

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière



Mémoire de fin d'études Master

Spécialité : Chimie physique

Présenté par :

BELLOUTA Manel

DJEHEM Rania

INTITULE

***ETUDE THEORIQUE DE TAUTOMERISATION DE PYRITHIONE ET DE
SA COMPLEXATION AVEC LE ZINC***

Sous la Direction de :

Dr. LAFIFI Ismahane

Juillet 2021

Remerciements :

Avant d'entamer ce modeste travail, j'aimerais tout d'abord adresser mes remerciements, ma profonde gratitude et reconnaissance :

A Dieu le Tout Puissant d'avoir éclairé mon chemin, donner le courage et la volonté pour la réalisation de ce travail

A notre encadreur madame **LAFIFI ISMAHANE** qui nous a fourni le sujet de ce mémoire et nous a guidés de ses précieux conseils et suggestions, et la confiance qu'il nous a témoignés tout au long de ce travail.

Nous tenons à gratifier aussi les membres de **jury** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Dédicace :

À moi-même,

J'ai attendu pendant cinq ans ce moment. J'en ai rêvé. Quelquefois, je l'ai cru réalisable. Et de très nombreuses fois, avec la situation actuelle, il est redevenu un idéal inaccessible.

Alors c'est avec un grand merci que je me dédie ce travail.

À mes Parents,

Je suis heureuse de conclure enfin ce chapitre, et vous remercie pour votre dévouement tout au long de mes études. Vous m'avez inculqué l'amour du travail, recevez toute mon affection.

À mes frères et mes sœurs,

Des frères toujours à l'écoute.

À mes amis et mes cousines,

Toujours présents pour un moment d'écoute, de réconfort et d'encouragement. À toutes ces belles choses que nous avons vécus ensemble et tout ce qui reste à venir.

À mon binôme et amie Rania avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, je souhaite que l'amitié qui nous a réunis dure pour toujours.

manel

Dédicace

C'est avec une grande modestie et un immense plaisir que je dédie ce travail :

À une femme qui m'a tout donné : Ma Mère, cette formidable femme qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, ses prières et ses sacrifices. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À l'homme qui m'a soutenu tout au long de ma vie par son amour et son attention, pour l'aide qu'il m'a apporté pour avancer et finir ce travail, ma force et mon courage : Mon Père.

À les deux personnes qui occupes une place toute spéciale dans ma vie : mon fils jad et mon marie Sami, pour sa disponibilité, son aide et son amour.

À mes chérées Douaa nour el-yakin et aryam d'espoir et d'amour.

À Mes chères frères tawfik et akram , les meilleurs appuis et soutien.

À mes amis et mes cousines djihan et siham

À toutes ces belles choses que nous avons vécus ensemble et tout ce qui reste à venir.

À mon binôme et amie manel avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, je souhaite que l'amitié qui nous a réuni dure pour toujours

Rania

Sommaire

Introduction générale :	1
-------------------------------	---

CHAPITRE I :

PYRITHIONE ET PYRITHIONE DE ZINC

1. Introduction	3
2. La pyrithione	3
3. Synthèse de pyrithione	3
4. Rappel sur les tautomères.....	4
5. La pyrithione de zinc.....	5
6. Synthèse de la pyrithione de zinc	5
Références :	7

CHAPITRE II

METHODES QUANTO-CHIMIQUES

Introduction	9
1. Equations et principes fondateurs :	9
1.1 Équation de Schrödinger :	9
1.2. L'approximation de Born-Oppenheimer	10
1.3. Méthode Hartree-Fock :	11
1.4. L'approximation LCAO et les équations de Hartree-Fock-Roothaan :	11
2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :	13
2.1 Les débuts de la DFT:	13
2.2 Les avantages de la DFT :	13
2.3 Premier théorème de Hohenberg-Kohn :	13
2.4 Deuxième théorème de Hohenberg-Kohn.....	14
2.5 Approximations du potentiel d'échange-corrélation :	14
2.6 Les approximationsde la DFT	15
2.6.1 Les approximations LDA :	15

2.6.2 L'approximation des gradients généralisés GGA :	15
2.7 Les fonctionnels hybrides:	16
3. Approche théorique de la réactivité chimique :	17
3.1 Théorie de l'état de transition (TST) :	17
3.2 Recherche d'état de transition	18
3.3 Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction :	19
3.4 IRC (Intrinsic coordinate Reaction):	19
4.4 La théorie des orbitales frontières FMO	19
Référence :	21

Chapitre III

Résultats et Discussions

1. Méthodologie de calcul	23
2. Stabilité des molécules	23
3. Aspect énergétique de ZPT	24
4. Distribution des charges	25
5. Recherche de l'état de transition	25
6. Calcul IRC	26
7. Les orbitales frontières HOMO/LUMO	27
8. L'écart énergétique $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ des réactifs	28
Conclusion générale :	29

Résumé

La pyrithione (ou 2-mercaptopyridine N-oxyde) existe sous forme de pair de tautomères, c'est une dérivée de l'acide aspergillique naturel, utilisée comme puissant antimicrobien.

Cependant, elle présente des inconvénients majeurs. Une approche prometteuse pour remédier à ces inconvénients consiste à utiliser les pyrithiones métalliques, principalement la pyrithione de zinc ZPT.

Ce mémoire est concerné à l'étude théorique de tautomérisation de la pyrithione et du complexe ZPT, à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT/B3LYB à base 6-31g(d) qui permet de déterminer la stabilité des produits et leurs propriétés chimiques.

L'étude de la réactivité chimique de la réaction de tautomérisation a été effectuée par la localisation des états de transition par QST2 et QST3 suivie par un calcul IRC pour la vérification de chemin réactionnel. Les propriétés thermodynamiques ont été montrés que la réaction de tautomérisation est spontanée et favorable, et que la complexation de pyrithione avec les métaux augmente sa stabilité et son intérêt biologique. Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO ont confirmées les résultats thermodynamiques.

Mots clés : DFT, tautomérisation, pyrithione, ZPT, état de transition.

Abstract

Pyrithione (or 2-mercaptopyridine N-oxide) exists as a pair of tautomers, it is a derivative of natural aspergill acid, used as a powerful antimicrobial. However, it has major drawbacks. A promising approach to address these drawbacks is to use metal pyrithiones, mainly zinc pyrithione ZPT.

This manuscript is concerned with the theoretical study of thione-thiol tautomerism and the ZPT complex, using the density functional theory DFT/B3LYP based on 6-31g* which allows to determine the stability of the products and their chemical properties.

The study of the chemical reactivity of thione-thiol tautomerism was carried out by locating the transition states by QST2 and QST3 followed by IRC calculation for reaction path verification. The thermodynamic properties have been shown that the tautomerization is spontaneous and favorable, and that the complexation of pyrithione with metals increases its stability and its biological interest. The energies of the frontier orbitals HOMO and LUMO confirmed the thermodynamic results.

Keywords : DFT, tautomerism, ZPT, Transition state.

ملخص

البيريثيون موجود كزوج من النظائر، وهو مشتق من حمض الرشاشيات الطبيعي، ويستخدم كمضاد قوي للميكروبات، ومع ذلك، فإن له عيوبًا، ومن الأساليب الواعدة للتغلب على هذه العيوب استخدام البيريثيون المعدني، وخاصة بيريثيون الزنك.

تهتم هذه المخطوطة بالدراسة النظرية التوتوميرية ثيون-ثيول ومركب ZPT، باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية DFT / B3LYB على أساس 6-31g(d) والتي تسمح بتحديد ثبات المنتجات وخصائصها الكيميائية.

تم إجراء دراسة التفاعل الكيميائي لتوتوميرية ثيون-ثيول من خلال تحديد حالات الانتقال بواسطة QST2 و QST3 متبوعًا بحساب IRC للتحقق من مسار التفاعل. وقد أظهرت الخواص الديناميكية الحرارية أنه تفاعل تلقائي مناسب، وأن معقدات البيريثيون مع المعادن تزيد من ثباتها وأهميتها البيولوجية. أكدت طاقات المدارات الحدودية HOMO و LUMO النتائج الديناميكية الحرارية.

Liste des abréviations :

DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité.
GGA	Approximation de gradient généralisé.
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée.
IRC	Coordonnées intrinsèques de réaction .
LCAO	Combinassions linéaire des orbitales atomique.
LDA	Approximation locale de la densité .
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire inoccupée.
OA ,OF ,OM	Orbitales (atomique, frontières ,moléculaire).
PT	Pyrithione
SCF	Self-consistent Field .
SEP	Surface d'énergie potentielle.
TS	état de transition.
TST	Théorie de l'état de transition.
ZPT	Pyrithione de zinc.

Table de figures :

Figure 1: les tautomères de pyrithione	3
Figure 2: préparation de la pyrithione	4
Figure 3: Représentation de la structure chimique du pyrithione de zinc (ZPT).....	6
Figure 4: Illustration schématique du chemin de la réaction.....	18
Figure 5: distribution des charges atomiques sur les deux tautomères de pyrithione.....	25
Figure 6: Illustration des orbitales frontières des produits par DFT/B3LYP 6-31G(d,p).....	27
Figure 7: Les orbitales HOMO et LUMO	28

Liste des tableaux :

Tableau 1: énergies, moment dipolaire et énergies des orbitales moléculaire des molécules optimisées avec B3LYP/6-31G(d) et M06-2x/6-31G(d)	24
Tableau 2: Enthalpies de formation de pyrithione de zinc	24
Tableau 3: Propriétés thermodynamiques, énergie d'activation(kcal/mol) calculés par la méthode B3LYP/6-31 G(d).....	26

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale :

Le développement de nouvelles stratégies de désinfection est devenu de plus en plus important au cours des dernières décennies. Une substance qui est déjà utilisée comme puissant antimicrobien est la pyrithione (2-mercaptopyridine N-oxyde), un dérivé de l'acide aspergillique naturel. Même si la pyrithione a déjà fait ses preuves en tant qu'antimicrobien, elle présente des inconvénients majeurs. Ceux-ci incluent l'inefficacité contre les virus et l'activité bactériostatique par opposition à bactéricide. Une approche prometteuse pour remédier à ces inconvénients consiste à utiliser les pyrithiones métalliques, principalement de zinc et de cuivre.

Dans le présent travail, on a intéressé principalement à la ZPT, qui est utilisé dans le traitement des affections cutanées telles que la dermatite séborrhéique ou les pellicules. De plus, le ZPT est parfois utilisé comme agent antibactérien dans les peintures pour empêcher la croissance d'algues et de moisissure.

Dans le but d'avoir la réactivité chimique de la pyrithione, ainsi que leur complexation avec le Zinc, une étude est lancée pour comparer les résultats de calcul théorique menés avec les différentes méthodes quantiques.

Parmi toutes les méthodes de chimie quantique dont disposent les chimistes théoriciens, ce sont celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui ont été utilisées, pour le bon compromis qu'elles offrent entre fiabilité et effort calculatoire. Au contraire des autres méthodes de chimie quantique qualifiées d'AB-initio, les méthodes DFT ne sont pas centrées autour de la fonction d'onde, mais autour de la densité électronique, observable physique. Ces méthodes, comme toutes les méthodes de chimie quantique permettent de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires modélisés. A partir de ces deux grandeurs, divers indices de réactivité dérivés de modèles qualitatifs de la réactivité chimique peuvent être évalués, permettant de rationaliser voir de prédire la réactivité chimique. La méthode la plus utilisée est : La Théorie de l'état de transition

Ce manuscrit est présenté en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous présentons une synthèse bibliographique au cours de laquelle un aperçu général sur la pyrithione et la pyrithione de zinc (ZPT).
- Dans le second chapitre 2 est concerné à des rappels des différentes méthodes quantiques pour simuler un système moléculaire. Une attention particulière a été réservée aux méthodes de la DFT qui ont été utilisées dans ce travail. Nous avons présenté aussi une des théories les plus

INTRODUCTION GENERALE

utilisées pour l'étude de La réactivité chimique d'une réaction, à savoir : La théorie de l'état de transition.

- Le troisième et dernier chapitre est consacré pour l'étude del'équilibre tautomérique de pyrithioneainsi que leur complexation avec le Zinc. Les résultats obtenus sont discutés dans ce chapitre.

Pour finir une conclusion générale clôture le mémoire.

CHAPITRE I :
PYRITHIONE ET PYRITHIONE DE
ZINC

1. Introduction

Les composés hétérocycliques en série pyridine ont été utilisés comme support pharmacochimique et de nombreux travaux ont démontré leurs activités pharmacologiques comme : des antituberculeux, des antibactériennes, et des antiviraux.

Les composés organosoufrés sont extrêmement répandus. Ils sont d'ailleurs indispensables pour plusieurs fonctions biologiques importantes. La pyrithione est une pyridinethione qui est la pyridine-2(1H)-thione dans laquelle l'hydrogène attaché à l'azote est remplacé par un groupe hydroxyle. C'est un ionophore Zn (2+) ; le sel de zinc est utilisé comme agent antifongique et antibactérien. La pyrithione est un inhibiteur général du transport membranaire chez les champignons et est largement utilisée dans les antipelliculaires shampooings comme agent antifongique.

2. La pyrithione

La pyrithione est le nom commun d'un composé organosulfuré de formule moléculaire C₅H₅NOS, choisi comme abréviation de pyridinethione, et trouvé dans l'échalote de Perse.[1] Il existe sous forme de paire de tautomères, la forme majeure étant la thione 1-hydroxy-2(1H)-pyridinethione et la forme mineure étant le thiol 2-mercaptopyridine N-oxyde ; il cristallise sous forme de thione [2].Fig.1. Elle est généralement préparée à partir de 2-bromopyridine, [3] de 2-chloropyridine, [4,5] ou de 2-chloropyridine N-oxyde, [6] et est disponible dans le commerce à la fois comme composé neutre et son sel de sodium. [3] Il est utilisé pour préparer la pyrithione de zinc[7,8], qui est principalement utilisé pour traiter les pellicules et la dermatite séborrhéique dans les shampooings médicamenteux,[11,12] bien qu'il soit également un agent antisalissure dans les peintures.

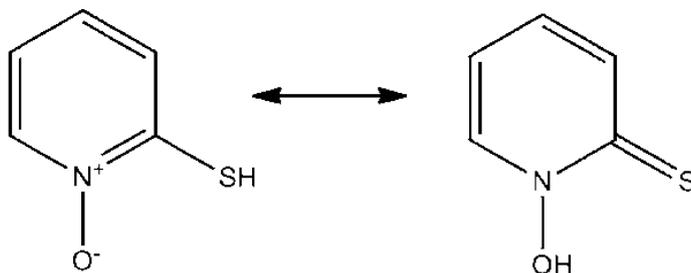
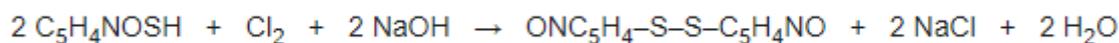


Figure 1: les tautomères de pyrithione

3. Synthèse de pyrithione

La pyrithione se trouve en tant que produit naturel dans la plante *Allium stipitatum*, une espèce asiatique d'oignon, également connue sous le nom d'échalote de Perse. [1] Sa présence a été détectée par spectrométrie de masse à ions positifs à l'aide d'une source d'ions DART [13] et le

disulfure dipyrithione (2,2'-disulfanediyldis(pyridine)-1,1'-dioxyde) a été signalé chez la même espèce. [14] La dipyrithione peut être préparée en laboratoire par oxydation de la pyrithione avec du chlore en présence d'hydroxyde de sodium.



La synthèse de pyrithione a été rapportée pour la première fois en 1950 [15] par Shaw [1] et a été préparée par réaction de 2-chloropyridine *N*-oxyde avec de l'hydrosulfure de sodium suivie d'une acidification, [2] ou plus récemment avec du sulfure de sodium. Le 2-chloropyridine *N*-oxyde lui-même peut être préparé à partir de 2-chloropyridine en utilisant de l'acide peracétique. [5] Une autre approche consiste à traiter le même *N*-oxyde de départ avec de la thiourée pour donner le chlorure de pyridyl-2-isothiuronium *N*-oxyde qui subit une hydrolyse basique en pyrithione. [6] - la 2-bromopyridine peut être oxydée en son *N*-oxyde en utilisant un peracide approprié (comme la 2-chloropyridine), les deux approches étant analogues à celle rapportée dans les synthèses organiques pour l'oxydation de la pyridine en son *N*-oxyde. [7] Une réaction de substitution utilisant soit du dithionite de sodium ($\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ou du sulfure de sodium par de l'hydroxyde de sodium permettra le remplacement du substituant promo par une fonction thiol. [8]

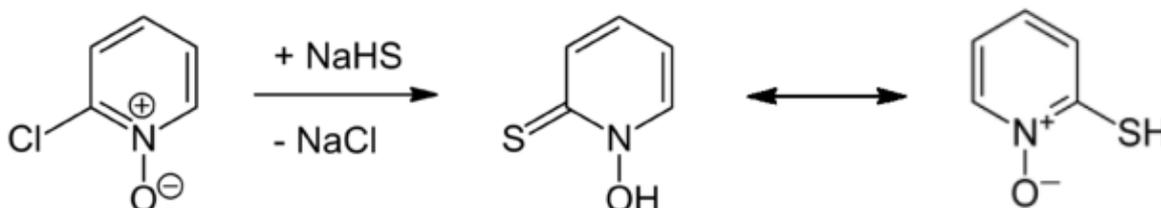


Figure 2: préparation de la pyrithione

4. Rappel sur les tautomères

Les tautomères sont des couples d'isomères de constitution interconvertible par la réaction chimique réversible appelée tautomérisation. Dans la plupart des cas, la réaction se produit par migration d'un atome d'hydrogène accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison [9] [10] Dans une solution d'un composé capable de tautomérisation, un équilibre entre les deux tautomères se crée. Le rapport entre tautomères est fonction du solvant, de la température et du pH.

La stabilité relative de deux tautomères A et B dépend de la différence de leurs basses énergies, qui est selon l'approximation de Born-Oppenheimer la somme :

$$\Delta E_{A,B}^0 = \delta E_{A,B}^{el(eq)} + \delta E_{A,B}^{vib(0)}$$

Où :

$\delta E_{A,B}^{el(eq)}$: terme qui indique la différence entre l'énergie électronique des deux tautomères dans leurs géométries d'équilibre.

$\delta E_{A,B}^{vib(0)}$: terme qui indique la différence entre les énergies vibrationnelles du point zéro des tautomères.

5. La pyrithione de zinc

La pyrithione zinc, ou zinc pyrithione ou zinc pyridinethione, est un complexe de coordination composé de ligands pyrithione chélates en ions zinc(2+) des centres oxygène et soufre. À l'état cristallin, il existe sous forme de dimère Centro-symétrique.

En raison de ses propriétés fongistatiques et bactériostatiques dynamiques, le pyrithione zinc est utilisé pour traiter les pellicules et la dermatite séborrhéique. Les pellicules sont une maladie courante du cuir chevelu qui touche plus de 40% de la population adulte mondiale et peuvent être causées par des champignons tels que *Malassezia globosa* et *M. restricta*. ZPT est couramment trouvé comme ingrédient actif dans les traitements topiques antipelliculaires en vente libre tels que les shampooings. Il médié son action en augmentant les niveaux cellulaires de cuivre et en endommageant les grappes fer - soufre de protéines essentielles au métabolisme et à la croissance fongiques. En raison de sa faible solubilité, ZPT libérée des formulations topiques est déposée et retenue relativement bien sur les surfaces cutanées cibles. D'autres utilisations du ZPT comprennent l'additif dans les peintures d'extérieur antisalissure et l'algicide. Bien que son utilisation ait été approuvée au début des années 1960 par la FDA, l'innocuité et l'efficacité du ZPT a été signalé pendant des décennies. Il ne semble pas avoir d'activité ostrogénique significative selon les essais in vivo et in vitro.

6. Synthèse de la pyrithione de zinc

L'invention concerne un procédé de synthèse de pyrithione de zinc. Le procédé comprend les étapes suivantes : (1) oxydation à l'azote de la 2-chloropyridine : ajouter de la 2-chloropyridine, un solvant et un catalyseur dans un réacteur, ajouter goutte à goutte du peroxyde d'hydrogène pour réagir, et après la réaction, filtrer pour obtenir une 2-chloropyridine solution d'oxyde d'azote; (2) sulfhydrylation : ajouter un réactif de sulfhydrylation dans le réacteur, ajouter goutte à goutte la solution d'oxyde d'azote de 2-chloropyridine, et après la réaction, ajuster la

CHAPITRE I : PYRITHIONE ET PYRITHIONE DE ZINC

valeur du pH et décolorer avec du charbon actif pour obtenir une solution de sel de mercapto de sodium d'oxyde d'azote 2-chloropyridine ; et (3) chélation pour obtenir un sel : ajout d'une solution de sel de zinc dans le réacteur, ajout goutte à goutte de la solution de sel de 2-chloropyridine oxyde d'azote mercapto-sodium, et après la réaction, filtration, laver le gâteau de filtration avec de l'eau déminéralisée et sécher pour obtenir de la pyrithione de zinc. Dans la pyrithione de zinc préparée par le procédé décrit par l'invention, le rendement total est augmenté à 92 %, et la pureté du produit est augmentée à plus de 98 % ; le rendement de la réaction d'oxydation de l'azote est augmenté à plus de 97 %, et le catalyseur peut être régénéré pour être utilisé ; et de plus, l'ensemble du processus est simple à mettre en œuvre et génère relativement peu de déchets

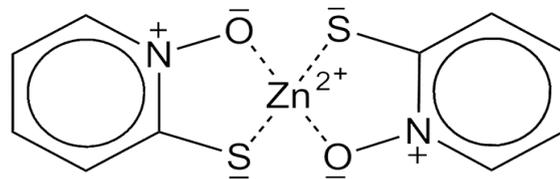


Figure 3: Représentation de la structure chimique du pyrithione de zinc (ZPT).

Références :

- [1]^{a b} Ebrahimia, R.; Zamani, Z.; Kash, A. (2009). "Genetic diversity evaluation of wild Persian shallot (*Allium hirtifolium* Boiss.) using morphological and RAPD markers". *Sci. Hort.* **119** (4): 345–351. doi:10.1016/j.scienta.2008.08.032.
- [2]^a Bond, Andrew; Jones, William (1999). "1-Hydroxy-2(1H)-pyridinethione". *Acta Crystallogr. C*. **55** (9): 1536–1538. doi:10.1107/S0108270199006824.
- [3] Knight, David W.; Hartung, Jens (15 September 2006). "1-Hydroxypyridine-2(1H)-thione". *1-Hydroxypyridine-2(1H)-thione*. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons. doi:10.1002/047084289X.rh067.pub2. ISBN 0471936235.
- [4] überDerivate des Pyridins". *Justus Liebigs Ann. Chem. (in German)*. **487**: 105–119. doi:10.1002/jlac.19314870107.
- [5]^{a b} Jones, R. A.; Katritzky, A. R. (1958). "721. Tautomeric pyridines. Part I. Pyrid-2- and -4-thione". *J. Chem. Soc.*: 3610–3613. doi:10.1039/JR9580003610.
- [6]^{a b c d} Entry on *Pyrithion*. at: *Römpp Online*. Georg Thieme Verlag, retrieved 15 December 2016.
- [7]^{a b} US granted 2809971, Bernstein, Jack & Losee, Kathryn A., "Heavy-metal derivatives of 1-hydroxy-2-pyridinethiones and method of preparing same", published 1957-10-15, assigned to Olin Mathieson
- [8]^{a b} US granted 4396766, Farmer, David A. & Katz, Lawrence E., "Process for producing sodium and zinc pyrithione", published 1983-08-02, assigned to Olin Corporation
- [9] 1-Paul Arnaud, *Chimie Organique*, Dunod, Paris, 2004, 17e éd. (1re éd. 1987), 710 p., (ISBN 2-10-007035-5)
- [10] -Antonov L., *Tautomerism : Methods and Theories*, Weinheim, Wiley-VCH, 2013, 1re éd., 377 p. (ISBN 978-3-527-33294-6).
- [11]^{a b} Gupta, Mrinal; Mahajan, Vikram K.; Mehta, Karaninder S.; Chauhan, Pushpinder S. (2014). "Zinc Therapy in Dermatology: A Review". *Dermatol. Res. Pract.* **2014**: 1–11. doi:10.1155/2014/709152. PMC 4120804. PMID 25120566
- [12]^{a b} Chernoff, Karen; Lin, Richie; Cohen, Steven R. (2014). "Seborrheic Dermatitis". In Rudikoff, Donald; Cohen, Steven R.; Scheinfeld, Noah (eds.). *Atopic Dermatitis and Eczematous Disorders*. CRC Press. pp. 275–288. ISBN 9781840766530.

[13]^ Block, Eric; Dane, A. John; Cody, Robert B. (2011). "Crushing Garlic and Slicing Onions: Detection of Sulfenic Acids and Other Reactive Organosulfur Intermediates from Garlic and Other Alliums using Direct Analysis in Real-Time Mass Spectrometry (DART-MS)". doi:10.1080/10426507.2010.507728. S2CID 98520689.

[14]^ O'Donnell, Gemma; Poeschl, Rosemarie; Zimhony, Oren; Gunaratnam, Mekala; Moreira, Joao B. C.; Neidle, Stephen; Evangelopoulos, Dimitrios; Bhakta, Sanjib; Malkinson, John P.; Boshoff, Helena I.; Lenaerts, Anne; Gibbons, Simon (2009). "Bioactive Pyridine-N-oxide Disulfides from *Allium stipitatum*". *J. Nat. Prod.* **72** (3): 360–365. doi:10.1021/np800572r. PMC 2765505. PMID 19093848.

[15]^ ^{a b c} Jones, R. Alan; Katritzky, A. R. (1960). "N-oxides and related compounds. Part XVII. The tautomerism of mercapto- and acylamino-pyridine 1-oxides". *J. Chem. Soc.:* 2937–2942. doi:10.1039/JR9600002937.

CHAPITRE II

METHODES QUANTO-CHIMIQUES

Introduction

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et l'adoption de nouvelles approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique permettent désormais de calculer et d'exploiter les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision. C'est ainsi qu'il est envisageable de réaliser des expériences dites *in silico* dans lesquelles, les réactions chimiques sont simulées sur ordinateur. Il est alors possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou bien encore des états de transition, ainsi que de comparer leurs énergies relatives, permettant ainsi le calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et la comparaison des constantes de vitesse de réaction. Les méthodes de chimie quantique permettent également de calculer diverses propriétés électroniques des systèmes moléculaires, permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou tout du moins la rationalisation de leur réactivité.

1. Equations et principes fondateurs :

1.1 Équation de Schrödinger :

En 1926, le physicien Autrichien Schrödinger a proposé une équation théorique de base qui décrit toutes les interactions de l'ensemble de noyaux et des électrons au sein d'un corps cristallin [1], donnée par:

$$\hat{H}_{tot} \Psi_{tot}(r,R) = E_{tot} \Psi_{tot}(r,R) \quad (1)$$

Où

r : le vecteur de position pour les électrons et

R : le vecteur de position pour les noyaux.

E: est l'énergie totale du et

H : est l'Hamiltonien de ce système.

Ψ: est la fonction d'onde .

Pour un système ayant N noyaux et n électrons. L'Hamiltonien s'écrit :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar}{2m} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_i \sum_k \frac{Z_k e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ik}} + \frac{1}{2} \sum_i \sum_{i \neq k} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_k \frac{1}{M_k} \nabla_k^2 + \frac{1}{2} \sum_k \sum_l \frac{Z_k Z_l e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{kl}} \quad (2)$$

Où:

m : est la masse de l'électron.

r_{ij} : est la distance entre l'électron i et l'électron j.

M_k : est la masse du noyau.

R_{lk} : est la distance entre la noyau ket le noyau l .

$Z_l Z_k$ Les nombres atomiques des noyaux k et l.

D'une autre façon \hat{H} s'écrit :

$$\hat{H}_{tot} = T_N + T_e + V_{Ne} + V_{ee} + V_{NN} \quad (3)$$

T_e : est l'énergie cinétique des électrons.

T_N : est l'énergie cinétique des noyaux ,

V_{ee} : est l'énergie d'interaction électron-électron ,

V_{Ne} : est l'énergie d'interaction noyau- électron

V_{NN} : est l'énergie d'interaction noyau-noyau

1.2. L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, les physiciens Born et Oppenheimer [2] ont publiés une méthode théorique simplifiée pour calculer les niveaux d'énergie et les fonctions d'onde d'une molécule qui ont été avant des taches lourdes à effectuer. Cette approche nommée souvent l'approximation adiabatique [2] est fondée sur le fait que les électrons dont la masse est beaucoup plus faible que celles des noyaux déplacent plus rapidement que ces dernières. En autre terme, ils s'adaptent presque instantanément aux positions des noyaux, leur comportement n'est pas pratiquement modifié par le faible déplacement. Donc, nous pouvons éliminer le terme T_N , et nous considérons que V_{NN} est constante et considérer comme l'origine d'énergie. Ce qui permet de réécrire l'équation (3) sous la forme :

$$\hat{H} = T_e + V_{ee} + V_{eN} \quad (4)$$

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_i^n \sum_k^N \frac{Z_k}{r_{ik}} + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{i \neq j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (5)$$

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_i^n \sum_k^N \frac{Z_k}{r_{ik}} + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{i \neq j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

1.3. Méthode Hartree-Fock :

La méthode de Hartree-Fock est une méthode de résolution de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à N électrons utilisant le principe variationnel dans lequel la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater[4] :

$$\Psi^{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_2) & \dots & \phi_N(\xi_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \dots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix}$$

Cette nouvelle écriture ou correction de l'hypothèse Hartree est une conséquence du principe d'indiscernabilité et de la condition d'antisymétrisation de la fonction d'onde associée à une particule de spin demi-entier

Les spinorbitales $\phi_i(\xi_i)$ sont les solutions d'un système d'équations différentielles couplées appelées équations de Hartree-Fock :

$$F \phi_i(\xi_i) = \epsilon_i \phi_i(\xi_i) \quad (7)$$

Où F est l'opérateur de Fock.

La méthode de Hartree-Fock est une approximation de champ moyen à particules indépendantes. L'opérateur de Fock dépend explicitement de ces solutions. La méthode de résolution la plus utilisée est la méthode du champ auto cohérent. Il s'agit d'une méthode itérative où l'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération avec les spinorbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est arrêté lorsqu'une convergence satisfaisante (sur l'énergie, la fonction d'onde,....etc.) est obtenue.

1.4. L'approximation LCAO et les équations de Hartree-Fock-Roothaan :

Nous avons vu que les orbitales moléculaires optimales s'obtiennent en résolvant un ensemble d'équations différentielles non linéaires.

Cette technique conduit à une tabulation des orbitales, ce qui les rend inadéquates pour un bon nombre d'applications. Si l'on désire obtenir des spin-orbitales moléculaires sous une forme analytique, on doit se résigner à résoudre de manière approchée les équations de Hartree-Fock en choisissant pour orbitales moléculaires des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques.

CHAPITRE II : METHODES QUANTO-CHIMIQUES

L'approximation LCAO proposée par Mulliken en 1941 [5] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques $(OA)_{\chi_{\mu}}$ qui constituera une base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires ϕ_i (seule la partie spatiale des spin-orbitales est considérée ici). En essayant de résoudre les équations de Hartree-Fock pour des molécules, Hall, et indépendamment Roothaan, ont démontré qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations intégrales peuvent alors être transformées en un système d'équations algébriques et ainsi être résolues en utilisant la méthode habituelle des matrices [6]. Les nouvelles équations que l'on obtient dans cette approximation sont les équations de Hartree-Fock-Roothaan.

Si l'on considère un ensemble de m orbitales atomiques $(\chi_{\lambda}, \chi_{\mu}, \chi_{\nu}, \chi_{\rho}, \dots)$ servant de base au développement des m orbitales moléculaires $\phi_i(r)$ d'un système à couches fermées comportant 2n électrons, les orbitales moléculaires seront exprimées comme une combinaison linéaire de ces m fonctions spatiales mono-électroniques atomiques :

$$\phi_i = \sum_{\mu} C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (8)$$

En reportant dans l'équation de Hartree – Fock on obtient :

$$[F_{\mu\nu} - \epsilon_{\mu\nu} - S_{\mu\nu}] \cdot [C_i] = 0, \quad i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (9)$$

Avec comme définition de $F_{\mu\nu}$ et $S_{\mu\nu}$:

$$\left\{ \begin{array}{l} f_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}^*(1) f(1) \chi_{\nu}(1) dr_1 \\ S_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}^*(1) \chi_{\nu}(1) dr_1 \end{array} \right\} \quad (10)$$

La forme matricielle de l'expression (11) devient :

$$FC = SC\epsilon \quad (11) \text{ Où :}$$

ϵ : est une matrice diagonale des énergies orbitales : chacun de ces éléments ϵ_i représente l'énergie orbitale d'un électron de l'OM ϕ_i

F : est la matrice de Fock représentant l'effet moyen du champ créé par tous les électrons sur chaque orbitale.

S : est la matrice recouvrement représentant le recouvrement entre chaque orbitale .

C : est la matrice constituée des coefficients des orbitales moléculaires sur les fonctions de base.

2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :

2.1 Les débuts de la DFT:

La fonctionnelle de densité est basée sur la notion que l'énergie totale du système électronique est déterminée par la densité électronique ρ , $E(\rho)$. Cette notion est suggérée en premier temps par Thomas[7]Fermi[8].

L'utilisation de la densité électronique comme variable fondamentale pour décrire les propriétés du système a toujours existé depuis les premières approches de la structure électronique de la matière mais n'a obtenu de preuve que par la démonstration des deux théorèmes de Kohn et Sham (1998 le professeur Kohn a eu le prix Nobel pour «founder of densityfunctionaltheory»).

Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, l'énergie électronique totale (cinétique aussi bien qu'électrostatique) sont exprimées en termes de la densité électronique. Elle consiste à subdiviser le système inhomogène en «petites boîtes» de volumes élémentaires où les

électrons ont un comportement d'un gaz homogène de densité constante

2.2 Les avantages de la DFT :

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post Hartre-fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs postHartre-fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques. Les nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques.....). Pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation,). Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucun véritable critère permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le formalisme développé. Des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits [9].

2.3 Premier théorème de Hohenberg-Kohn :

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn [10] (1964), qui se démontre aisément par l'absurde, affirme :

Soit un système moléculaire dont l'état fondamental n'est pas dégénéré.

Alors le potentiel externe v auquel sont soumis les électrons du système moléculaire est déterminé à une constante additive près par la densité électronique ρ_0 de l'état fondamental.

Or le nombre d'électrons N du système moléculaire est lui aussi complètement déterminé par la densité électronique ρ_0 de l'état fondamental selon :

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N$$

A ce titre, la densité électronique de l'état fondamental joue le même rôle que la fonction d'onde électronique dans les méthodes basées sur la fonction d'onde, au sens où à partir de sa connaissance il est possible d'obtenir les propriétés électroniques d'un système quelconque. En particulier l'énergie électronique à l'état fondamental doit pouvoir s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique. Ce sont les fondements modernes de la DFT.

2.4 Deuxième théorème de Hohenberg-Kohn

- Compte-tenu de ce qui précède, si l'on se place dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie électronique (E_{elec}^v) de l'état fondamental doit pouvoir s'exprimer de la façon suivante :

$$E_{elec}^v[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] + U_{ne}[\rho_0] + U_{nn} \quad (12)$$

Avec ρ_0 la densité électronique à l'état fondamental T_e l'énergie cinétique des électrons U_{ee} l'énergie potentielle de répulsion entre les électrons, U_{ne} l'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons U_{nn} l'énergie potentielle de répulsion entre les noyaux, constante.

2.5 Approximations du potentiel d'échange-corrélation :

A l'inverse de la méthode Hartree-Fock, la méthode Kohn-Sham est formellement exacte. Elle permet d'introduire toute la corrélation électronique dans l'énergie d'échange-corrélation. Le

problème central de la DFT vient du fait qu'aucune expression analytique exacte n'est connue pour E_{xc} . Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approchées.

Différents types d'approximations sont utilisés, conduisant à différentes classes de fonctionnelles d'échange-corrélation.

2.6 Les approximations de la DFT

2.6.1 Les approximations LDA :

Dans l'approximation de la densité locale (LDA), la densité est supposée varier lentement et le potentiel d'échange et de corrélation se décompose à partir des énergies des particules d'un gaz d'électron homogène. On distingue la contribution à E_{xc}^{LDA} due à l'échange E_x^{LDA} et celle due à la corrélation E_c^{LDA} . Pour la première, une expression exacte est connue, que l'on doit à Dirac [11]:

$$E_x^{LDA}[\rho] = -C_x \int \rho^{4/3} dr \quad (13)$$

Avec

$$C_x = -\frac{3}{4} \cdot \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \quad (14)$$

L'approximation de la densité locale de spin (LSDA) est une généralisation de l'approximation LDA au spin polarisé (est le résultat du travail de

Slater) [12]. L'énergie d'échange dans ce cas s'exprime:

$$E_x^{LSDA}[\rho] = -2^{1/2} \cdot c_x \int (\rho_A^{4/3} + \rho_B^{4/3}) dr \quad (15)$$

Pour l'énergie de corrélation, c'est l'expression approchée déterminée par Vosko, Wilk et Nusair [13] par exploitation de résultats de calculs Monte Carlo quantiques très précis sur le gaz.

2.6.2 L'approximation des gradients généralisés GGA :

Cette technique est appelée « approximation de l'expansion du gradient » (GEA). Elle se révèle efficace pour les systèmes dont la densité électronique ne varie que lentement. Pour les systèmes

chimiques, il s'avère qu'elle donne des résultats moins bons que LDA. La solution consiste alors à réécrire l'expression d'échange-corrélation sous une forme similaire à LDA :

$$E_{XC}^{GGA} = \int \mathcal{E}_{XC}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) dr \quad (16)$$

d'énergie \mathcal{E}_{XC}^{GGA} d'échange-corrélation. La difficulté réside

dés lors dans la recherche d'expressions analytiques de

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. La plus utilisées Sont celles proposées par Perdew (P86) [14], Becke (B88) [15] et de Perdew et Wang (PW91) [16].. de Lee, Yang et Parr (LYP) [17]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

2.7 Les fonctionnels hybrides:

Une autre famille de fonctionnelles d'échange et de corrélation est celle des fonctionnelles hybrides dans lesquelles on utilise tout ou une partie de l'échange Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn et Srapport à la LDA. Cette idée s'est montrée efficace pour traiter les atomes mais a conduit à des résultats décevants sur les molécules. Les fonctionnelles GGA parvenaient, dans l'immense majorité des cas, à une meilleure précision. La première fonctionnelle de type hybride a été proposée par Becke en 1993, et utilise 50% d'échange Hartree-Fock ; c'est la fonctionnelle dite « half and half » [18]. Le fonctionnel hybride la plus populaire connue sous le nom de B3LYP, utilise l'échange proposé par Becke sous forme d'une expression de trois paramètres désigné par B3 [19] et fait appel à l'approximation de Lee, Yang et Parr (LYP). Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis pour un grand nombre de systèmes. Elle permet, contrairement aux fonctionnelles GGA, de décrire correctement les propriétés magnétiques de composés moléculaires de métaux de transition et de ligands [20]. D'autres fonctionnels hybrides ont été récemment développés sur des bases purement théoriques, par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [21]. Actuellement utilisées, elles sont très efficaces pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitation électronique et semblent très prometteuses pour l'étude des propriétés magnétiques de différents matériaux. Les développements actuels dans le domaine de la DFT visent à définir des fonctionnelles qui corrigent définitivement le problème de self-interaction en considérant des termes d'ordre plus élevé dans le développement du gradient de la densité

électronique[22-23]

$$E_{\chi c}^{B3LYP} = \alpha_0 E_{\chi}^{LDA} + (1-\alpha_0) E_{\chi}^{exact} + \alpha_0 \Delta E_{\chi}^{B88} + E_C^{LDA} + \alpha_2 (E_C^{LYP} + E_C^{LDA}) \quad (17)$$

3. Approche théorique de la réactivité chimique :

3.1 Théorie de l'état de transition (TST) :

Tout processus cinétique peut être réduit, par l'intermédiaire du mécanisme réactionnel, en une séquence de réactions élémentaires. En général, pour un système contenant des réactifs et des produits de la réaction élémentaire, il est utile d'introduire un diagramme de potentiel multidimensionnel qui reflète la variation d'énergie du système en fonction de la position des atomes impliqués dans la réaction.

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 [24] dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe activé et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique. Soit la réaction chimique suivante :



Au niveau microscopique, la constante de vitesse k dépend des états quantiques des molécules A, B, C et D, c'est à dire des états de translation, de rotation et de vibration. A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est prise comme une moyenne des constantes de vitesse microscopiques pondérées par les probabilités de trouver chaque molécule dans un certain état quantique. On note que la thermodynamique statistique permet de relier les états microscopique et macroscopique d'un système. Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition c'est à dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculée par :

$$\Delta G^\ddagger = G(TS) - G(\text{réactifs})$$

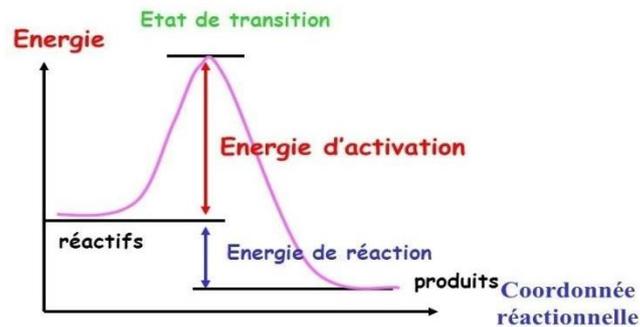


Figure 4: Illustration schématique du chemin de la réaction

Dans la figure, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration

A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrit selon l'équation d'Arrhenius [25] selon :

$$K(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

Avec :

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

k_B : La constante de Boltzman.

T : La température absolue.

h : La constante de Planck

R : La constante des gaz parfaits $R=1.9872 \text{ cal K}^{-1}\text{mol}^{-1}$

3.2 Recherche d'état de transition

La détermination des états de transition implique une connaissance de la structure optimale des points de départ (Réactif) et d'arrivés (produit), ce qui permet d'effectuer une interpolation entre ces deux points de façon automatique grâce à des algorithmes développés pour cette fin (méthode synchronie suivie d'une méthode quasi-newton (QST) [26].

Dans le but de localiser nos différents états de transition, nous avons fait appel à cette méthode, en utilisant les deux options possibles QST2 et QST3.

L'analyse des fréquences vibrationnelles des états de transition montre bien l'existence d'une et une seule valeur propre négative, dont la valeur dépend de la barrière énergétique à franchir. Pour vérifier que la structure ainsi optimisée est représentative de la coordonnée de réaction souhaitée, il est nécessaire d'effectuer une vérification de la structure de l'état de transition. l'algorithme IRC (internalReactioncoordinate) [27] permet, à partir de la structure de l'état de transition, de descendre la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire

3.3 Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction :

Il existe une infinité de chemins sur la surface d'énergie potentielle permettant de relier le point représentatif du ou des réactant(s) et le point représentatif du ou des produit(s). Tous sont appelés « chemins de réaction » et leurs abscisses curvilignes correspondent à autant de « coordonnées de réaction ». Selon les barrières d'énergie à franchir, le fait que le système suive tel ou tel chemin est plus ou moins probable. Bien que dans la réalité toutes les molécules de réactants se transformant en produits ne le fassent pas obligatoirement en suivant le même chemin, on recherche les « chemins d'énergie minimum », définis comme ceux le long desquels chaque géométrie correspond à un minimum d'énergie selon toutes les coordonnées autres que la coordonnée de réaction. Pour une même réaction chimique, plusieurs chemins d'énergie minimum peuvent exister.

3.4 IRC (IntrinsicCoordinateReaction) :

L'optimisation de géométrie d'un état de transition (TS) est une opération nécessitant une expertise de la part de l'utilisateur de ces méthodes. La construction de la géométrie initiale d'un TS sur un chemin réactionnel donné s'effectue en imaginant une structure intermédiaire entre le(s) réactif(s) initial(aux) et le(s) produit(s). A la fin de l'optimisation de géométrie du TS, une inspection des fréquences de vibration permet de vérifier si la structure finalement obtenue est effectivement un point selle de la SEP. Cependant, rien n'assure que le TS obtenu fasse effectivement parti du chemin réactionnel que l'on cherche à décrire. Autrement dit si le TS connecte les réactifs et produits désirés.

Un calcul IRC (IntrinsicReactionCoordinate) permet de vérifier le chemin réactionnel. A partir d'un point selle d'ordre 1, les chemins descendant le long de la SEP sont explorés dans deux directions (décrite par la coordonnée de réaction) menant à deux minima. Ce calcul permet donc de déterminer quels réactifs et produits sont connectés par un TS donné.

4.4 La théorie des orbitales frontières FMO

CHAPITRE II : METHODES QUANTO-CHIMIQUES

La théorie FMO a été développée dans les années 50 par Fukui pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques.

L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile.

Klopman-Salem ont donné une équation basée sur l'idée que la réactivité d'un système chimique ne peut être définie de manière absolue mais seulement relativement à un partenaire chimique. Elle s'écrit comme :

$$\Delta E = -\sum(q_a - q_b)\beta_{ab}S_{ab} + \sum Q_k Q_l / \varepsilon R_{kl} + \sum_r^{occ} \sum_s^{unocc} - \sum_r \sum_s 2 \sum_{ab} (c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2 / (E_r - E_s) \quad (17)$$

Tel que :

q_a, q_b : Populations électroniques des orbitales a et b respectivement.

b et s : intégrales de résonance et de recouvrement.

Q_k et Q_l : charges totales des atomes k et l

R : distance entre l'atome K et l

c_{ra} et c_{sb} : coefficients des orbitales atomiques a et b dans l'OM r et s

E_r et E_s : énergies des OM r et s respectivement .

Référence :

- [1] N.W. Ashcroft, N.D. Mermin, Solid State Physics, Saunders College, Philadelphia, (1976).
- [4] J.C. Slater, The self consistent field for molecules and solids Mc Graw Hill, N.Y. (1974)
- [5] Becke, A.D. J. Chem. Phys. 1986, 84, 4524
- [6] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. Phys. Rev. B 1988, 37, 785
- [7] L. H. Thomas, Proc. Cambridge Philos. Soc. 23 (1927) 542
- [8] Fermi, Z. Phys. 48 (1928) 73
- [9] Nicolas Chéron, Rappels de chimie théorique. Ecole Normale Supérieure de Lyon 27 septembre, 2011.
- [10] P. Hohenberg et W. Kohn, « Inhomogeneous electron gas », Phys. Rev. 1964, 136, B864-B871.
- [11] V. Fock, « Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems », Zeits. f. Physik, 1930, 61, 126-148
- [12] J. C. Slater, « A simplification of the Hartree-Fock method », Phys. Rev. 1951, 81, 385-390
- [13] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, « Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin analysis », Can. J. Chem. 1980, 58, 1200-1211
- [14] Perdew, J.P. Phys. Rev. B 1986, 33, 8822
- [15] Becke, A.D. Phys. Rev. A 1988, 38, 3098 density calculations: a critical
- [16] Perdew, J.P. Electronic Structure of Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991 Solids '91, P. Ziesche and H.
- [17] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 1988, 37, 785
- [18] A. D. Becke, J. Chem. Phys, 98, 1372, 1993
- [19] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev, B, 37, 785, 1988 . [20] A. D. Becke, J. Chem. Phys, 98, 5648, 1993.
- [21] E. M. Sproviero, J. A. Gascon, J. P. McEvoy, G. W. Brudvig, V. S. Batista, J. Inorg. Biochem, 100, 786, 2006.
- [22] E. Ruiz, S. Alvarez, J. Chem. Phys, 123, 164110, 2005.
- [23] F. A. Hamprecht, A. J. Cohen, D. J. Tozer, N. C. Handy, J. Chem. Phys, 109, 6264, 1998
- [24] a) H. Eyring, M. Polanyi, J. Phys, Chem, 1931, 12, 279. b) Eyring H., J. Chem. Phys., 1935, 3, 107.

CHAPITRE II : METHODES QUANTO-CHIMIQUES

[25] S. Arrhenius, Z. Phys. Chem., 1889, 4, 226, "Selected Readings in

Chemical Kinetics", M. H. Back, K. J. Laidler, Eds. Pergamon: Oxford, 1967.

[26] c.peng, p.y. Ayla, H.B. Schlegel, M.J. Frisch, J. Comput. Chem. 17, 49 (1996). Readings in chemical kinetics, Pergamon, Oxford, 1967

[27] C. Gonzalez, schlegel, H.B. An improved algorithm for reaction path following. J. Chem. Phys. 90, 2154-2161 (1989)

Chapitre III

Résultats et Discussions

1. Méthodologie de calcul

Dans ce travail tous les calculs ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian G09W [1]. Toutes les structures ont été optimisées avec les méthodes B3LYP (Becke-3-parameter-LeeYang-Parr) [2] et M06-2x [3] en utilisant la base 6-31G(d). Les calculs ont été obtenus en phase gazeuse.

Deux approches ont été utilisées pour la détermination des états de transitions : QST2 et QST3. [5] Dans la méthode QST2 deux structures de départ sont nécessaires, la structure du réactif et celle du produit. [6,7]

La structure du TS localisée par la QST2, est ensuite utilisée dans un calcul QST3 qui nécessite trois structures (le réactif, le produit, et le TS) pour déterminer une structure du TS plus exacte. La structure obtenue par ces méthodes est un point de selle d'ordre 1, qui possède une seule fréquence imaginaire. [8]

Un calcul des fréquences vibrationnelles était nécessaire pour déterminer la nature des points stationnaires, vérifier l'existence de l'état de transition et pour appliquer ensuite la technique IRC dans le but de confirmer l'unicité de l'état de transition et de déterminer le chemin réactionnel.

L'étape du calcul IRC [9] sera réalisée par la suite afin de dessiner le chemin réactionnel en descendant la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire.

2. Stabilité des molécules

Dans le but d'expliquer les structures, la stabilité des deux tautomères de PT, nous allons examiner toutes les interactions orbitales et les effets de délocalisation électronique. Les énergies stabilisantes, les moments dipolaires ont été effectués en utilisant la B3LYP/6-31G(d) et M06-2x/6-31G(d).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 1: énergies, moment dipolaire et énergies des orbitales moléculaire des molécules optimisées avec B3LYP/6-31G(d) et M06-2x/6-31G(d)

	B3LYP				M06-2x			
	E (kcal/mol)	μ (debye)	E_{HO} (ev)	E_{BV} (ev)	E (kcal/mol)	μ	E_{HO} (ev)	E_{BV} (ev)
pyrithiole	-451334.2761	4.6777	5.8246	-1.1083	-451277.81	4.9102	-7.19823	-0.098777
Pyrithione	-451398.1875	4.9734	-5.7481	-1.6139	-451556.10	5.082448	-0.695016	-0.62667
ZPT	-2014965.261	5.5934	-5.7362	-1.3190	-2014749.8	3.30047	-7.054698	-3.412309

L'analyse des résultats du tableau précédent amène que l'association de la base 6-31G(d) avec la méthode B3LYP conduirait à des valeurs d'énergies supérieures à celles de M06-2x. L'écart énergétique très élevés entre les énergies des deux tautomères montre que la pyrithione est la plus stable.

Concernant les niveaux d'énergies des orbitales moléculaires frontières HO et BV, nous remarquons que leurs valeurs ne vont pas dans le même sens que les énergies totales dans le cadre des deux tautomères.

Concernant la polarité, nous remarquons des valeurs de moment dipolaire μ proches pour les deux tautomères, ce qui montrent que la pyrithione est la plus polaire par rapport à la pyrithiole. D'autre part, les résultats de ZPT montre que dernière est la plus polaire avec B3LYP et est la moins polaire avec M06-2x.

3. Aspect énergétique de ZPT

La stabilité de ce complexe nécessite le calcul de son enthalpie de formation ΔH_f . Ainsi, les valeurs de ΔH_f obtenues pour la ZPT par la méthode DFT ont été regroupées dans le tableau 2. Notre objectif est, d'une part, de comparer sa stabilité relative à celle obtenue expérimentalement ; d'autre part, d'examiner la complexation de cette molécule par l'ion métallique Zn (II). Ceci permettra d'examiner la fiabilité de la méthode DFT/B3LYP à 6-31G(d) vis-à-vis de la coordination métal.

Tableau 2: Enthalpies de formation de pyrithione de zinc

	ΔH_f (DFT)	ΔH_f (exp)
ZPT	-3221.1729	-2958.3256

Les valeurs du ΔH_f du ZPT montrent que la complexation avec l'ion métallique Zn (II) présente une bien meilleure stabilité thermodynamique que la pyrithione seule. Ceci est en bon accord avec les résultats expérimentaux.

4. Distribution des charges

L'analyse des charges nettes des hétéroatomes permet d'identifier les sites actifs vis-à-vis de l'ion métallique Zn (II). La charge nette atomique Q_X est calculée selon l'équation :

$$Q_X = z_X - \sum_{p \in X} P_{pp} \quad \text{with} \quad P_{pp} = 2 \sum_i C_{ip}^2$$

Où :

Z est le numéro atomique de l'atome X,

P_{pp} est la population électronique de l'orbitale atomique p

C_{ip} est le coefficient de développement du LCAO.

Les résultats obtenus après optimisation de la géométrie de chaque molécule à l'état neutre permettent de réaliser une analyse des charges nettes des molécules (figure 2)

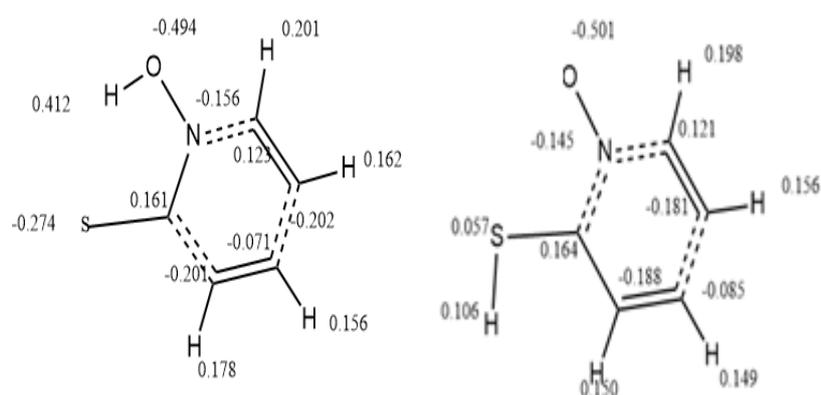


Figure 5: distribution des charges atomiques sur les deux tautomères de pyriothione.

La comparaison des charges atomiques dans les deux tautomères conduit aux résultats suivants :

- La charge négative de l'atome O dans la pyriothione est bien supérieure à celle de l'atome O dans la pyrithione, ce qui est probablement dû à l'effet inducteur attractif de l'oxygène, l'influence de l'oxygène est très sensible et atteint, en particulier l'atome d'hydrogène intermoléculaire. En fait, les charges nettes de l'oxygène entre les deux tautomères sont différentes avec une valeur de 0.07e, cela signifie que la pyriothione se déprotonne facilement.

De plus, la valeur de la charge sur l'atome de soufre est clairement trop petite. Cependant, cet atome est pu facilement impliqué dans la formation de liaison avec l'hydrogène.

5. Recherche de l'état de transition

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tous les calculs ont été effectués par la méthode B3LYP/6-31G(d), malheureusement, on a rencontré un problème de calculs pour réaliser un QST2. Ici on a assumé un état intermédiaire pour réaliser un calcul QST3. Nous allons présenter dans cette section les résultats des calculs de thermodynamique entrepris pour étudier la stabilité. Les deux propriétés thermodynamiques, la chaleur de formation ΔH et l'énergie libre d'activation ΔG ont été déterminées. Les résultats de calcul sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 3: Propriétés thermodynamiques, énergie d'activation(kcal/mol) calculés par la méthode B3LYP/6-31 G(d)

	B3LYP		
	ΔE (kcal/mol)	ΔG	ΔH
EQUILIBRE TAUTOMERIQUE	-2.2182	-7.4564	7.614947

Le Tableau 3 met en évidence que dans l'équilibre tautomérique étudié, la différence d'énergies entre les deux tautomères de pyrithione indique la facilité de migration de l'hydrogène et la délocalisation de la liaison π . L'enthalpie d'activation dans le vide, $\Delta H = 7.614947$ kcal/mol, est bien positive synonyme de processus endothermiques et une valeur négative de ΔG , synonyme d'un processus spontané et favorable.

6. Calcul IRC

Pour vérifier que la structure ainsi optimisée et représentative de la coordonnée de réaction Souhaitée, il est nécessaire d'effectuer un calcul IRC (Intrinsicreactioncoordinate) qui Permet, à partir de la structure de l'état de transition, de descendre la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire.

Nous avons utilisé les résultats de fréquence dans le calcul IRC qui permettent de vérifier les structures des états de transition qui connecte les deux minimums. L'IRC [13,14] a été effectué et tracé afin de montrer que l'état de transition (TS) est bien relié aux deux minima (réactif et produit).

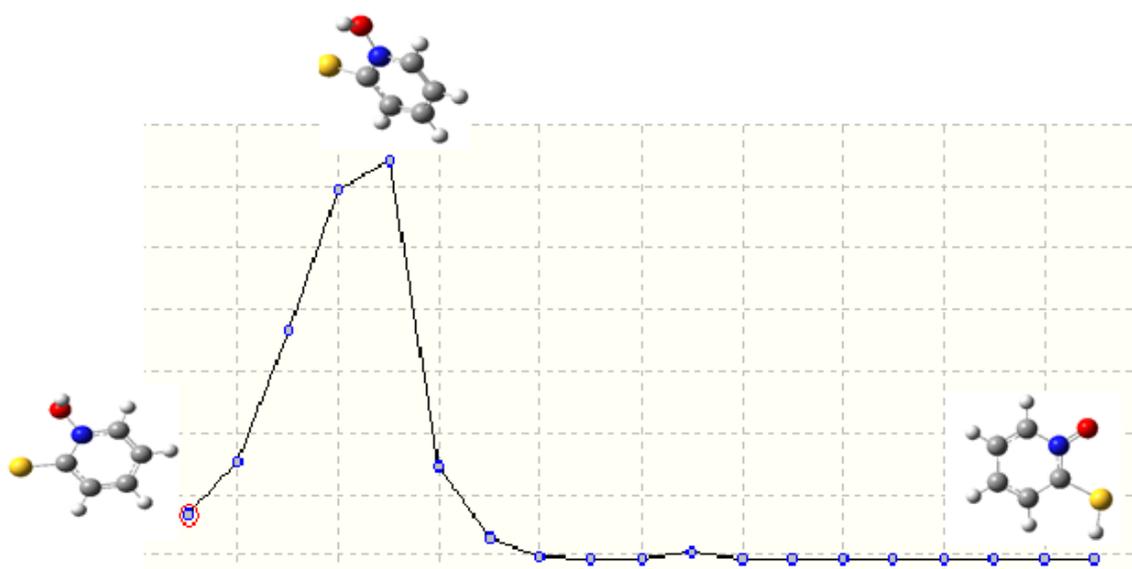


Figure 6: Illustration des orbitales frontières des produits par DFT/B3LYP 6-31G(d,p)

7. Les orbitales frontières HOMO/LUMO

Les orbitales HOMO et LUMO sont des paramètres très importants dans la chimie quantique. Les écarts énergétique frontière aide à caractériser la réactivité chimique et la stabilité des molécules. Telle que, la molécule ayant l'écart énergétique le plus petit est plus polarisable et généralement elle possède la plus haute réactivité chimique et une basse stabilité cinétique. Un grand gap énergétique HOMO-LUMO indique la haute stabilité d'une molécule.

8. L'écart énergétique $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ des réactifs

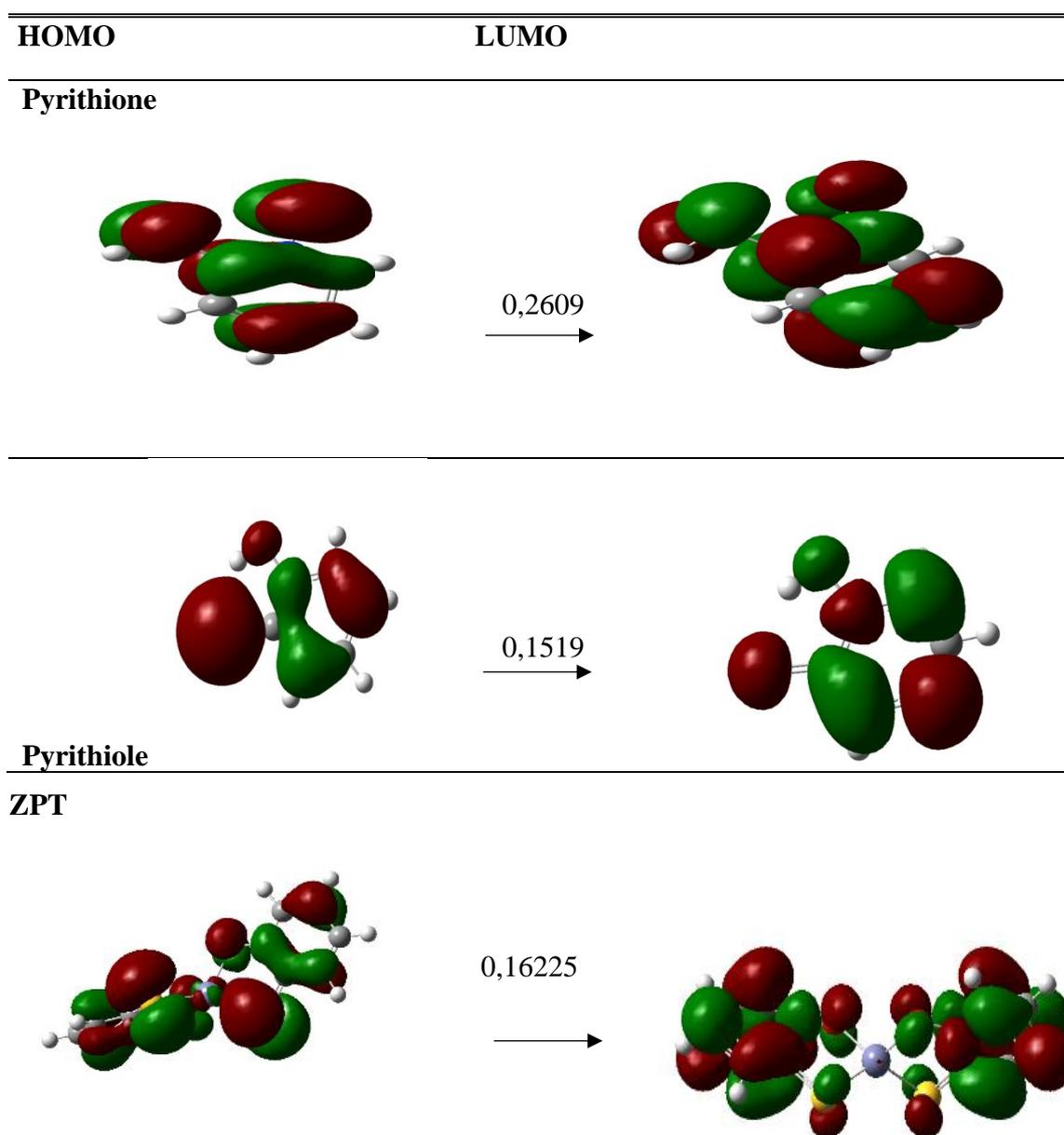


Figure 7: Les orbitales HOMO et LUMO

Le calcul des énergies des orbitales frontières et l'écart énergétique entre les deux types $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$, montre que la pyrithiole possède l'écart énergétique le plus faible ce qui indique qu'elle est la moins stable et la moins polaire, donc elle va chercher la stabilité, contrairement à la pyrithione qui est la plus stable, spontanée et favorable.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale :

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur la réaction de tautomérisation de la pyrithione et sur la réactivité observée lors de la transformation de l'hydrogène intermoléculaire. Nous avons pour cela privilégié les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et avons d'utilisé de façon complémentaire des méthodes quantitatives permettant de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires, et la DFT conceptuelle, modèle qualitatif de la réactivité chimique.

Plus généralement, l'utilisation de la DFT conceptuelle se révèlent particulièrement bien adaptés à l'étude de la réactivité chimique de la pyrithione, les propriétés thermodynamiques a confirmé que la forme thione est plus stable que la forme thiolet que la transformation est spontanée et favorable. D'autre part, l'étude des géométries moléculaires prédit que la complexation de deux pyrithione avec le zinc pour former ZPTaugmente la stabilité et l'efficacité antibactérienne de cette dernière.