeurs est suffisante pour contribuer une erreur de ~3 unités de pKa. En outre, l'état standard pour lequel ces valeurs sont cotées a également créé une certaine confusion dans son utilisation dans les calculs directs de pKa [46].

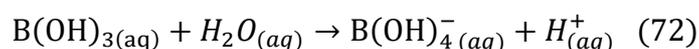
$\Delta G_{solv}$ (kcal/mol)	L'étude	référence
-259.5	Calculs de PKa absolu avec des méthodes diélectriques continues de valeurs de PKa d'amines dans l'eau à partir de calculs mécaniques quantiques en utilisant un Continuum diélectrique polarisé représentation du solvant étude Ab initio de chimique quantique des pKa des acides hydroxybenzoïques dans Solution aqueuse avec une référence particulière à l'hydrophobie de Les hydroxybenzoates et leur liaison aux tensioactifs	[47]
-261.85	La basicité des carbènes nucléophiles dans des solvants aqueux et non aqueux - Prévisions théoriques Une évaluation des protocoles théoriques pour le calcul des valeurs de pKa de la Prototype de cation d'imidazolium	[48]
-262.4	Calcul des effets de substitution sur les valeurs de pKa pour la pyrone et la dihydropyrone Inhibiteurs de la protéase du VIH-1	[49]

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

	Acidité des molécules organiques en phase gazeuse et en solvant aqueux Calcul de l'énergie libre de solvation du proton proton des premiers principes électroniques- Calculs de structurale	
-262.7	Calculs de PKa précises pour les acides carboxyliques en utilisant les bases complètes et Gaussian-nmodels combiné avec les méthodes de solvation du CPCM continuum de PKa absolu Déterminations des phénols substitués	[50]
-264	L'enthalpie absolue du proton dans la phase aqueuse et l'énergie libre de solvation des gibbs	[51]
-266.4	Solvation au proton dans les solvants Protique et Aprotique	[52]

**Tableau 1:** Sources de certaines récente valeurs expérimentale- théorique de  $\Delta G_{solv}^*(H^+) = 265,9Kcal/mol$  et des exemples choisis d'études qui utilisent ces valeurs.

Les valeurs expérimentales généralement cité en vertu des conventions de l'état standard de 1 bar dans la phase gazeuse et 1 mol en solution, qui peut prendre un écart négligeable de 1 atm en phase gazeuse et 1 mol/l en solution (désignée  $\Delta G_{solv}$  sans l'astérisque). Comme il est indiqué dans l'équation ( $pka = -\log(k_a)$ ), les enthalpies libres de solvation sont définies pour un état standard de 1 mol/L dans la phase gazeuse et aqueuse, par conséquent, on doit soustraire 1,9 kcal/mol ( $RT \ln(R \sim T)$  à 298,15 K) à partir de ces valeurs pour obtenir l'enthalpie libre de solvation  $\Delta G_{solv}^*(H^+)$ . A ce titre, l'utilisation abusive de ces valeurs a contribué une erreur systématique de 1,9 kcal/mol dans certaines des valeurs rapportées dans la littérature [46]. Bien que le cycle B [53] à sa juste part des limitations, il ne propose plusieurs avantages sur le cycle A. En particulier, l'utilisation de l'eau comme co-réactif est parfois nécessaire pour une précision produisant en solution. Un examen plus approfondi et la comparaison avec les données expérimentales suggèrent que la base conjuguée de l'acide borique,  $B(OH)_2O^-$  n'exister en solution. Au contraire, il existe en tant que  $B(OH)_4^-$  Correspondant à la réaction suivante:



## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

En utilisant ce schéma de réaction, une grande amélioration dans la valeur calculée pKa a été obtenue lorsque l'écart était réduit à environ 3 unités. Dans cette optique, le cycle B peut encore être généralisé de telle sorte qu'à la fois le proton et la base ionique conjuguée sont solvatés par l'eau comme indiqué dans le cycle C (Schéma 7) [43].

### IV.2.Méthode d'échange de protons:

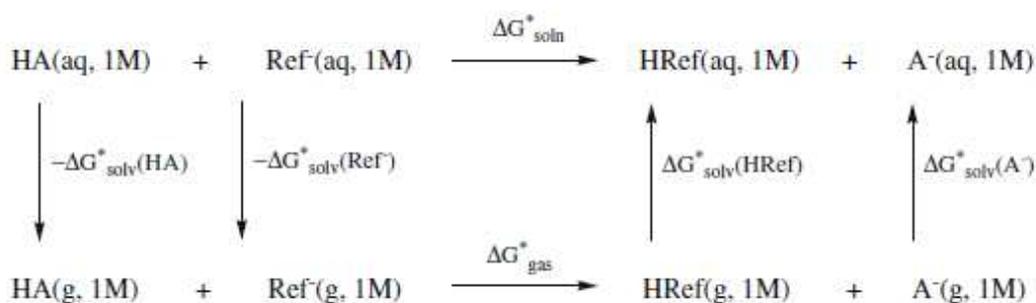
La méthode d'échange de protons Compte tenu des problèmes ci-dessus, le procédé d'échange de protons montré dans le schéma 8 (également connu comme la méthode isodesmique ou calcul relative de pKa) est plus fiable parce que le nombre d'espèces chargées est conservée sur les deux côtés de l'équation permettant ainsi l'annulation de quelques-unes des erreurs survenues dans calcul de solvant. De plus, cette approche permet également d'annuler l'erreur dans la réaction d'enthalpie libre en phase gazeuse, en particulier lorsque les niveaux inférieurs de la théorie (par exemple HF ou DFT méthodes) sont employés. Le pKa est obtenue

$$pK_a = \frac{\Delta G_{soln}^*}{RT \ln(10)} + pK_a(HRef) \quad (II.16)$$

Où la valeur expérimentale de l'acide de référence, HRef, est utilisé. Cette approche ne nécessite pas une valeur expérimentale de  $\Delta G_{solv}^*(H^+)$ , est un source systématique d'erreur. Cette approche donne des valeurs de pKa beaucoup plus précises de divers acides de carbone, les acétamides, des cétones, des amines et des petits peptides qui sont à 1 unité d'expérimentation (7 unités dans la direct méthode) [44]. En particulier, cette approche fournit une utile de comparaison avec la méthode directe et de plus en plus, les Deux approches sont utilisées ensemble dans le calcul de pKa de divers acides [45] dans les solvants aqueux et organiques.

Malheureusement, le succès de cette approche peut dépendre lourdement sur le choix de l'acide de référence, avec des résultats optimaux si HRef est structurellement similaire à HA, Dans une certaine mesure, cela dépend le modèle du solvant utilisé pour évaluer les énergies de solvation. Bien entendu, la précision de la valeur calculée dépend également de la précision de la pKa expérimentale HRef. En conséquence, étant donné que précise valeurs de pKa expérimentales d'une structure similaire référence peut ne pas être toujours disponible, ce qui peut limiter le système d'échange de protons comme une méthode universel de calcul de pKa [43].

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul



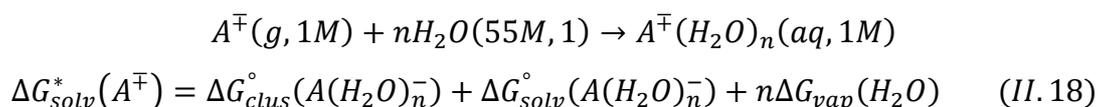
**Schéma 8:** calcul  $pK_a$  via le système d'échange de protons. HRef est l'acide de référence

### IIIV.3.Approches de cluster continuum Hybrides:

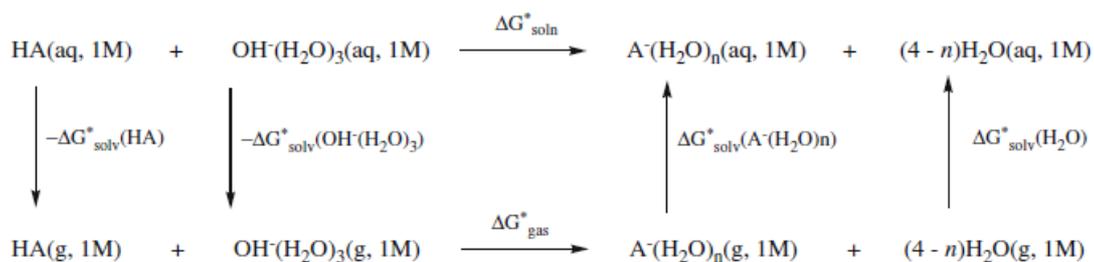
Les méthodes de référence indépendantes, qui peuvent fournir modérément des valeurs précises de  $pK_a$  sont hautement souhaitables. Un certain succès dans ce sens a été réalisé par l'inclusion de molécules de solvant explicite dans l'acide processus de dissociation. Il existe plusieurs variantes à cette approche, y compris le modèle de cluster continuum [44,54] (schéma 9) et l'approche de solvant implicite-explicite (schéma 10) [55]. Pliego et Riveros ont utilisé le schéma 9 en combinaison avec le modèle de solvant IPCM pour obtenir des valeurs de  $pK_a$  qui sont exactes à 2 unités pour un petit ensemble des acides [56]. Le  $pK_a$  est obtenue par l'équation 32:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{\text{soln}}^*}{RT \ln(10)} + 14 + (4 - n) \log [H_2O] \quad (\text{II.17})$$

Le schéma 9 est quelque peu semblable à un système d'échange de protons en utilisant l'eau comme référence. Cependant, il est à proprement parler pas d'une réaction d'échange de protons parce que le nombre de moles d'espèces chimiques ne sont pas toujours conservés des deux côtés de l'équation. Le nombre de molécules d'eau ( $N$ ) inclure dans une grappe d'ions, est déterminée en utilisant un "Approche cluster de continuum "variationnelle" pour calculs d'énergie libre de solvation, comme indiqué dans le schéma 11. Dans cette approche, la solvation des espèces ioniques  $\Delta \Delta G_{\text{solv}}^*(A^{\ominus})$  correspond à l'énergie libre du processus suivant:



## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul



**Schéma 11** : calcul de pKa avec le modèle de cluster-continuum.

Notez que les états standards pour chaque terme de l'équation 33 ne sont pas les mêmes, où  $\Delta G^{\circ}_{clus}$  est en 1 atm,  $\Delta G_{vap}(\text{H}_2\text{O})$  correspond à 1 atm dans le gaz et 55 mol/L (eau pure) dans solution alors  $\Delta G^*_{solv}(\text{A}^-(\text{H}_2\text{O})_n)$  est 1 mol/L dans les deux (gaz et la solution). L'énergie libre de vaporisation est en relation avec l'énergie libre de solvation de l'eau,  $\Delta G^*_{solv}(\text{H}_2\text{O})$

$$\Delta G_{vap}(\text{H}_2\text{O}) = -\Delta G^*_{solv}(\text{H}_2\text{O}) - RT \ln[R \sim T] - RT \ln(55,5) \quad (II.19)$$

Où R et R~ sont la constante des gaz en J/mole K et L atm / mol K, respectivement. La taille de cluster est alors déterminé sur la base d'un "principe variationnel" qui vise à maximiser la stabilité de l'ion dans la solution, à savoir que n minimise  $\Delta G^*_{solv}$  [57]. Une fois la taille de cluster est déterminée, le composant de solvation, l'énergie de solvation de chaque espèce dans le schéma 9 est calculée selon le modèle continuum de solvant IPCM. Dans un certain sens, le schéma 9 œuvres en diminuant la contribution de continuum diélectrique à la variation de  $\Delta \Delta G^*_{solv}$  à la  $\Delta G^*_{soln}$  par l'introduction explicite d'interactions de courte portée soluté-solvant dans la première solvation coquille autour des ions. De cette manière, la précision de la valeur calculée pKa devrait être moins sensible aux erreurs encourus par le modèle de continuum diélectrique. Dans l'étude de Pliego et Riveros ont montré que une contribution  $\Delta \Delta G^*_{solv}$  dans un modèle cluster continu ne dépasse pas 10 kcal/mol, tandis que modèles continus diélectriques purs contribuent autant que 30-45 kcal/mol [58].

Kelly, Cramer et Truhlar ont développé une approche implicite-explicite (schéma 10), qui, lorsqu'il est utilisé en conjonction avec le modèle SM6, offre significative amélioration par rapport à la méthode directe [59]. Le pKa est obtenu à partir de la  $\Delta G^*_{soln}$  de la même manière que la directe méthode (le cycle B) dans l'équation 10, sauf que dans ce cas, la molécule d'eau forme un complexe avec la base conjugué anionique de l'acide. La correction de l'état standard a également été omise dans le rapport initial [44,60]. Dans un esprit similaire à l'approche cluster continuum, la solvation explicite de la base conjuguée anionique devrait compenser certaines des lacunes inhérentes au modèles continuum. Le cycle thermodynamique permet également de courte portée des interactions de type

## Chapitre II : Théories et méthodes de calcul

---

solvant-soluté à calculer avec précision la phase gazeuse. En particulier lorsque l'erreur dans la valeur calculée directement est grande, et dans certains cas (comme l'anion bicarbonate) l'addition d'une molécule d'eau ne suffit pas toujours [61].

## Détails des calculs

---

Tous les calculs ont été réalisés en utilisant le programme Gaussian09 [62]. Les structures moléculaires et ioniques des acides auxquels on s'intéresse ont été construites à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView[63].

Dans un premier temps, les géométries des acides (AH) ainsi que celles des bases conjuguées (A<sup>-</sup>) ont été optimisées, en phase gaz, aux niveaux B3LYP/6-31++G (d,p), M06-2X/6-31+G(d,p) et avec la méthode composite CBS-QB3. Par la suite des optimisations de géométries ont été effectuées en solution. Pour ces derniers, les calculs ont été menés seulement avec les niveaux de calcul B3LYP/6-31++G (d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p). Les études de la phase condensée correspondent au diméthylsulfoxyde (DMSO), ils ont été menés en utilisant les modèles de continuum SMD et CPCM.

Des calculs de fréquence ont été également effectués, afin de déterminer les grandeurs thermochimiques des systèmes, en particulier l'enthalpie libre et l'enthalpie. Ces calculs ont servi aussi pour l'identification des minimums obtenus.

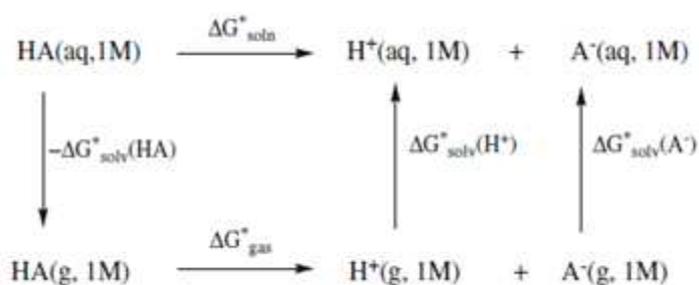
Deux types de calculs ont été réalisés avec le modèle CPCM. Les premiers ne prennent en considération que les contributions électrostatiques de l'enthalpie libre de solvation alors que les seconds tiennent compte des contributions électrostatiques et non électrostatique de l'enthalpie libre de solvation. L'objectif de ces calculs est de voir l'impacte de l'élimination des contributions non-électrostatiques sur l'évaluation des constantes d'acidité.

D'un point de vue thermodynamique, le calcul des pKa a été réalisé en utilisant trois méthodes différentes ; la méthode dite directe ou absolue, la méthode directe simplifiée qui ne tient compte que des calculs en solution, et enfin la méthode d'échange de proton ou de la réaction isodesmique. La description des calculs menés avec ces méthodes est décrite comme suit :

## Détails des calculs

### 1. La méthode directe ou absolue

Dans le diagramme représenté sur le schéma (III.1), la grandeur principale à déterminer est l'enthalpie libre de déprotonation en phase aqueuse, notée  $\Delta G^*_{soln}$ . Des calculs d'optimisation et de calcul de fréquence sont réalisés en phase gaz et en solution pour l'acide et pour la base conjuguée. Ensuite les enthalpies libres de solvation sont calculées pour les deux entités. La valeur correspondante à la solvation du proton n'est pas calculable par la mécanique quantique, du fait que le proton est une entité qui ne possède pas d'électron. Cette dernière valeur a été prise de la littérature et est de l'ordre de -266,4 kcal/mol [64]



**Schéma (III.1) :** Calcul du pKa avec la méthode directe ou absolue.

La valeur du pKa ainsi que les différentes grandeurs mentionnées dans le schéma sont définis comme suit :

$$pK_a = \frac{\Delta G^*_{soln}}{RT \ln(10)} \quad (1)$$

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{gaz} + \Delta \Delta G_{solv} \quad (2)$$

Ou :

$$\Delta G_{gaz} = G_{gaz}(\text{H}^+) + G_{gaz}(\text{A}^-) - G_{gaz}(\text{AH}) \quad (3)$$

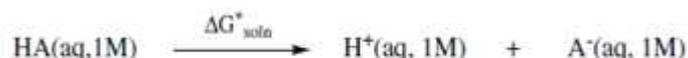
Et

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

## Détails des calculs

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

Cette approche, proposée par Truhlar et ses collaborateurs, consiste à calculer l'enthalpie libre de déprotonation en phase aqueuse  $\Delta G_{soln}^*$  directement sans introduire les calculs de la phase gaz, ils la justifient par le fait que les fréquences de vibrations, et donc les propriétés thermochimiques, ne changent pas considérablement lors du passage d'une phase à l'autre. Le schéma suivant représente le modèle thermodynamique relatif à cette méthode:



**Schéma (III.3) :** Calcul du pKa avec l'approche de Truhlar.

$\Delta G_{soln}^*$  est obtenue par l'équation :

$$\Delta G_{soln}^* = G_{solv}(\text{H}^+) + G_{solv}(\text{A}^-) - G_{solv}(\text{AH}) \quad (6)$$

Alors que le pKa est calculé comme suit :

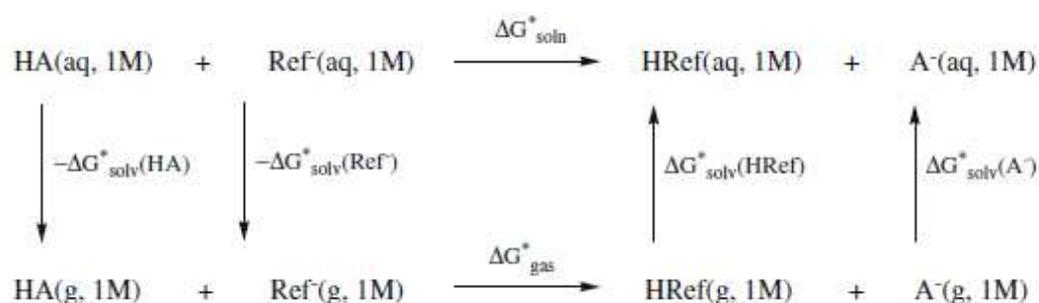
$$pK_a = \frac{\Delta G_{soln}^*}{RT \ln(10)} \quad (7)$$

### 3. La méthode d'échange de proton ou de la réaction isodesmique

Cette méthode est représentée sur le schéma (III.2). L'utilisation de cette approche nécessite la connaissance du pKa d'un acide de référence, noté Href. Des optimisations de géométries et des calculs de fréquences sont ensuite menés pour toutes les entités, en phase gaz et en solution. Le pKa est obtenu par l'équation

$$pK_a = \frac{\Delta G_{soln}^*}{RT \ln(10)} + pK_a(\text{HRef}) \quad (8)$$

Où pKa(Href) représente la valeur expérimentale du pKa de l'acide de référence.



**Schéma (III.2):** Calcul du pKa via la méthode d'échange de protons.

# Résultats et discussions

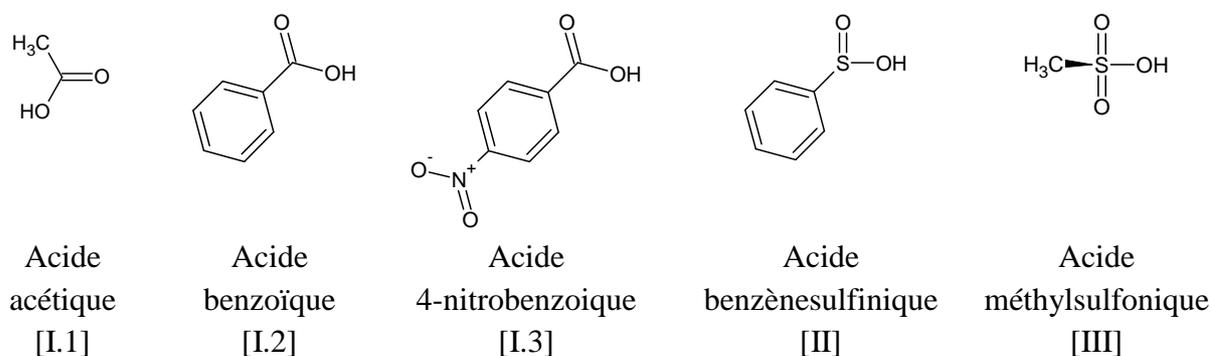
La capacité pour calculer théoriquement la valeur de pKa est précisément importante pour les scientifiques car c'est un exigeant et laborieux processus parce qu'une erreur de 1,36 kcal/mol dans le changement de l'énergie libre de la réaction 1 se traduit par une erreur de 1 unité pKa [62]. Il y a plusieurs recherches qui utilisent une variété de méthodes pour calculer cette valeur. Au cours des dernières années, il y a eu de nouveaux développements, mais de nombreuses divergences existent encore.

Le but de ce travail est de comparer quelques méthodes et quelques modèles importantes pour meilleur calcul de pKa. Nous allons nous concentrer sur trois domaines du développement : cycles thermodynamiques, le niveau de calcul, et le modèle de solvation.

## Chapitre III : Résultats et discussions

A l'origine le but final du travail, réalisé dans le cadre de ce master, été d'évaluer théoriquement les constantes d'acidités d'une série de molécules organiques dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Pour ce faire, deux approches thermodynamiques, deux modèles de solvation et trois méthodes de calcul ont été utilisées, et ce afin de voir la meilleure combinaison donnant l'écart le plus faible par rapport aux données expérimentales. Quelques approximations ont été employées de temps à autre pour tester l'impacte de leurs introductions sur les résultats obtenus.

La série de molécules organiques étudiée comporte trois acides carboxyliques (l'acide acétique noté [I.1], l'acide benzoïque noté [I.2] et l'acide 4-nitrobenzoïque noté [I.3]), un acide sulfinique (acide benzènesulfinique noté [II]) et un acide sulfonique (acide méthylsulfonique noté [III]). Le choix de ces molécules comme échantillon été à la fois lié à leurs structure chimiques différentes et à la disponibilité de leurs constantes d'acidités dans le DMSO.



**Fig.1** Série de molécules étudiée dans le cadre de ce travail.

L'ensemble des résultats obtenus seront présentés dans ce chapitre. Ils seront discutés dans l'ordre suivant, la thermochimie de déprotonation en phase gaz en premier, la thermochimie en solution par la suite et enfin le calcul des constantes d'acidités par les différentes approches.

### 2. Thermochimie de la déprotonation en phase gaz :

#### 2.1. Enthalpie libre de déprotonation

Etant donnée le rôle fort important des enthalpies libres de déprotonation en phase gaz dans l'évaluation théorique des constantes d'acidités, deux méthodes de calcul ont été utilisées pour estimer ces grandeurs, la fonctionnelle hybride B3LYP avec la base 6-31++G (d,p) et la méthode composite CBS-QB3. Les résultats obtenus ainsi que les écarts par rapport aux données expérimentales sont rassemblés dans le tableau 1.

**Tab1.** Enthalpie libre de déprotonation en phase gaz calculée par CBS-QB3 et B3LYP/6-31++G (d,p) et comparée au valeurs expérimentales(kcal/mol).

	$\Delta G^\circ_{\text{gaz}}(\text{B3LYP})$	$\Delta G^\circ_{\text{gaz}}(\text{CBS-QB3})$	$\Delta G^\circ_{\text{gaz}}(\text{exp})$
[I.1]	337,78	339,55	$341,1 \pm 2.0^{\text{a}}$
[I.2]	331,18	331,84	$333,1 \pm 2.0^{\text{b}}$
[I.3]	318,11	320,86	$321,1 \pm 2.0^{\text{c}}$
[II]	324,48	320,62	---
[III]	312,53	310,46	$315,0 \pm 2.0^{\text{d}}$
MAD	2,68	1.90	---
ADmax	3,32	4.54	---

Les valeurs relatives aux acides carboxyliques obtenues par la fonctionnelle B3LYP sont inférieurs a celles obtenues avec la méthode composite CBS-QB3, elles sont également inférieurs à celles obtenues expérimentalement. Les valeurs fournies par la fonctionnelle B3LYP et correspondantes aux acides benzènesulfonique et méthylsulfonique sont supérieurs à celles calculées par la méthode CBS-QB3. La déviation moyenne absolue MAD calculée pour les résultats relatifs à la méthode CBS-QB3 est de l'ordre de 1.90 kcal/mol, elle inférieur à celle relative aux données de la méthode B3LYP, qui est de l'ordre de 2.68 kcal/mol. Or, la déviation absolue maximale ADmax obtenues pour les résultats obtenus avec la méthode CBS-QB3 est supérieure à celle relative à la méthode B3LYP, elles sont de l'ordre de 4.54 et 3.32 kcal/mol respectivement.

### 2.2. Enthalpie de déprotonation

L'enthalpie de la réaction de déprotonation en phase gaz peut nous renseigner sur l'aspect énergétique accompagnant le processus d'arrachement du proton. Les données relatives à cette grandeur thermodynamique sont rassemblées dans le tableau 2.

**Tab2.** Enthalpie de déprotonation en phase gaz calculée par CBS-QB3 et B3LYP/6-31++G (d,p) et comparée aux valeurs expérimentales (kcal/mol).

	$\Delta H^\circ_{\text{gaz}}(\text{B3LYP})$	$\Delta H^\circ_{\text{gaz}}(\text{CBS-QB3})$	$\Delta H^\circ_{\text{gaz}}(\text{exp})$
[I.1]	342,60	347,37	$348,2 \pm 1.4^e$
[I.2]	335,90	339,42	$340,2 \pm 2.2^b$
[I.3]	322,93	328,43	$328,1 \pm 2.2^c$
[II]	329,09	328,56	---
[III]	316,09	317,27	$320,9 \pm 2.2^d$
<b>MAD</b>	4,97	1,39	---
<b>ADmax</b>	5,60	3,63	---

D'après les données du tableau 2, on constate que les valeurs obtenues avec la fonctionnelle B3LYP sont généralement inférieures à celles obtenues avec la méthode CBS-QB3, à l'exception de la valeur correspondante à l'acide benzènesulfonique. D'autre part, En comparant les données issues des calculs menés avec les deux méthodes on remarque que la méthode CBS-QB3 fournit les meilleurs résultats. La déviation moyenne absolue MAD obtenue pour les résultats relatifs à la méthode CBS-QB3 est inférieure à celle liée aux données obtenues avec la méthode B3LYP. La MAD calculée est de l'ordre de 1.60 kcal/mol pour la première, elle est de l'ordre de 4.97 pour la dernière.

### 3. Thermochimie en phase condensée :

#### 3.1. Enthalpie libre de solvation

Les enthalpies libres de solvation des acides étudiés ainsi que celles relatives à leurs bases conjuguées sont calculées en soustrayant les enthalpies libres de la phase gaz, calculées avec la méthode CBS-QB3, de celles obtenues pour les entités solvatées, qui sont calculées par les fonctionnelles B3LYP et M06-2X et les bases 6-31++G (d,p) et 6-31+G (d,p) respectivement. L'effet de solvant a été introduit implicitement via les deux modèles de continuum, SMD et CPCM. Les calculs menés avec le modèle CPCM ont été réalisés en introduisant et en négligeant les contributions non électrostatiques de l'enthalpie libre de solvation.

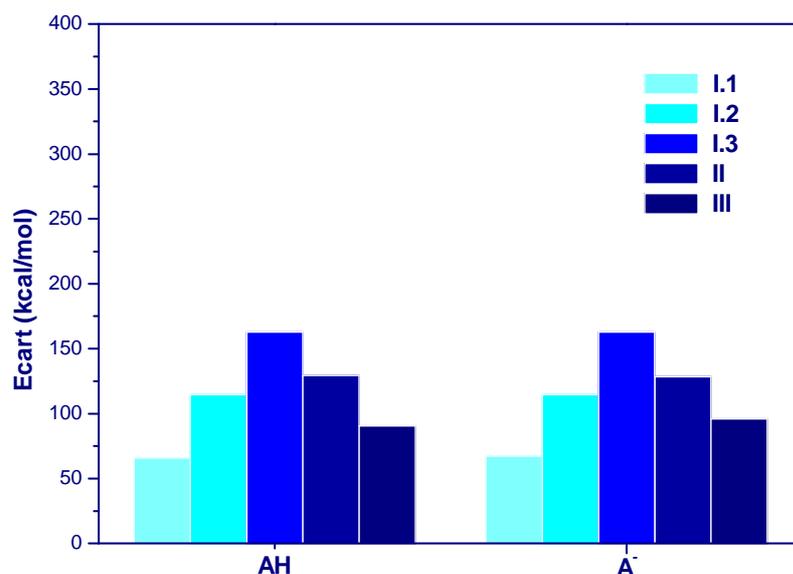
### 3.1.1. Estimation faite avec le modèle SMD :

L'évaluation des enthalpies libres de solvation avec le modèle SMD a conduit aux valeurs rassemblées dans le tableau 3. L'examen de ces données montre que toutes les valeurs sont larges et négatives. Les enthalpies libres de solvation correspondantes aux bases conjuguées sont plus négatives que celles des molécules neutres, ce qui peut être expliqué essentiellement par l'effet de la charge portée par les anions sur la contribution électrostatique. D'autre part, la fonctionnelle M06-2X fournit des valeurs nettement plus faibles en valeur absolue par rapport à celles issues des calculs menés avec la fonctionnelle B3LYP. Cette différence entre les deux fonctionnelles peut être expliquée par leurs paramétrisations différentes.

**Tab3.** Enthalpie libre de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée aux niveaux CBS-QB3|SMD-B3LYP/6-31++G (d,p) et CBS-QB3|SMD-M06-2X/6-31+G(d,p).

	$\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{HA})$			$\Delta G^*_{\text{solv}}(\text{A}^-)$		
	SMD-B3LYP	SMD-M062X	Ecart	SMD-B3LYP	SMD-M062X	Ecart
I.1	-181,37	-115,59	65,78	-235,08	-167,93	67,15
I.2	-374,26	-259,63	114,63	-506,70	-392,09	114,61
I.3	-509,15	-346,51	162,64	-551,14	-388,14	163
II	-597,86	-468,55	129,31	-638,67	-510,36	128,31
III	-428,23	-337,80	90,43	-477,96	-382,10	95,86

La figure 2 montre l'évolution générale des écarts calculés entre les enthalpies libres de solvation issues des calculs menés avec les deux fonctionnelles. D'après cette figure on constate que l'allure générale des écarts est la même pour les molécules d'acide ainsi que leurs bases conjuguées. L'ordre de grandeur des écarts semble avoir une dépendance directe avec la taille du système étudié. Cependant, la charge du système n'a qu'un faible effet.



**Fig.2.** Représentation des écarts entre les enthalpies libres de solvation évaluées par le modèle SMD et les niveaux de calculs B3LYP/6-31++G (d,p) et SMD-M06-2X/6-31+G(d,p).

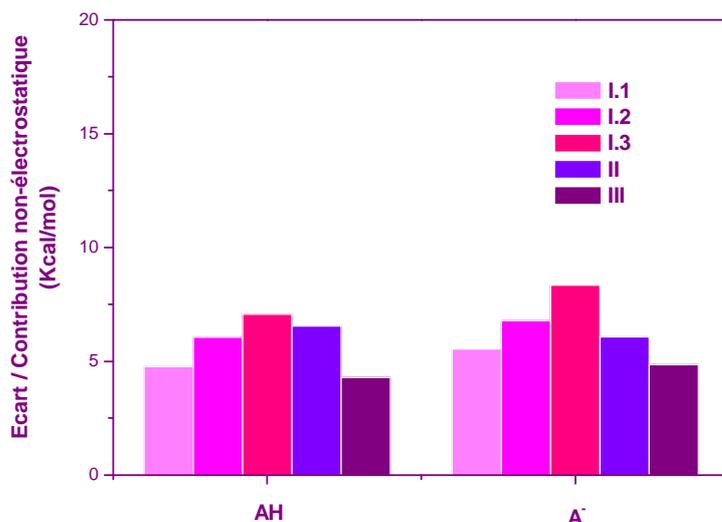
### 3.1.2. Estimation faite avec le modèle CPCM :

L'estimation des enthalpies libres de solvation avec le modèle CPCM, en incluant et en ignorant les contributions non-électrostatiques, a conduit aux résultats rassemblés dans le tableau 4. Les valeurs obtenues avec ce modèle sont négatives et larges, de plus elles sont très proches de celles calculées avec le modèle SMD et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G (d,p).

**Tab4.** Enthalpie libre de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée aux niveaux CBS-QB3|CPCM-B3LYP/6-31++G (d,p).

	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{HA})$			$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{A}^-)$		
	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{ele})$	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{ele+nel})$	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{nel})$	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{ele})$	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{ele+nel})$	$\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{nel})$
I.1	-180,34	-175,58	4,76	-241,49	-235,96	5,53
I.2	-371,70	-365,64	6,06	-510,55	-503,77	6,78
I.3	-507,50	-500,44	7,06	-556,80	-548,46	8,34
II	-595,22	-588,68	6,54	-642,68	-636,61	6,07
III	-431,39	-427,10	4,29	-482,72	-477,87	4,85

Les contributions non-électrostatiques des enthalpies libres de solvation pour les acides et les bases conjuguées sont représentées dans la figure 3. D'une manière générale cette contribution n'est fonction que de la taille du système, ce qui est peut être dû au terme de la cavitation; un système volumineux nécessite plus de travail pour créer la cavité dans le liquide et inversement. D'autre part on peut remarquer que la contribution no-électrostatique ne diffère que légèrement entre les molécules d'acide et leurs bases conjuguées, cette faible différence peut être attribuée à l'effet de l'arrachement du proton.



**Fig.3.** Représentation des contributions non-électrostatiques des enthalpies libres de solvation évaluées par le modèle CPCM et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G (d,p).

### 3.2. Enthalpie libre de la réaction de déprotonation en solution

Afin de voir l'effet de l'approche utilisée pour calculer l'enthalpie libre de solvation sur l'enthalpie libre de déprotonation en solution, toutes les valeurs calculées ont été rassemblées dans le tableau 5. Concernant les résultats issus des calculs menés avec le modèle SMD, on constate que bien que les enthalpies libres de solvation calculées par les deux fonctionnelles sont largement différentes, elles conduisent à des enthalpies libres de déprotonation très proches, ce qui peut être expliqué par l'élimination des écarts dus aux paramétrisations différentes des deux fonctionnelles. A propos des résultats obtenus avec le modèle CPCM on peut remarquer que l'introduction des contributions non-électrostatique n'a qu'une très faible influence sur les enthalpies libre de déprotonation. Dans le pire des cas l'écart évalué entre les enthalpies libres de déprotonation incluant et ignorant les contributions non-électrostatiques n'excède pas 1.28 kcal/mol.

**Tab5.** Enthalpie libre de déprotonation dans le DMSO (kcal/mol), calculée par les modèles SMD et CPCM.

	SMD			CPCM		
	M06-2X/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31++G (d,p)	Ecart	$\Delta G^*$ (ele)	$\Delta G^*$ (ele+nel)	Ecart
I.1	20,81	19,45	01,36	12,01	12,78	00,77
I.2	15,23	16,13	00,90	08,85	09,57	00,72
I.3	12,84	12,47	00,37	05,16	06,44	01,28
II	12,41	13,41	01,00	06,76	06,29	00,47
III	-00,58	-05,66	05,08	-07,60	-07,04	00,56

## Chapitre III : Résultats et discussions

Si les résultats obtenus pour chaque modèle sont similaires, la comparaison des valeurs correspondantes aux deux modèles est nettement différente. Ceci peut être expliqué par la nature différente des deux modèles de continuum, cette différence peut aussi être due à la nature de la cavité pris pour le model CPCM (cavité de type Van Der Wals avec un facteur de mis à échelle de l'ordre de 1.1).

### 3.3. Enthalpie de solvation

Les enthalpies de solvations nous informent sur l'aspect énergétique du processus de solvation. Ces grandeurs ont été calculées par les modèles SMD et CPCM. Elles serviront ensuite pour le calcul de l'enthalpie de la réaction de déprotonation dans le DMSO.

#### 3.3.1. Estimation faite avec le modèle SMD

Les enthalpies de solvation des acides étudiés ainsi que celles correspondantes à leurs bases conjuguées sont rassemblées dans le tableau 6. D'après ces données on constate dans un premier temps que les valeurs calculées avec les fonctionnelles M06-2X et B3LYP sont largement différentes, ceci est dû à leurs nature et leurs paramétrisations différentes. D'autre part on peut voir que pour les deux fonctionnelles les valeurs calculées pour les bases conjuguées sont nettement plus négatives que celles des acides à l'état neutre, ceci est expliqué par l'effet de l'interaction électrostatique plus importante pour les espèces chargées.

**Tab6.** Enthalpie de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée avec le modèle SMD aux niveaux CBS-QB3|SMD-B3LYP/6-31++G (d,p) et CBS-QB3|SMD-M06-2X/6-31+G(d,p).

	$\Delta H_{\text{solv}}^*(\text{HA})$			$\Delta H_{\text{solv}}^*(\text{A}^-)$		
	SMD-B3LYP	SMD-M062X	Ecart	SMD-B3LYP	SMD-M062X	Ecart
I.1	-181,37	-115,82	65,55	-235,46	-168,77	66,69
I.2	-374,20	-259,92	114,28	-422,99	-309,08	113,91
I.3	-510,36	-347,39	162,97	-552,14	-388,79	163,35
II	-597,86	-468,32	129,54	-639,62	-510,84	128,78
III	-427,75	-338,41	89,34	-478,04	-382,36	95,68

Une observation surprenante concerne l'évolution des écarts entre les deux fonctionnelles. On peut constater que cet écart n'est fonction que de la taille de l'entité étudiée. De plus l'écart est presque le même entre les valeurs correspondantes à la molécule neutre et sa base conjuguée.

### 3.3.2. Estimation faite avec le modèle CPCM

L'évaluation des enthalpies de solvation par le modèle CPCM a conduit aux résultats rassemblés dans le tableau 7. Ces données sont très satisfaisantes car elles présentent une certaine harmonie et une certaine logique, à titre d'exemple, toutes les contributions électrostatiques sont négatives et elles sont dominantes, de plus elles sont plus importantes pour les bases conjuguées en comparaison avec les molécules d'acide.

**Tab7.** Enthalpie de solvation dans le DMSO (kcal/mol), calculée avec le modèle CPCM au niveau CBS-QB3|CPCM-B3LYP/6-31++G (d,p) avec et sans introduit des contributions non-électrostatiques.

	$\Delta H_{\text{solv}}^*(\text{HA})$			$\Delta H_{\text{solv}}^*(\text{A}^-)$		
	ele+nele	ele	nele	ele+nele	ele	nele
I.1	-175,62	-180,10	4,48	-236,97	-241,69	4,72
I.2	-365,17	-371,62	6,45	-420,58	-426,95	6,37
I.3	-500,26	-507,44	7,18	-548,71	-555,76	7,05
II	-588,94	-595,24	6,30	-637,35	-643,07	5,72
III	-426,79	-431,07	4,28	-478,09	-482,74	4,65

D'autre part, toutes les contributions non-électrostatiques sont positives et elles sont très faibles devant les contributions électrostatiques. On peut également remarquer que les contributions non-électrostatiques calculées pour une molécule d'acide est presque similaire à celle de sa base conjuguée.

### 3.4. Enthalpie de la réaction de déprotonation en solution

L'enthalpie de la réaction de déprotonation nous renseigne sur l'aspect énergétique du processus de déprotonation, cette grandeur a été évaluée avec les modèles SMD et CPCM, en exploitant les enthalpies de solvation des réactifs et des produits de la réaction ainsi que l'enthalpie de déprotonation en phase gaz. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 8.

**Tab8.** Enthalpie de la réaction de déprotonation dans le DMSO (kcal/mol), calculée par les modèles SMD et CPCM.

	$\Delta H_{\text{sol}}^*$			$\Delta H_{\text{sol}}^*$		
	SMD-B3LYP	SMD-M062X	Ecart	CPCM (éle)	CPCM(éle+non-éle)	Ecart
I.1	-321,98	-320,83	1,14	-329,47	-329,23	0,24
I.2	-316,68	-317,039	0,36	-323,21	-323,29	0,07
I.3	-309,66	-309,28	0,38	-316,20	-316,33	0,13
II	-309,64	-310,40	0,76	-315,71	-316,28	0,58
III	-318,18	-311,82	6,35	-319,54	-319,18	0,36

Bien que les valeurs des enthalpies de solvation évaluées avec le modèle SMD et les fonctionnelles B3LYP et M06-2X soient largement différentes, les enthalpies de

## Chapitre III : Résultats et discussions

déprotonation qui en découlent sont très proches. Seul le méthylsulfonique présente un écart relativement grand de l'ordre de 6.35 kcal/mol. Cette écart est peut être dû aux particularités de cette entité ; molécule de petite taille avec un atome de soufre et trois atomes d'oxygène. Concernant les calculs menés avec le modèle CPCM, on peut remarquer que l'inclusion des contributions non-électrostatiques n'a qu'une très faible influence sur l'enthalpie de déprotonation. L'écart dans ce cas ne dépasse pas 0.6 kcal/mol.

### 4. Evaluation théorique des constantes d'acidités

Afin de calculer théoriquement les constantes d'acidité relatives à notre série d'acides, trois approches différentes ont été employées et testées; une approche directe, une approche directe simplifiée qui néglige les calculs de la phase gaz, suivant l'approximation de Truhlar et ses collaborateurs [ref1], et enfin une approche dite d'échange de proton ou de la réaction isodesmique. La prédiction des grandeurs thermodynamiques en solution a été réalisée par les modèles de continuum SMD et CPCM. En utilisant le premier modèle on a testé l'effet du niveau de calcul sur l'estimation des pKa, étant donnée que la majorité des travaux théoriques cités dans la littérature recommande la fonctionnelle M06-2X et la base 6-31+G(d,p) pour effectuer des calculs avec le modèle SMD, on a utilisé la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31++G(d,p) afin de connaître la nature et la qualité des résultats obtenus. Comme les contributions non-électrostatiques du modèle SMD sont indivisibles dans la version 09 du Gaussian, le modèle CPCM a été utilisé pour tester l'effet de ces contributions sur la prédiction des constantes d'acidité.

#### 4.1. Méthode directe

##### 4.1.1. Calculs réalisés avec le modèle SMD

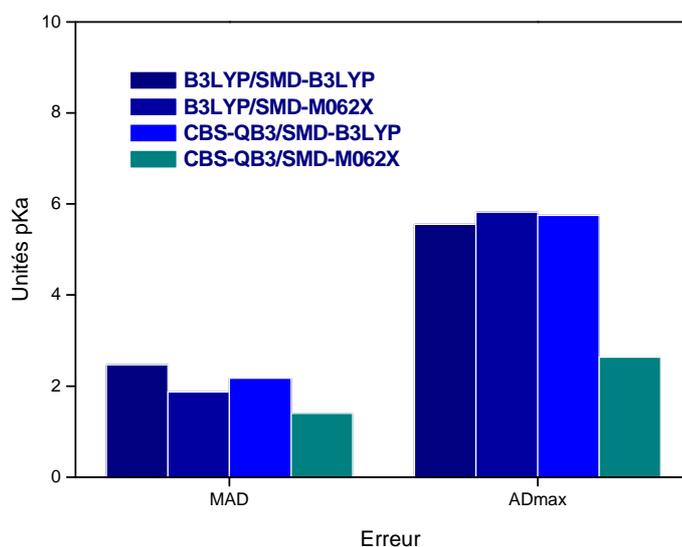
Le tableau 9 rassemble les constantes d'acidité calculées par l'approche directe, en utilisant le modèle SMD et les fonctionnelles B3LYP et M06-2X pour effectuer les calculs en solution. Les calculs de la phase gaz ont été réalisés par la fonctionnelle B3LYP et la méthode composite CBS-QB3.

**Tab9.** Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche directe avec le modèle SMD et comparées aux valeurs expérimentales.

	B3LYP (gaz)		CBS-QB3 (gaz)		Exp (pKas)
	B3LYP (sol)	M06-2X (sol)	B3LYP (sol)	M06-2X (sol)	
<b>I.1</b>	12,95	13,95	14,24	15,24	12,6
<b>I.2</b>	11,33	11,30	11,81	11,16	11,1
<b>I.3</b>	07,12	07,39	09,14	09,40	09,1
<b>II</b>	12,65	12,92	09,82	09,09	07,1
<b>III</b>	-02,63	01,33	-04,15	-00,42	01,6
<b>MAD</b>	2,47	1,87	2,17	1,40	
<b>ADmax</b>	5,55	5,82	5,75	2,64	

### Chapitre III : Résultats et discussions

En regardant de près les valeurs des pKas calculées, on constate que seules les valeurs relatives à l'acide benzoïque ont été reproduites fidèlement par toutes les combinaisons. Le pKa du méthylsulfonique n'a été calculé correctement que par la combinaison B3LYP/6-31++G(d,p)(gaz)//M06-2X/6-31+G(d,p)(SMD). Concernant le reste des systèmes, aucune combinaison ne fournit des valeurs très particulières.



**Fig.4.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par les différentes combinaisons.

Les données rassemblées dans le tableau 9 et représentées dans la figure 4 indiquent que d'une manière générale la combinaison CBS-QB3(gaz)//M06-2X/6-31+G(d,p)(SMD) conduit au meilleur accord avec les valeurs expérimentales. Cependant cet accord reste fragile, car l'écart absolu maximal ADmax a atteint 2.64 unités pKa. La combinaison B3LYP/6-31++G(d,p)(gaz)//B3LYP/6-31++G(d,p)(SMD) conduit aux résultats les plus éloignés des valeurs expérimentales, le ADmax dans ce cas a atteint 5.5 unités pKa.

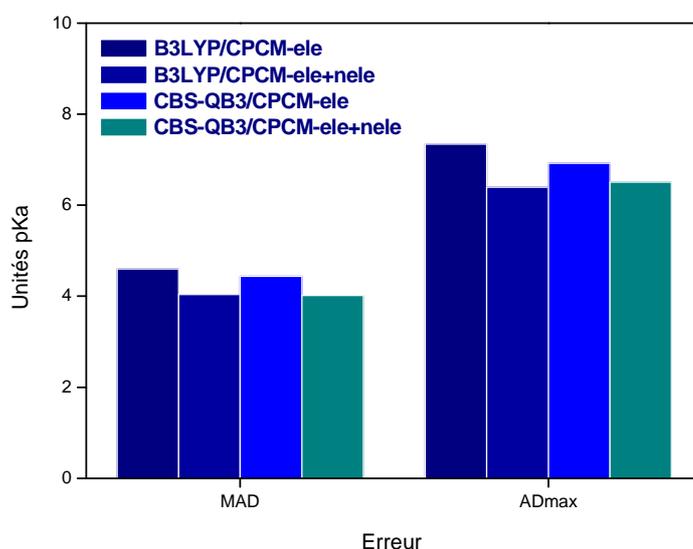
### 4.1.2. Calculs réalisés avec le modèle CPCM

Le calcul des constantes d'acidité en utilisant l'approche directe et le modèle CPCM a conduit aux données amassées dans le tableau 10. Comme les calculs menés avec le modèle SMD, les calculs de la phase gaz ont été réalisés par la fonctionnelle B3LYP et la méthode composite CBS-QB3.

**Tab10.** Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche directe avec le modèle CPCM et comparé aux valeurs expérimentales.

	B3LYP (gaz)		CBS-QB3 (gaz)		Exp (pKas)
	pKa(ele)	pKa(ele+nele)	pKa(ele)	pKa(ele+nele)	
<b>I,1</b>	07,50	08,06	08,80	09,36	12,6
<b>I,2</b>	06,63	07,16	07,11	07,64	11,1
<b>I,3</b>	01,76	02,70	03,78	04,72	09,1
<b>II</b>	07,77	07,43	04,95	04,61	07,1
<b>III</b>	-03,81	-03,40	-05,32	-04,91	01,6
<b>MAD</b>	04,60	04,04	04,44	04,02	
<b>ADmax</b>	07,34	06,40	06,92	06,51	

Les valeurs des constantes d'acidités obtenues avec cette approche sont très éloignées des valeurs expérimentales. L'introduction ou la négligence des contributions non-électrostatiques semble avoir un très faible effet sur les résultats obtenus. Seules les pKas calculées pour l'acide benzènesulfonique avec la combinaison B3LYP/6-31++G(d,p)(gaz)//B3LYP/6-31++G(d,p)(CPCM) semble être en accord avec l'expérience.



**Fig.5.** Représentation des écarts moyens MAD et absolu maximal ADmax calculés par les différentes combinaisons.

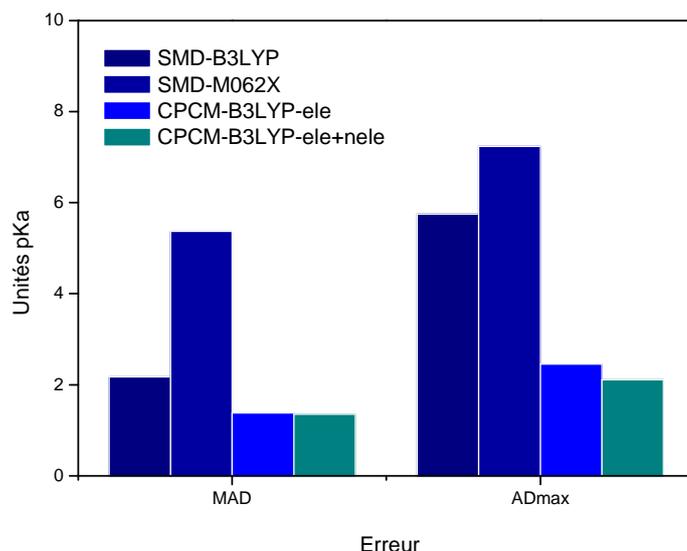
### 4.2. Méthode directe simplifiée (approximation de Truhlar)

L'approche proposée par Truhlar et ces collaborateurs consiste à négliger les calculs en phase gaz et elle se justifie par le fait que les fréquences de vibrations en phase gaz ne sont que légèrement différentes de celles de la phase liquide. L'utilisation de cette approche pour l'estimation des pKas a conduit aux données rassemblées dans le tableau 11.

**Tab11.** Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche directe simplifiée avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs expérimentales.

	SMD		CPCM		Exp (pKas)
	B3LYP (sol)	M06-2X (sol)	B3LYP(ele)	B3LYP(ele+nele)	
<b>I,1</b>	14,24	19,84	13,39	13,95	12,6
<b>I,2</b>	11,81	16,39	11,71	12,24	11,1
<b>I,3</b>	09,14	14,00	08,38	09,32	09,1
<b>II</b>	09,82	13,69	09,55	09,21	07,1
<b>III</b>	-04,15	04,42	-00,72	-00,31	01,6
<b>MAD</b>	2,17	5,37	1,38	1,35	
<b>ADmax</b>	5,75	7,24	2,45	2,11	

Avec cette approche le modèle CPCM semble plus performant que le modèle SMD. Comme le montre la figure 5, les écarts moyens MAD correspondant au modèle CPCM n'excèdent pas 1.38 unités pKa, quand au ADmax ils ne dépassent pas 2.45 unité pKa. Ce résultat est très intéressant car il est précis par rapport à une approche directe dont le MAD est généralement estimé à 3.5 unités pKa.



**Fig.5.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par la méthode directe simplifiée.

## Chapitre III : Résultats et discussions

Les MAD calculés pour le modèle SMD atteignent 5.37 unité pKa et les ADmax dépassent les 7 unités pKa. Ceci nous mène à dire que ce modèle est totalement inapproprié pour être utilisé avec cette approche, du moins pour la série de molécule qu'on est entrain d'étudier.

### 4.3. Méthode d'échange de proton ou de réaction isodesmique

Dans la présente partie, les résultats obtenus avec la troisième et dernière approche seront présentés et discutés. Contrairement aux approches précédentes, l'emploi de cette approche nécessite de connaître les valeurs des constantes d'acidité des acides de référence. Ces dernières doivent être similaires aux acides dont les pKas sont inconnus. Vu la particularité des acides auxquels on s'intéresse et l'indisponibilité des données relative à l'acidité dans le DMSO, on s'est contenté à utiliser les seules données en notre possession. Pour choisir la molécule de l'acide de référence l'une des deux critères a été utilisée à la fois ; la taille de la molécule et le type de la fonction acide. Deux séries de calculs ont été réalisées pour les deux types d'acide de référence dont le tableau 12 résume les différentes combinaisons prises.

**Tab12.** Combinaisons prises afin de réaliser les calculs avec la troisième approche.

	I.1	I.2	I.3	II	III
I.1		C.1			C.2
I.2	C.1			C.2	
I.3		C.1		C.2	
II		C.2			C.1
III	C.2			C.1	

Dans le tableau 12, les symboles C.1 et C.2 indiquent le premier et le second choix de l'acide de référence respectivement. Le choix des molécules de C.1 est lié à la similitude de la fonction acide (C-O-H ou S-O-H) alors que C.2 est lié à la taille de la molécule de l'acide de référence.

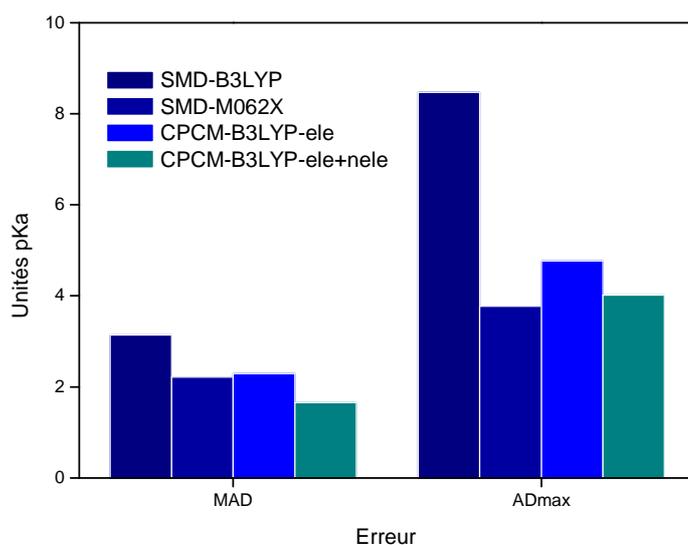
### 4.3.1. Calculs utilisant des acides de références ayant des fonctions acides similaires (C.1)

L'emploi de l'approche d'échange de proton suivant la combinaison C.1 à conduit aux résultats du tableau 13. Les écarts moyens et absolus sont portés dans la figure 6. D'après ces données on constate que le modèle CPCM lorsqu'il prend en considération la contribution électrostatique et non-électrostatique conduit aux meilleurs résultats, l'écart moyen MAD dans ce cas ne dépasse pas 1.65 unité pKa, alors que l'écart absolu ADmax est de l'ordre de 4 unités pKa.

**Tab13.** Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche d'échange de proton C.1, avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs expérimentales.

	SMD		CPCM		Exp (pKas)
	B3LYP (sol)	M06-2X (sol)	B3LYP(ele)	B3LYP(ele+nele)	
<b>I.1</b>	13,53	14,55	12,78	12,82	12,6
<b>I.2</b>	10,17	09,15	10,92	10,88	11,1
<b>I.3</b>	06,42	07,41	05,93	07,21	09,1
<b>II</b>	09,78	08,79	10,27	08,99	07,1
<b>III</b>	-06,87	-02,17	-03,17	-02,42	01,6
<b>MAD</b>	3,14	2,21	2,29	1,65	
<b>ADmax</b>	8,47	3,77	4,77	4,02	

Le modèle SMD a également fourni des estimations plus au moins acceptables, lorsqu'il est combiné à la fonctionnelle M06-2X, dans ce cas le MAD est de l'ordre de 2.21 unité pKa, l'écart ADmax est de 3.77 unité pKa. Ces derniers résultats sont similaires à ceux obtenus avec le modèle CPCM et l'approximation électrostatique. L'écart le plus important est observé pour les résultats issus des calculs menés avec le modèle SMD et la fonctionnelle B3LYP, où le MAD et L'ADmax sont de l'ordre de 3.14 et 8.47 unités pKa respectivement.



**Fig.6.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par l'approche d'échange de proton C.1.

L'observation minutieuse des résultats obtenus, suivant cette approche, nous a montrée que les plus mauvaises valeurs des pKas sont obtenus pour l'acide méthylsulfonique, tous les ADmax calculés correspondent en fait à cet acide. Ceci est peut être dû à sa nature particulière, car il représente une molécule relativement possédant trois atomes d'oxygène.

### 4.3.2. Calculs utilisant des acides de références ayant des tailles similaires (C.2)

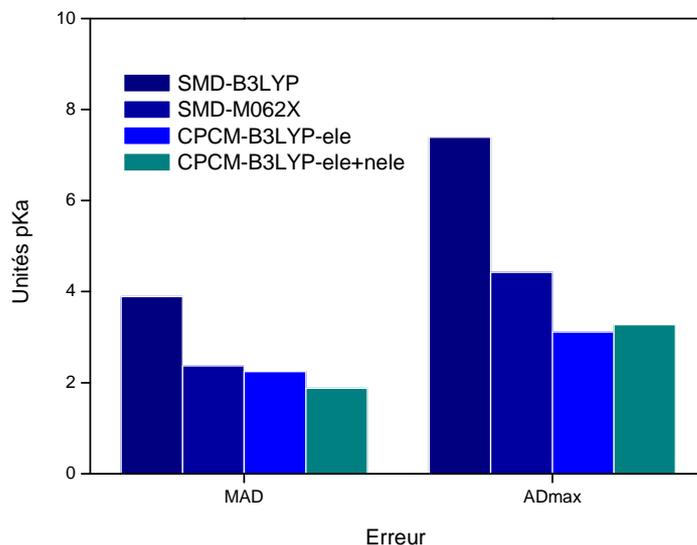
Le tableau 14 regroupe les valeurs des constantes d'acidité calculées avec l'approche d'échange de proton et la combinaison C.2 basée sur la similitude de taille pour l'acide de référence.

**Tab14.** Constantes d'acidité dans le DMSO, calculées par l'approche d'échange de proton C.2, avec les modèles SMD et CPCM et comparé aux valeurs expérimentales.

	SMD		CPCM		Exp (pKas)
	B3LYP (sol)	M06-2X (sol)	B3LYP(ele)	B3LYP(ele+nele)	
<b>I.1</b>	19,99	17,02	15,71	15,87	12,6
<b>I.2</b>	09,10	09,80	09,27	10,13	11,1
<b>I.3</b>	08,42	08,71	07,77	08,18	09,1
<b>II</b>	09,10	08,40	08,93	08,07	07,1
<b>III</b>	-05,79	-02,82	-01,51	-01,67	01,6
<b>MAD</b>	03,89	02,37	02,24	01,88	
<b>ADmax</b>	07,39	04,42	03,11	03,27	

### Chapitre III : Résultats et discussions

D'une manière générale les valeurs obtenues sont légèrement différentes aux valeurs calculées par la combinaison C.1. le modèle CPCM à livré les meilleurs estimations, en particulier lorsque toutes les contributions des enthalpies libres de solvation sont pris en considération.

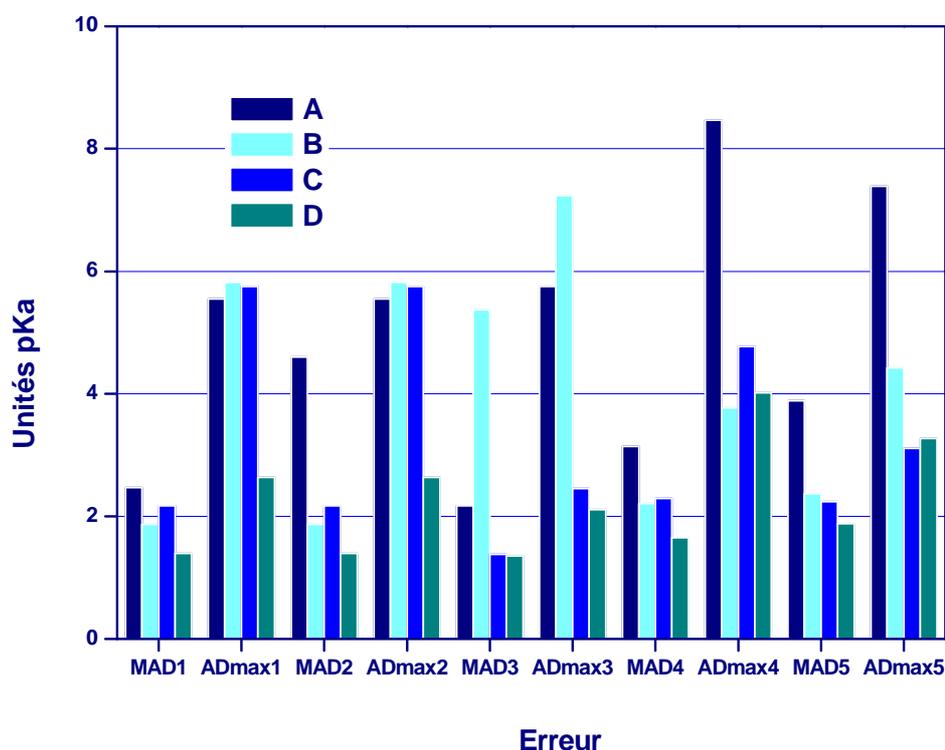


**Fig.7.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par l'approche d'échange de proton C.2.

La figure 7 indique clairement que le modèle SMD nous donne des valeurs éloignées des valeurs expérimentales, avec des MAD atteignant 3.89 unités pKa et des ADmax allant jusqu'à 7.39 unités pKa. Pour cette deuxième combinaison on peut également constater que les plus mauvaises valeurs calculées sont celles correspondant à l'acide méthylsulfonique.

### 4.1. Etude comparative et conclusions

La figure 8 donne une représentation générale de toutes les évaluations faites pour les constantes d'acidité de notre collection d'acide. Les indices  $i$  relatifs aux  $MAD_i$  et  $ADmax_i$  se réfèrent aux combinaisons suivantes : 1 : SMD/approche directe, 2 : CPCM/approche directe, 3 : SMD/CPCM/approche directe simplifiée, 4 : SMD/CPCM/approche d'échange de proton C.1, 5 : SMD/CPCM/approche d'échange de proton C.2. Les couleurs A, B, C et D se réfèrent soit à la méthode de calcul soit à l'approximation utilisée.



**Fig.8.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par toutes les approches et les combinaisons considérées.

D'après ce graphique on peut remarquer que les meilleures estimations des pKas sont obtenues avec la combinaison CPCM/approche directe simplifiée et les deux variantes électrostatiques seule et électrostatique combinée à la non-électrostatique. Les écarts les plus importants observés correspondent aux combinaisons : CPCM/approche directe avec l'approximation électrostatique, SMD/approche directe simplifiée/M06-2X et enfin la combinaison SMD/approche d'échange de proton C.2/B3LYP.

## Conclusion générale

---

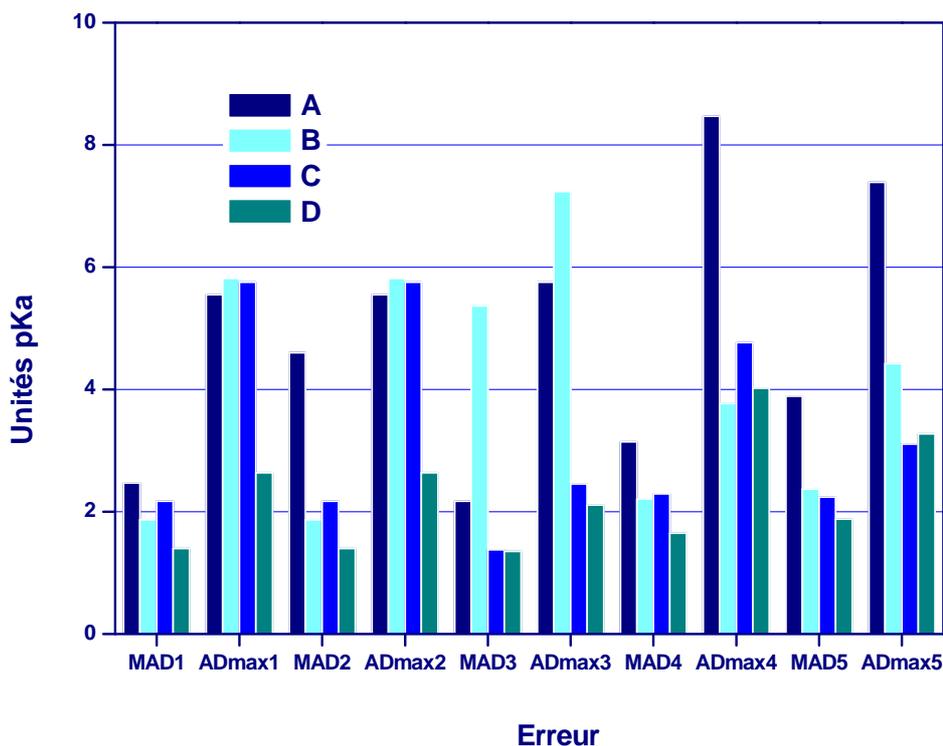
Le travail accompli, dans le cadre de ce projet de fin d'étude, avait pour objectif final l'évaluation théorique des constantes d'acidité d'une série de molécules dans le diméthylsulfoxyde, en utilisant quelques approches théoriques. La série de molécules étudiées est constituée de trois acides carboxyliques (l'acide acétique, l'acide benzoïque et l'acide 4-nitrobenzoïque), un acide sulfinique (acide benzènesulfinique) et un acide sulfonique (acide méthylsulfonique). Le choix de ces acides a été arbitraire et ne se repose sur aucun critère particulier.

Comme la thermochimie de déprotonation en phase gaz est primordiale, dans la majorité des méthodes théoriques proposées pour le calcul des constantes d'acidité, l'enthalpie libre et l'enthalpie ont été évaluées à la fois par la méthode composite CBS-QB3 et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p). Les résultats obtenus indiquent que la méthode CBS-QB3 conduit à des estimations assez précises. La fonctionnelle B3LYP, quand à elle, livre des valeurs moins bonnes mais qui sont généralement acceptables.

En solution, les calculs quantiques ont été réalisés aux niveaux M06-2X/6-31+G(d,p) et B3LYP/6-31++G(d,p) en combinaison avec le modèle de continuum SMD, il a également été conduit avec le modèle CPCM et le niveau de calcul B3LYP/6-31++G(d,p). Les valeurs obtenues avec les deux fonctionnelles pour le premier modèle sont assez éloignées, ceci est dû essentiellement à leurs natures et leurs paramétrisations différentes. Cependant, les deux fonctionnelles conduisent à des grandeurs de solvation assez larges pour les bases conjuguées en comparaison avec les espèces neutres, ce qui s'explique par l'importance des contributions électrostatiques. Cette dernière constatation est également observée pour les résultats obtenus pour le deuxième modèle de continuum. Le modèle CPCM a permis d'évaluer les contributions électrostatiques et non-électrostatiques des grandeurs de solvation. Les valeurs des grandeurs non-électrostatiques diffèrent entre la molécule d'acide et celle de sa base conjuguée.

L'évaluation des constantes d'acidité a été réalisée en utilisant trois approches thermodynamiques différentes, à savoir ; la méthode directe, la méthode directe simplifiée et la méthode d'échange de proton. La figure 8 donne une représentation générale de toutes les évaluations faites pour les constantes d'acidité de notre collection d'acide. Les indices  $i$  relatifs aux  $MAD_i$  et  $AD_{max,i}$  se réfèrent aux combinaisons suivantes : 1 : SMD/approche directe, 2 : CPCM/approche directe, 3 : SMD/CPCM/approche directe simplifiée, 4 : SMD/CPCM/approche d'échange de proton C.1, 5 : SMD/CPCM/approche d'échange de proton C.2. Les couleurs A, B, C et D se réfèrent soit à la méthode de calcul soit à l'approximation utilisée.

## Conclusion générale



**Fig.8.** Représentation des écarts moyens MAD et absolus maximal ADmax calculés par toutes les approches et les combinaisons considérées.

D'après ce graphique on peut remarquer que les meilleures estimations des pKas sont obtenues avec la combinaison CPCM/approche directe simplifiée et les deux variantes électrostatiques seule et électrostatique combinée à la non-électrostatique. Les écarts les plus importants observés correspondent aux combinaisons : CPCM/approche directe avec l'approximation électrostatique, SMD/approche directe simplifiée/M06-2X et enfin la combinaison SMD/approche d'échange de proton C.2/B3LYP.

## Références bibliographiques

---

- [1]: Paul G. Seybold and George C. Shields, Computational estimation of pKa Values, *WIREs ComputMolSci* (2015)
- [2]: Junming Ho, Michelle L. Coote, A universal approach for continuum solvent pKa calculations: are we there yet?, *TheorChemAcc* (2010) 125:3–21
- [3]: Clayden. Greeves. Warren, *Chimie Organique*, 2<sup>ème</sup> édition, traduction d'André Pousse, de boeck
- [4]: Dean's Office and Department of Chemistry & Physics, College of Science & Technology, Armstrong Atlantic State University, Savannah, GA, USA
- [5]: R Ouahès et B Devallez, *Chimie générale*, 4<sup>e</sup> édition revue et corrigée, 2 septembre 1991, p192-197
- [6]: Paul G. Seybold, George C. Shields, *WIREs ComputMolSci*, 10.1002/wcms.1218(2015)
- [7]: W. F. Barley, A.S. Monahan, *J. Chem.*, 55, 489 (1978).
- [8]: I. Koppel, R. Pikver, A. Sugis, E. Sunmaa, E. Lippmaa, *Org. React.*, 18, 3(1981).
- [9]: D. H. Aue, M. T. Bowers, *New York Academic*, 9, 1, 151 (1979).
- [10]: D. K. Bohme, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*. Ed. Saul Patai, Pt. 2, 731 (1982).
- [11]: A. G. Harisson, P-H. Lin, C.W. Trang, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Phys.*, 19, 23 (1976).
- [12]: P. Kebarle, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 28, 445 (1977).
- [13]: F.K. Meyer, M.J. Pellerite, J. I. Brauman, *Helv. Chim. Acta*, 64, 1058 (1981).
- [14]: K. M. Wellman, M. E. Victoriano, P.C. Isolani, J. M. Riveros, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 2242 (1979).
- [15]: M. J. S. Dewar, K.M. Dieter, *J. Amer. Chem. Soc.*, 108, 8075 (1986).

## Références bibliographiques

---

- [16]: Alfons Hadener, Heinz Kaufman: Grundlagen der organischen Chemie. Springer, 2006, (ISBN 978-3-7643-7040-4)
- [17]: J. G. Kirkwood, J-chem. Phys, 2(1934) 351.
- [18]: L. Onsager, J. Am. Chem. Soc, 58 (1936) 1486.
- [19]: B. Mnucci, R. Cammi, continuum solvation models in chemical physics: from theory to application, John Wiley and Sons Ltd, (2007).
- [20]: Rakhim Uteyev, Etude thermodynamique des cycles géochimiques de soufre dans les bassins sédimentaires, Ecole doctorale sciences et ingénierie des ressources, (2011).
- [21]: W. Kohn, et L.J. Sham, « Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects », Phys. Rev., vol. 140, no 4A, (1965), A1133-A1138
- [22]: P. Chaquin (LCT-UPMC) Pratique de la Chimie Théorique
- [23]: A.D. Becke, « A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories », J. Chem. Phys., vol. 98, (1993), p. 1372–1377
- [24]: A.D. Becke, « Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange », J. Chem. Phys., vol. 98, (1993), p. 5648
- [25]: Rodolphe Pollet, Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (Cours 2), Master 2-chimie, Spécialité physico-chimie moléculaire, Université Paris-sud 11 et ENS Cachan.
- [26]: A.J. Cohen, P. Mori-Sánchez and W. Yang. "Challenges for Density Functional Theory". Chemical Reviews. 112 (1), (2012), 289–320.
- [27]: E.G. Hohenstein, S.T. Chill & C.D. Sherrill. "Assessment of the Performance of the M05–2X and M06–2X Exchange-Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules". Journal of Chemical Theory and Computation. 4 (12): (1996–2000).
- [28]: K.E. Riley; M Pitoňák; P. Jurečka; P. Hobza. "Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on

## Références bibliographiques

---

Wave Function and Density Functional Theories". *Chemical Reviews*, (2010). 110 (9):

[29]: L. Ferrighi; Y. Pan; H. Grönbeck; B. Hammer. "Study of Alkylthiolate Self-assembled Monolayers on Au(111) Using a Semilocal meta-GGA Density Functional". *Journal of Physical Chemistry*. (2012), 116 (13): 7374–7379.

[30]: Medvedev, Michael G.; Bushmarinov, Ivan S.; Sun, Jianwei; Perdew, John P.; Lyssenko, Konstantin A. (2017-01-06). "Density functional theory is straying from the path toward the exact functional". *Science*. 355 (6320): 49–52.

[31]: Y. Zhao & D.G. Truhlar. "A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions". *Journal of Chemical Physics*. (2006), 125 (19): 194101.

[32]: Y. Zhao & D.G. Truhlar. "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". *TheorChem Account*. (2006), 120: 215–241.

[33]: Y. Zhao & D.G. Truhlar. "Density Functional for Spectroscopy: No Long-Range Self-Interaction Error, Good Performance for Rydberg and Charge-Transfer States[citation needed], and Better Performance on Average than B3LYP for Ground States[citation needed]". *Journal of Physical Chemistry A*. (2006), 110 (49): 13126–13130.

[34]: Ohlinger, William S.; Philip E. Klunzinger; Bernard J. Deppmeier; Warren J. Hehre (January 2009). "Efficient Calculation of Heats of Formation". *The Journal of Physical Chemistry A*. ACS Publications. 113 (10): 2165–2175. Bibcode (2009),JPCA..113.2165O.

[35]: A. Karton (2016). "A computational chemist's guide to accurate thermochemistry for organic molecules". *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 6 (3): 292.

## Références bibliographiques

---

- [36]: Petersson, G. "Complete Basis Set Models for Chemical Reactivity: from the Helium Atom to Enzyme Kinetics". In Cioslowski, J. *Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data*. 22. Springer Netherlands(2002), pp. 99–130
- [37]: SrinivasanParthiban; Glênisson de Oliveira; Jan M. L. Martin. "Benchmark ab Initio Energy Profiles for the Gas-Phase SN2 Reactions  $Y^- + CH_3X \rightarrow CH_3Y + X^-$  (X,Y = F,Cl,Br). Validation of Hybrid DFT Methods". *J. Phys. Chem. A*. 105 (5): 895–904. Bibcode: (2001)2001JPCA..105..895P.
- [38]: "CBS Methods". Gaussian 09 User's Reference. Gaussian, Inc.
- [39]: Jacopo Tomasi, BenedettaMennucci, and Roberto Cammi. "Quantum Mechanical Continuum Solvation Models." *Chem. Rev.* (2005), 105(8): 2999-3094
- [40]: HendrikZipse. "The Polarizable Continuum Model (PCM)". Retrieved January 25, 2009. Check date values, (09.02.2004)
- [41]: Mark S. Gordon "CLUSTER-BASED APPROACHES TO SOLVATION" Iowa State University, Ames Laboratory.
- [42]: Aleksandr V. Marenich, Christopher J. Cramer\*, and Donald G. Truhlar\*,Department of Chemistry and Supercomputing Institute, University of Minnesota, 207 Pleasant Street SE, Minneapolis, Minnesota 55455-0431
- [43]: C.J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, Second ed., John Wiley and Sons, Chichester, 2004 (Chapters 10 and 11).
- [44]: F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley and Sons, Chichester, 1999 (Chapter 5).
- [45]: Junming Ho • Michelle L. Coote, A universal approach for continuum solvent pKa calculations: are we there yet?,*TheorChemAcc* (2010) 125:3–21
- [46]: Bryantsev VS, Diallo MS, Goddard WA III (2008) *J PhysChem B* 112:9709
- [47]:Kallies B, Mitzner R (1997) *J PhysChem B* 101:2959
- [48]: CamaioniDM,SchwerdtfegerCA(2005) *J PhysChemA*109:10795
- [49]: Lim C, Bashford D, Karplus M (1991) *J PhysChem* 95:5610

## Références bibliographiques

---

- [50]: Shapley WA, Backsay GB, Warr GG (1998) *J PhysChem B* 102:1938
- [51]: Magill AM, Cavell KJ, Yates BF (2004) *J Am ChemSoc* 126:8717
- [52]: Tawa GJ, Topol IA, Burt SK, Caldwell RA, Rashin AA (1998) *J ChemPhys* 109:4852
- [53]: Zhan CG, Dixon DA (2001) *J PhysChem A* 105:11534
- [54]: Liptak MD, Shields GC (2001) *J Am ChemSoc* 123:7314
- [55]: Liptak MD, Gross KC, Seybold PG, Feldgus S, Shields GC (2002) *J Am ChemSoc* 124:6421
- [56]: Tissandier MD, Cowen KA, Feng WY, Gundlach E, Cohen MH, Earhart AD, Coe JV, Tuttle TR Jr (1998) *J Phys ChemA*102:7787
- [57]: Pliego JR Jr, Riveros JM (2002) *PhysChemChemPhys* 4:1622
- [58]: Kelly CP, Cramer CJ, Truhlar DG (2006) *J PhysChem B* 110:16066
- [59]: da Silva G, Kennedy EM, Dlugogorski BZ (2006) *J PhysChem A* 110:11371
- [60]: Sadlej-Sosnowska N (2007) *TheorChemAcc* 118:281
- [61]: Kelly CP, Cramer CJ, Truhlar DG (2006) *J PhysChem A* 110:2493
- [62] 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.

## Références bibliographiques

---

Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

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

[64] 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.

[65]- Ribeiro, R.F., Marenich, A.V., Cramer, C.J. and 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), pp.14556-14562.

- a- Taft, R.W.; Topsom, R.D., *The Nature and Analysis of Substituent Effects*, Prog. Phys. Org. Chem., 1987, 16, 1.
- b- Caldwell, G.; Renneboog, R.; Kebarle, P., *Gas Phase Acidities of Aliphatic Carboxylic Acids, Based on Measurements of Proton Transfer Equilibria*, Can. J. Chem., 1989, 67, 4, 661.
- c- Taft, R.W.; Bordwell, F.G., *Structural and Solvent Effects Evaluated from Acidities Measured in Dimethyl Sulfoxide and in the Gas Phase*, Acc. Chem. Res., 1988, 21, 12, 463.
- d- Koppel, I.A.; Taft, R.W.; Anvia, F.; Zhu, S.Z.; Hu, L.Q.; Sung, K.S.; Desmarteau, D.D.; Yagupolskii, L.M., *The Gas-Phase Acidities of Very Strong Neutral Bronsted Acids*, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 7, 3047.
- e- Angel, L.A.; Ervin, K.M., *Gas-phase acidities and O-H bond dissociation enthalpies of phenol, 3-methylphenol, 2,4,6-trimethylphenol, and ethanoic acid*, J. Phys. Chem. A, 2006, 110, 35, 10392-10403.

## Résumé :

L'estimation théorique des constantes d'acidité revêt une importance capitale pour diverses branches de chimie, biochimie et pharmacologie. Plusieurs modèles théoriques permettant le calcul des pKa ont été proposés dans la littérature. Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire consiste à calculer les pKa de quelques acides organiques en utilisant la mécanique quantique combinée à un certain nombre de modèles thermodynamiques. Les calculs de la phase gaz ont été menés avec la méthode composite CBS-QB3 et aux niveaux B3LYP/6-31++G(d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p). Les grandeurs thermochimiques évaluées avec la méthode CBS-QB3 sont assez satisfaisantes. Les calculs correspondant à la phase liquide sont réalisés en utilisant les modèles des solvations SMD et les niveaux de calculs B3LYP/6-31++G(d,p) et M06-2X/6-31+G(d,p). Les constantes d'acidité sont calculées par trois approches thermodynamiques différentes, dont la plus précise est la méthode d'échange de proton.