

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur

Université de 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 et analytique

Présenté par :

Bouaricha Ibrahim

Intitulé

*Etude de la réaction de désamination par les méthodes de
modélisation moléculaire*

Sous la Direction de :

Lafifi Ismahan

Septembre 2020

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

À mon cher frère et mes chères sœurs pour tous leurs encouragements et leurs attentions.
A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Merci d'être toujours là pour moi.

Remerciements

En guise de reconnaissance, je tiens à témoigner mes sincères remerciements à mon encadreur Dr. Lafifi Ismahan, qui a accepté de diriger ce travail.

Je remercie également l'ensemble des membres du jury pour avoir examiné mon travail.

Enfin je ne peux pas oublier les enseignants et les gens de la faculté de Mathématiques, d'informatique et des sciences de la Matière de l'université 8 Mai 1945 Guelma où était la fin de mon chemin scientifique.

Résumé

La désamination spontanée correspond à l'hydrolyse de la cytosine en uracile, processus au cours duquel de l'ammoniac est libérée.

Dans cette étude, la méthode de DFT/B3LYP à base 6-31 G* a été appliquées pour étudier le processus désamination de la cytosine par deux molécules d'eau, quatre réactions ont été étudié : L'addition nucléophile d'une des molécules d'eau en C4 de la cytosine conduit à l'intermédiaire réactionnel IR1. IR1 est ensuite protoné au niveau du groupement exocyclique-NH₂, ce qui conduit à l'intermédiaire réactionnel cationique IR2. Une rupture de la liaison entre le carbone C4 et le groupement exocyclique -NH₃⁺ conduit au complexe IR3 entre une molécule d'uracile protonée, une molécule d'eau et une molécule d'ammoniaque. Ce dernier est en équilibre acido-basique avec le complexe P entre une molécule d'uracile, une molécule d'eau et un cation ammonium.

L'étude de la réactivité chimique de la réaction de désamination de l'ADN 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 de différentes étapes de désamination, les propriétés thermodynamiques ont été montré que la réaction est spontanée et favorable.

Abstract

Spontaneous deamination corresponds to the hydrolysis of cytosine to uracil, a process in which ammonia is released.

In this study, the method of DFT/b3lyp based on 6-31 G * was applied to study the process of deamination of cytosine by two water molecules, four reactions were studied: the nucleophilic addition of one of the water molecules in C4 of cytosine leads to the reaction intermediate IR1. IR1 is then protonated at the exocyclic NH₂ group, leading to the cationic reaction intermediate IR2. A breakdown of the bond between carbon C4 and the exocyclic NH₃⁺ group leads to the IR3 complex between a protonated uracil molecule, a water molecule and an ammonia molecule. The latter is in acid-base equilibrium with the P complex between a uracil molecule, a water molecule and an ammonium cation.

The study of the chemical reactivity of the DNA deamination reaction was carried out by the localization of the transition States by QST2 and QST3 followed by an IRC calculation for the reaction path verification of different deamination stages, the thermodynamic properties were shown that the reaction is spontaneous and favorable.

الملخص

نزع الأمين العفوي هو التحلل المائي للسيتوزين إلى اليوراسيل، وهي عملية يتم فيها إطلاق الأمونيا.

في هذه الدراسة، تم تطبيق طريقة DFT / B3LYP المعتمدة على *6-31G لدراسة عملية نزع أمين السيتوزين بواسطة جزيئي ماء، تمت دراسة أربعة تفاعلات: الإضافة المحبة للنواة لجزيئة ماء في C4 من السيتوزين يؤدي إلى تفاعل وسيط IR1. يتم بعد ذلك تثبيت بروتون على مستوى IR1 في مجموعة NH2 الحلقية الخارجية، مما يؤدي إلى التفاعل الموجب الوسيط IR2. يؤدي انهيار الرابطة بين الكربون C4 ومجموعة NH3 الحلقية الخارجية إلى مجمع IR3 بين جزيء اليوراسيل البروتوني وجزيء الماء وجزيء الأمونيا. الأخير في حالة توازن حمضي قاعدي مع مركب P بين جزيء اليوراسيل وجزيء ماء وكاتيون أمونيوم.

تم إجراء دراسة التفاعل الكيميائي لتفاعل إزالة أمين الحمض النووي من خلال توطين حالات الانتقال بواسطة QST2 و QST3 متبوعاً بحساب IRC للتحقق من مسار التفاعل لمراحل مختلفة من نزع الأمين، والخصائص الديناميكية الحرارية لقد ثبت أنه يتفاعل تلقائياً وبشكل إيجابي.

Table de figures

Figure 1: Exemple de désamination de l'ADN	2
Figure 2 : De la cellule à la protéine	3
Figure 3 : Associations des nucléotides par les liaisons hydrogènes	4
Figure 4 : Boucle non appariée créée par un glissement lors de la réplication	5
Figure 5 : Le mécanisme de désamination de la cytosine avec 2 molécules H ₂ O	7
Figure 6: Mécanisme de désamination de la 5-méthylcytosine avec H ₂ O en milieu portique	8
Figure 7 : Organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique	14
Figure 8 : Illustration schématique du chemin de la réaction	16
Figure.9 : Diagramme d'énergie potentielle d'une transformation en deux actes élémentaire	17
Figure 10: Mécanisme réactionnel par stades.	18
Figure 11 : représentation géométrique des molécules optimisées	25
Figure 12 : Profil énergétique en kcal/mol d'une réaction de méthylation de l'ADN déterminé par DFT/B3LYP :6-31G*	28

Liste des tableaux :

Tableaux 1 : Les différentes énergies des géométries et les moments dipolaires, calculées avec 6-31G (d) et 6-31++G*	26
Tableaux 2 : Propriétés thermodynamiques, enthalpies et enthalpies libres d'activation (kJ/mol) calculés par la méthode B3LYP/ 6-31G*.	27

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
C	Cytosine
G	Guanine
T	Thymine
A	Adénine
C	Carbone
IR	intermédiation Réaction
TS	Transition state
NH ₂	Ammoniac
NH ₃ ⁺	Ion ammonium
H ₂ O	Eau
5-Mecyt	5-methylcytosine
ADN	Acide désoxyribonucléique
E	Energie
H	Opérateur Hamilton
E _e	Energie d'électron
Σ	Somme
α, β	Fonction de spin
AM1	AUSTIN MODEL
PM3	Parametrization model
MNDO, CNDO, NDDO	Des méthodes semi empirique
OM	Orbital moléculaire
CLOA	Combinaison linéaire d orbital atomique
DFT	Densité fonctionnel théorique
SCF	Champ auto cohérons
B3LYP	Fonction hybride
6 -31G (d) , 6-311+G (d,p)	Des base de calcul
TST	Théorie de l'état de transition
QST	Etat de transition
TS	Etat de transition
LDA	Approximation de la densité locale
EHT	Méthode de Huckel étendu
R _{ab}	la distance entre a et b
LYP	La fonction de la corrélation
MH	Méthode de Huckel
HF	Hartree fock

Tables de matière

• Introduction générale	1
• CHAPITRE I La désamination de l'ADN	
• Introduction.....	2
I. L'ADN.....	
II. Les dommages de ADN.....	4
II.1. Mésappariements.....	4
II.2. La désamination.....	5
III. Mécanismes réactionnels étudiés.....	6
III.1. Désamination de Cytosine.....	6
III.2. Désamination de 5-Méthylcytosine.....	7
• Références	9
• CHAPITRE II Méthodes quantiques et cinétique chimique de la réaction	
• Introduction	10
I. Méthodes de chimie quantique	11
I.1 Approximations Fondamentales.....	11
I.1.1 L'approximation Born-Oppenheimer.....	11
I.1.2 L'approximation d'Orbitales Moléculaires.....	12
II. Méthodes de calculs.....	12
II.1 Méthodes semi empiriques.....	12
II.2 Méthodes ab initio.....	12
II.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité.....	13
II.3.1 Fonctionnelle hybride B3LYP	15
Base 6-31 et 6-311G.....	15
III. Aspects fondamentaux et appliqués de la cinétique chimique.....	16
III.1 Mécanisme réactionnel	16
III.1.1 Acte élémentaire et état de transition.....	16
III.1.2 Intermédiaire réactionnel et mécanisme réactionnel.....	17

III.2 Théorie de l'état de transition.....	18
Limites de La théorie de l'état de transition	20
Références	21
• CHAPITRE III Résultats et discussion	
Introduction.....	22
I.Utilisés	22
I.1 ChemBio3D.....	22
I.2 Gaussian.....	22
II Méthodologie de calcul	23
II.1. Recherche de l'état de transition	23
II.2. Calcul IRC.....	24
III. Discussion des résultats.....	24
III.1. Optimisation des géométries initiales.....	24
III.2. Mécanismes réactionnels étudié.....	26
• Conclusion générale	29
• Références.....	30

Introduction générale

La recherche et la synthèse des composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire, qui est une technique permettant de construire, visualiser, manipuler et d'analyser la structure et la réactivité d'un système de particules. L'évolution des outils informatiques ont permis le développement important de nouveaux outils spécialement dédiés à la modélisation moléculaire.

La grande taille d'une molécule d'ADN et la complexité de son environnement naturel rendent nécessaire l'élaboration de modèles de cette molécule pour en appréhender la réactivité. Cette dernière peut ensuite être étudiée expérimentalement, grâce à diverses méthodes de chimie analytique, mais elle peut également être simulée. C'est cette dernière approche qui a été choisie pour ce travail, avec à la base des simulations réalisées, la théorie de la chimie quantique. Il s'agit donc de comprendre par une approche microscopique les conséquences observées expérimentalement à l'échelle macroscopique.

Le premier chapitre partie de ce travail, concerné à une revue bibliographique ; nous avons présenté un aperçu général sur le phénomène de désamination, la cytosine, la 5-methylcytosine et les mécanismes réactionnels proposés pour ces deux dernière.

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

Les résultats et la discussion ont été détaillés dans le troisième chapitre.

Une conclusion générale clos ce mémoire.

CHAPITRE I

La désamination de l'ADN

• Introduction

Au cours du cycle cellulaire, les molécules d'ADN sont fidèlement reproduites. Mais il arrive que l'information génétique subisse des modifications qui surviennent spontanément ou qui sont introduites volontairement par génie génétique.

Des modifications spontanées de la molécule d'ADN se produisent durant l'intégralité du cycle cellulaire. Une cytosine peut spontanément perdre son groupement NH₂ (désamination) et se transformer en uracile.

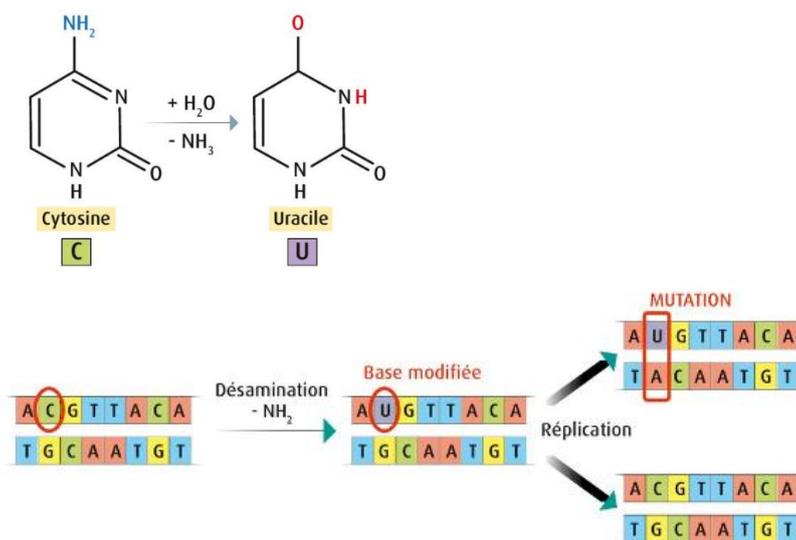


Figure.1 : Exemple de désamination de l'ADN

1. L'ADN

La molécule ADN est constituée d'un grand nombre de nucléotides (environ 3,3 milliards de paires de nucléotides) qui vont permettre la création d'acides aminés, composants des protéines. On compte 4 sortes de nucléotides (appelés aussi bases) symbolisés par les lettres A, C, G et T respectivement nommés Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine (figure 1). Un nucléotide est une structure chimique composée d'une base azotée, d'un phosphate et d'un sucre.

Ces quatre nucléotides suffisent pour coder la fabrication de 20 acides aminés présents dans notre corps. Des chaînes de 100 à 1000 acides aminés vont constituer les protéines qui sont les “hommes à tout faire” de notre corps. Les protéines vont en effet permettre le bon fonctionnement de nos organes, de nos yeux, nos muscles et de toutes les fonctions vitales de notre organisme. Les milliers de protéines présentes dans notre corps gèrent toute notre activité biologique en passant par la création de molécules ou par la transmission d’informations. Les protéines qui ont une activité de catalyseur sont appelées des enzymes. Ainsi la protéine qui permet de copier une molécule ADN en deux molécules ADN identiques est une enzyme appelée ADN polymérase.

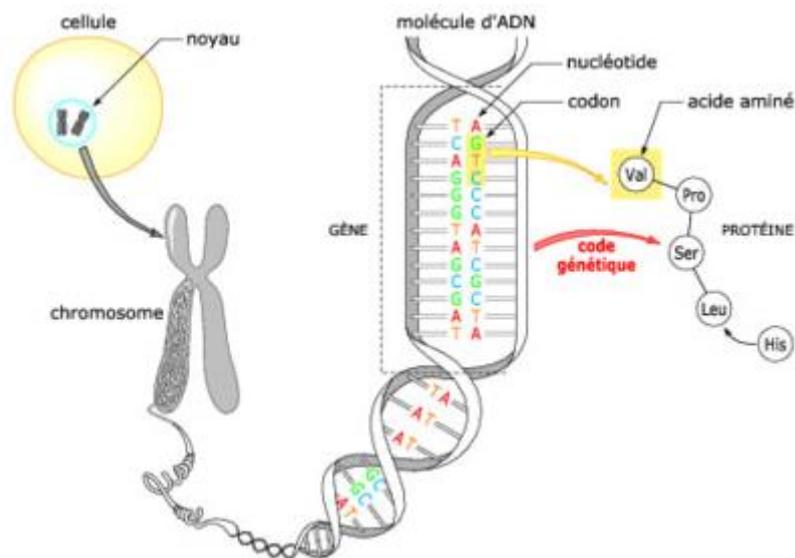


Figure.2: De la cellule à la protéine

Notre ADN est composé de deux brins, plus exactement de deux chaînes complémentaires de nucléotides. Les deux chaînes sont complémentaires car il existe une complémentarité chimique qui fait que la Guanine fait toujours face à la Cytosine et l’Adénine toujours face à la Thymine à l’aide de liaisons moléculaires appelées “liaisons hydrogènes” (3 pour le couple G-C et 2 pour le couple A-T). On peut représenter ces deux brins de manière schématique :

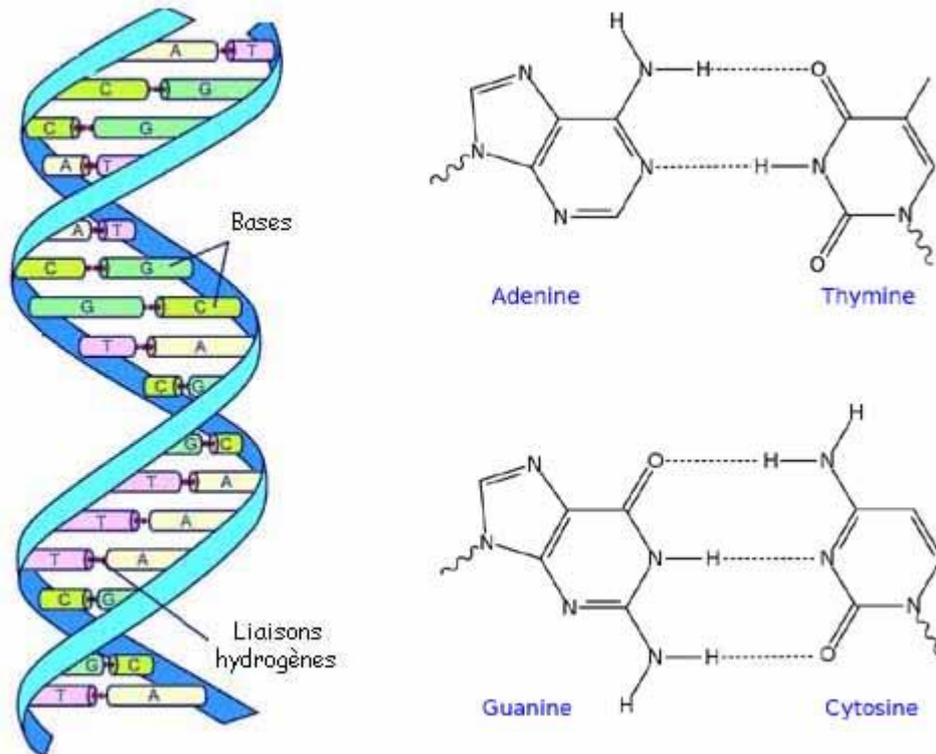


Figure.3 : Associations des nucléotides par les liaisons hydrogènes

II. Les dommages de ADN

Au cours de la vie cellulaire, l'ADN est constamment endommagé par des agents endogènes et exogènes. Les réactions ainsi induites conduisent à des modifications chimiques de l'AND. L'ADN peut être modifié par des agents physiques comme les radiations ionisantes (rayons X et gamma), et la lumière ultra-violette, et aussi par des agents chimiques : Des réactions hydrolytiques spontanées comme la désamination peuvent aussi avoir lieu.

Les types de dommages de l'ADN sont variés:

II. 1 Mésappariements :

L'ADN peut subir des processus de dégradation spontanée. En effet, la double hélice peut être altérée en raison de son instabilité chimique (vide supra) mais aussi lors de la réplication, suite à des erreurs générées par les polymérase. La formation de mésappariements ou de boucles non appariées peut être la conséquence de l'introduction d'une base erronée par une polymérase lors de la réplication et d'un glissement d'un brin par rapport à l'autre par cette polymérase

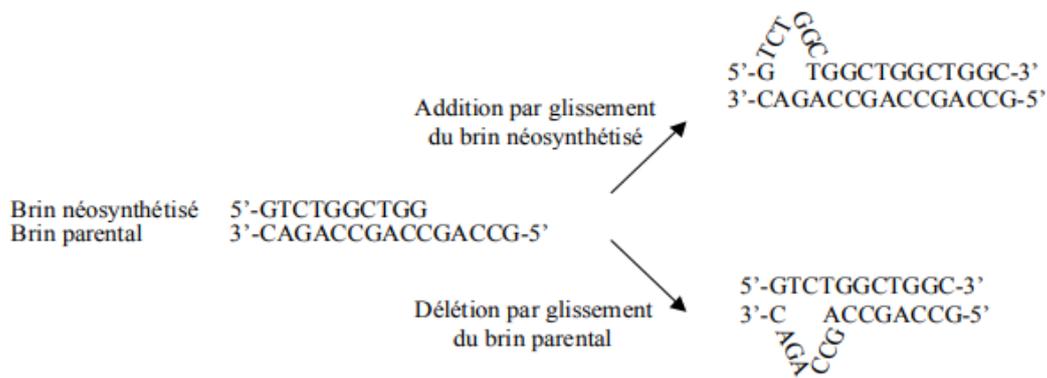


Figure.4 : Boucle non appariée créée par un glissement lors de la réplication

Ces erreurs enzymatiques sont très mutagènes si elles ne sont pas réparées. Pour prévenir l'induction de ces processus délétères, de nombreuses vérifications sont effectuées lors du processus de réplication. En effet, lors de la division cellulaire suivante, les polymérase reçoivent les deux brins de l'ADN de manière efficace étant donné que les bases insérées sont normales. De plus, un système de réparation post-réplication a été développé par les organismes vivants : ainsi la correction des mésappariements fait intervenir une méthylation.

II.2. La désamination

Les premières études cinétiques de la réaction de désamination spontanée de la cytosine et ses dérivés remontent aux années 1960, L'hydrolyse de la cytosine en uracile est une lésion très fréquente dans les organismes vivants. [1,2] La présence anormale d'uracile dans l'ADN est facilement détectée et la base est efficacement excisée par l'enzyme DNA uracile-N-glycosylase.

La cytosine méthyle en C5 est elle aussi susceptible de se désaminer dans les conditions Physiologiques de température et de pH. Elle est hydrolysée en thymine, une des bases de l'ADN. La lésion est alors réparée suite à l'identification du mésappariement G : T. Cependant, La 5-méthylcytosine se désamine quant à elle spontanément quatre à cinq fois plus vite que la cytosine. [3-6]. Il est à noter que la mutation d'un résidu 5-méthylcytosine en thymine, dans le brin complémentaire est de loin la mutation la plus fréquente dans les cancers humains, ce qui en fait une lésion importante à étudier.

La désamination, en chimie organique, représente la fuite d'une molécule d'un groupe amine, avec pour conséquence la production d'une molécule d'ammoniac. Ici, la désamination est une hydrolyse mettant en jeu les bases contenant des amines exocycliques.

La désamination de l'amine exocyclique de l'adénine, la guanine, la cytosine et la 5-méthylcytosine (formée par méthylation épigénétique de la cytosine), conduit respectivement aux bases hypoxanthine, xanthine, uracile et thymine [7]. Néanmoins, les désaminations les plus courantes concernent la cytosine et la 5-méthylcytosine. Chimiquement, cela implique le remplacement d'un groupement donneur de liaison H « amino » par un groupement accepteur « oxo », ce qui modifie les propriétés d'appariement des bases et peut donc conduire à des altérations de la séquence codante.

III. Mécanismes réactionnels étudiés

III.1. Désamination de Cytosine

Almatarneh et al ont proposé un mécanisme dans le cas où l'agent électrophile doit être la cytosine non protonée, et l'agent nucléophile est une molécule d'eau [8]. Afin d'abaisser l'énergie d'activation associée à l'addition nucléophile de la molécule d'eau en C4 de la cytosine, on a proposé de rajouter une seconde molécule d'eau dans le système moléculaire afin de jouer le rôle d'assistant à l'addition nucléophile.

Le mécanisme réactionnel proposé pour la désamination de cytosine est un mécanisme en quatre étapes, schématisé sur la Figure 1. Le réactant, noté R, est un complexe stabilisé par liaisons hydrogènes entre une molécule de cytosine et deux molécules d'eau. L'addition nucléophile d'une de ces dernières en C4 de la cytosine conduit à l'intermédiaire réactionnel IR1 où le carbone C4 est tétraédrique. Cette étape, associée à l'état de transition TS1, se fait avec la participation de la seconde molécule d'eau. La réaction ayant lieu en milieu aqueux et donc portique, l'intermédiaire réactionnel IR1 est ensuite protoné au niveau du groupement exocyclique $-NH_2$, ce qui conduit à l'intermédiaire réactionnel cationique IR2, dont la rupture de la liaison entre le carbone C4 et le groupement exocyclique $-NH_3^+$ via l'état de transition TS2 conduit au complexe IR3 entre une molécule d'uracile protonée, une molécule d'eau et une molécule d'ammoniaque. Ce dernier est en équilibre acido-basique avec le complexe P entre une molécule d'uracile, une molécule d'eau et un cation ammonium.

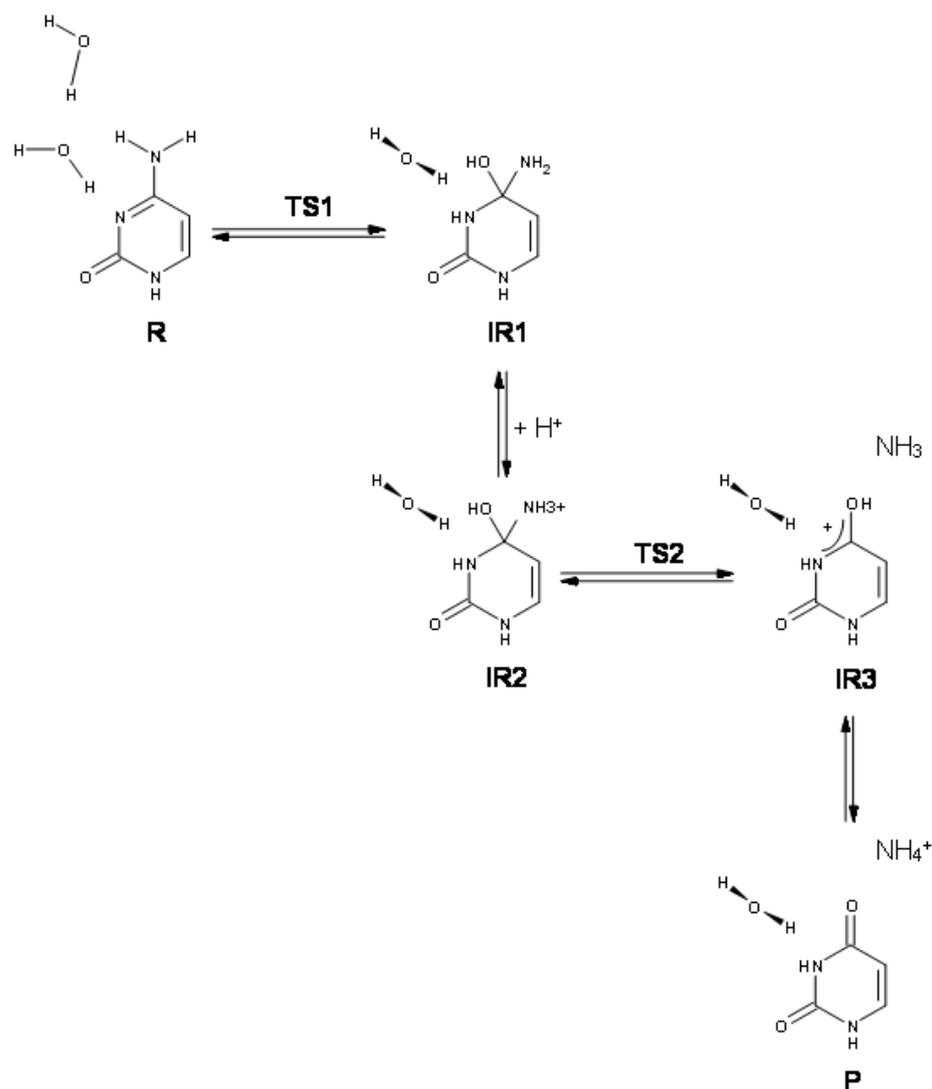


Figure.5 : Le mécanisme de désamination de la cytosine avec 2 molécules H₂O [9]

III.2. Désamination de 5-Méthylcytosine

Le mécanisme de désamination du 5-MeCyt dans des solutions aqueuses neutres impliquera vraisemblablement une protonation en N3 dans l'étape initiale, accompagnée d'une réaction d'addition-élimination conduisant à la perte hydrolytique du groupe 4-amino exocyclique comme également proposé pour la Cytosine.

Le mécanisme étudié ici est la réaction de désamination de la 5-méthylcytosine avec H₂O en milieu aprotique qui conduit à la formation de thymine en interaction avec un cation ammonium et une molécule d'eau ; est un mécanisme en trois étapes où le 5-MeCyt neutre est directement attaqué par un dimère d'eau. L'intermédiaire résultant est ensuite protoné pour

permettre l'élimination d'un cation ammonium. Cette voie est la plus représentative de la désamination en milieu protique à pH neutre.

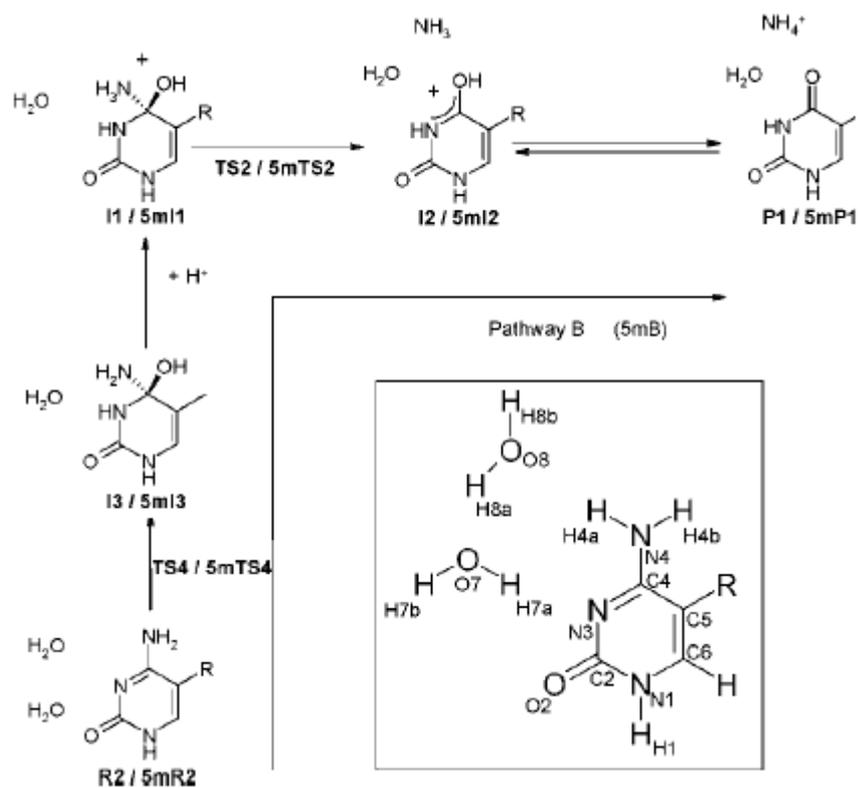


Figure.6 : Mécanisme de désamination de la 5-MeCyt avec H_2O en milieu protique. [9]

Reference

- [1]. T. Lindhal, « Instability and decay of the primary structure of DNA », *Nature* 1993, 362, 709-715.
- [2]. M. Hopreiter, V. Jaenicke, D. Serre, A. von Haeseler et S. Paabo, « DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA », *Nucleic Acids Research* 2001, 29, 4793-4799.
- [3]. S. Tremblay, T. Douki, J. Cadet et J. R. Wagner, « 2'-Deoxycytidine Glycols, a Missing Link in the Free Radical-mediated Oxidation of DNA », *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 20833-20838.
- [4]. J. R. Wagner, C.-C. Hu et B. N. Ames, « Endogenous oxidative damage of deoxycytidine in DNA », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 3380-3384.
- [5]. R. J. Boorstein, T. P. Hilbert, R. P. Cunningham et G. W. Teebor, « Formation and stability of repairable pyrimidine photohydrates in DNA », *Biochemistry* 1990, 29, 10455-10460.
- [6]. T. Douki, G. Vadesne-Bauer et J. Cadet, « Formation of 2'-deoxyuridine hydrates upon exposure of nucleosides to gamma radiation and UVC-irradiation of isolated and cellular DNA », *Photochem. & Photobiol. Sci.* 2002, 1, 565-569.
- [7] LINDAHL, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362:709-715; 1993.
- [8] M. H. Almatarneh, C. G. Flinn, R. A. Poirier et W. A. Sealskin, « Computational Study of the Deamination Reaction of Cytosine with H₂O and OH⁻ », *J. Phys. Chem. A.* 2006, 110, 8227-8234.
- [9] V. Labet, A. Grand, C. Morell, J. Cadet et L. A. Eriksson, « Proton catalyzed hydrolytic deamination of cytosine: a computational study », *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120, 429-435.

CHAPITRE II

Méthodes quantiques et cinétique chimique de la réaction

Introduction

Le Développement important des moyens informatiques (mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie, ...) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire "la Modélisation Moléculaire". La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calculs théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, elle est donc complémentaire à l'expérience.

Nous citons dans ces lignes les principaux objectifs de la chimie théorique [1],

- Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires ; Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée
- Évaluation de la validité d'une structure moléculaire. La plupart des méthodes de calculs quantiques utilisent l'approximation de Born Oppenheimer (BO).

I- Méthodes de chimie quantique

I.1- Approximations Fondamentales

Le premier axiome de la théorie quantique stipule que tout état d'un système n'évoluant pas, dans le temps constitué de N particules est complètement décrit par une fonction mathématique Ψ , appelée fonction d'onde, qui dépend des coordonnées de chacune des particules. Même si la fonction d'onde ne possède aucune signification physique, la quantité $|\Psi|^2$ [1] permet de déterminer la probabilité de présence des particules dans un élément de volume. Le second axiome énonce que l'action d'un opérateur mathématique hermétique sur cette fonction permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante. Ainsi l'opérateur associé à l'énergie E est l'opérateur Hamiltonien H. La fonction d'onde exacte est fonction propre de l'opérateur Hamiltonien complet :

$$H \Psi = E \Psi$$

I.1.1-L'approximation Born-Oppenheimer

Les noyaux ayant une masse beaucoup plus importante que celle des électrons, il est alors possible, selon l'approximation de Born-Oppenheimer [2], de considérer leurs mouvements comme étant très lents par rapport à celui des électrons. Les électrons se déplacent alors dans un champ de noyaux fixes. Dans ce cadre, l'énergie cinétique des noyaux peut être supposée constante et nulle et la répulsion entre les différentes paires de noyaux considérées également comme constante. Cet Hamiltonien est alors utilisé pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique :

$$H_e \Psi_e = E_e \Psi_e$$

Ψ_e est la fonction d'onde électronique. Elle dépend explicitement des coordonnées électroniques et paramétriquement des coordonnées nucléaires. Selon le principe de Pauli [3], la fonction d'onde doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées de deux électrons. E_e représente l'énergie électronique. Pour obtenir l'énergie totale E' dans un champ de noyaux fixes, on ajoute un terme de répulsion nucléaire à l'énergie électronique :

$$E' = E_e + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}$$

Dans ce manuscrit les symboles H, Ψ et E désignent respectivement l'Hamiltonien électronique, la fonction d'onde électronique et l'énergie totale calculée pour des positions fixes des noyaux.

I.1.2- L'approximation d'Orbitales Moléculaires

La fonction d'onde la plus simple qui respecte le principe de Pauli peut s'écrire sous la forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater [4]. Ce déterminant pondéré par un facteur de normalisation est construit à partir d'un ensemble de fonctions monoélectroniques, ou spinorbitales χ , définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM) Ψ , par une fonction de spin α ou β :

$$\chi^i(x) = \Psi^i(x) \cdot \alpha^i(x)$$

$$\chi^j(x) = \Psi^j(x) \cdot \alpha^j(x)$$

Ce déterminant peut également s'écrire plus simplement :

$$\Psi = |\chi^1 \chi^2 \dots \chi^n|$$

II. Méthodes de calculs : Les méthodes dérivant de la mécanique quantique sont nombreuses et chacune présente avantages et inconvénients. Choisir la plus exacte n'est pas nécessairement une garantie de succès : il convient d'identifier celle qui se prêtera le mieux aux études envisagées.

II.1. Méthodes semi empiriques :

Dans un calcul *ab initio* la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certaines de ces intégrales sont faciles à calculer, tel que les intégrales mono-électroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales bi-électroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution. La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace[5], c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques. Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. . Les méthodes les plus connues sont la méthode AM1 "Austin Model 1" [6] et la méthode PM3 "Parametrization Model 3" [7] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier

II.2. Méthodes *ab initio* :

Le but ultime en chimie quantique est de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger, ce qui revient à chercher les énergies. Les méthodes *ab-initio* sont des méthodes non empiriques, il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA [8]. Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. Cette méthode permet d'obtenir des résultats fiables et précis pour des molécules de petite taille. Cependant

il est également possible d'obtenir de bons résultats à partir de méthodes quantiques moins exigeantes en moyens informatiques : les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont atteint un niveau de fiabilité compétitif avec des méthodes *ab initio* incluant la corrélation électronique, tout en permettant de réduire considérablement la charge de calculs

II.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) reposent sur le théorème d'Hohenberg-Kohn [9] décrit en 1964. Ce théorème stipule que toutes les propriétés électroniques d'une molécule peuvent être déterminées à partir de sa densité électronique. Un an plus tard, en introduisant des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle d'énergie, Kohn et Sham [10] ont développé l'algorithme auto-cohérent (SCF) de la résolution de l'équation de Schrödinger.

Cette autre méthode, plus récente, repose justement sur une approximation plus abrupte : remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique. Le théorème de Hohenberg-Kohn [Hohenberg] donne une légitimité théorique à cette méthode en démontrant l'existence d'un lien entre la densité électronique et l'énergie totale, dans l'état fondamental du système.

De même, il convient en DFT comme dans les méthodes de type Hartree-Fock de faire préalablement un choix judicieux de base d'états. L'allègement calculatoire apporté par la DFT fut la cause de son succès depuis les années 1970 en physique du solide ou les systèmes étudiés comportent souvent un nombre d'atomes interdisant le recours aux méthodes *ab initio* précédemment citées. Par contre, en chimie quantique, il fallut attendre les années 1990 pour que des approximations plus raffinées rendent la DFT suffisamment précise face aux méthodes *ab initio*.

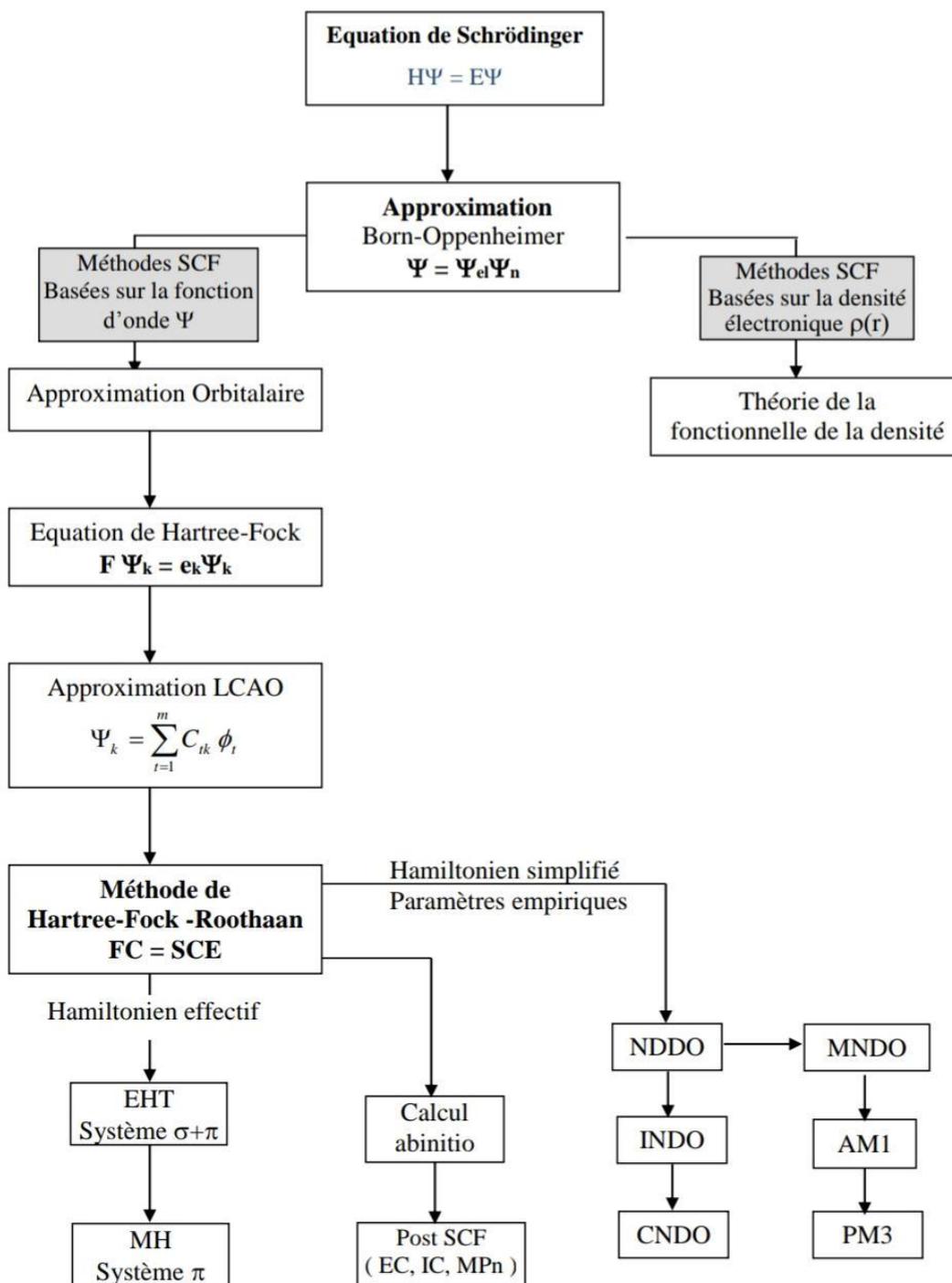


Figure7 : Organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique

II.3.1. Fonctionnelle hybride B3LYP :

Les fonctionnels hybrides ont été développés par Axel Becke en 1993 [11]. L'approche est basée sur l'addition d'une partie d'échange issue de la théorie Hartree-Fock, nommée énergie d'échange exacte, à l'énergie d'échange DFT. A titre d'exemple, la fonctionnelle BLYP a été transformé en B3LYP en ajoutant une fraction d'échange exacte

$$E_{xc}^{B3LYP} = a_0 E_x^{LDA} + (1 - a_0) E_x^{exact} + a_0 \Delta E_x^{B88} + E_c^{LDA} + a_2 (E_c^{LYP} + E_c^{LDA})$$

$a = 0:20$; $b = 0:72$ et $c = 0:81$, sont des paramètres ajustés expérimentalement par rapport à l'énergie d'atomisation, potentiels d'ionisation, affinité protonique et les énergies d'un ensemble de molécules. Malgré qu'un nombre assez important de fonctionnelles ont été développées, la B3LYP reste la plus utilisée malgré qu'elle a été proposée en 1993.

II.3.2. Base 6-31G et 6-311G :

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions, une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur et deux fonctions de base approchées respectivement par trois gaussiennes « interne » et une gaussienne « externe » pour décrire les électrons de valence [12].

Concernant la base 6-311G, chaque OA de cœur d'un atome est représentée par une gaussienne unique contractée composée de 6 primitives et chaque orbitale de valence par trois gaussiennes « interne » et une gaussienne « externe ». Dans la base 6-311G, encore plus étendue, chaque orbitale de valence est représentée par cinq gaussiennes, réparties en trois groupes [13]

Les fonctions de polarisation : le but de ces orbitales est de décrire une modification de la forme de la densité électronique autour d'un noyau. Pratiquement, il s'agit de modifier la forme des orbitales atomique. Pour cela, il suffit d'ajouter des orbitales de type p aux atomes d'hydrogène, des orbitales de type d au carbone...

Les fonctions diffuses : le but de ces orbitales est de décrire une modification de la densité électronique à longue distance du noyau. Ceci est particulièrement vrai pour les atomes chargés ou radicalaire pour lesquels ces électrons sont généralement localisés dans des orbitales plus diffuses. Pratiquement, il s'agit d'ajouter une fonction avec un plus petit exponentiel permettant une « extinction » moins rapide de la fonction. Pour cela, il suffit d'ajouter à l'orbitale considéré un orbitale de même type mais de n (nombre quantique principal) plus grand.

III- Aspects fondamentaux et appliqués de la cinétique chimique

III .1 Mécanisme réactionnel

III.1.1 Acte élémentaire et état de transition

On appelle acte élémentaire une transformation ayant effectivement lieu à l'échelle moléculaire en une seule étape. Étant donné la faible probabilité de rencontre de plus de deux espèces différentes à l'échelle moléculaire, les modifications structurales pouvant avoir lieu sont généralement minimales :

- Création d'une nouvelle liaison (addition) ;
- Rupture d'une liaison (dissociation) ;
- Création et rupture concertées d'une liaison (substitution) ;
- Plus rarement : création et rupture concertées de plusieurs liaisons (cas des réactions péricycliques).

Une façon classique de représenter un acte élémentaire par son aspect énergétique consiste à tracer l'évolution de l'énergie potentielle du système en fonction de la coordonnée réactionnelle. Un tel exemple est représenté Figure I.1.

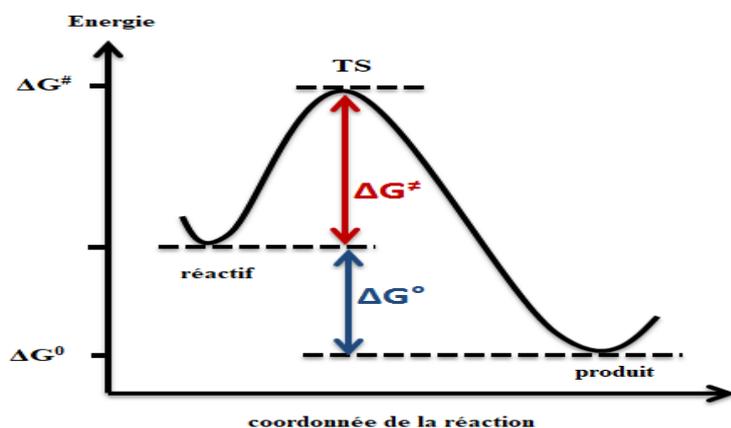


Figure 8 : Illustration schématique du chemin de la réaction

Sur ce diagramme d'énergie potentielle apparaissent deux vallées correspondant aux espèces stables que sont le système des réactifs et le système des produits. Ces deux vallées sont séparées par un unique col, appelé état de transition. Par nature, l'état de transition correspond à une structure instable, structure la plus haute en énergie potentielle sur le chemin réactionnel. La différence d'énergie potentielle entre le fond de la vallée des réactifs et l'état de transition est appelée énergie d'activation. Ce n'est qu'à la fin du XX^{ème} siècle que des informations sur la dynamique des états de transition ont pu être obtenues, grâce à des techniques de spectroscopie femtoseconde. Cette énergie d'activation rend compte de l'énergie à fournir pour réaliser l'acte élémentaire en ce qui concerne l'énergie potentielle du système.

III.1.2 Intermédiaire et mécanisme réactionnels

Dans la majorité des transformations étudiées, plusieurs actes élémentaires ont lieu de façon successive. Le profil d'énergie potentielle consiste alors en l'alternance de cols et de vallées, comme représenté Figure I.2.

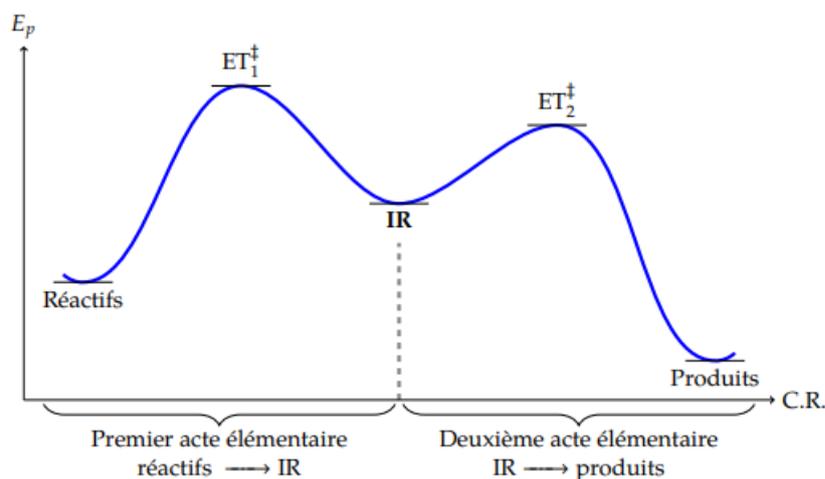


Figure 9 : diagramme d'énergie potentielle d'une transformation successive

Les vallées intermédiaires entre celles des réactifs et des produits correspondent à des espèces stables, appelées intermédiaires réactionnels. Comme ces intermédiaires réactionnels sont stables, il est a priori possible de les isoler et de les caractériser.

Dans les études mécanistiques de réactions organiques ou organométalliques, l'objectif principal est l'identification des intermédiaires réactionnels. Le chapitre III de cette thèse est un exemple d'une telle étude. La connaissance exhaustive des différents intermédiaires réactionnels conduit à un mécanisme réactionnel.

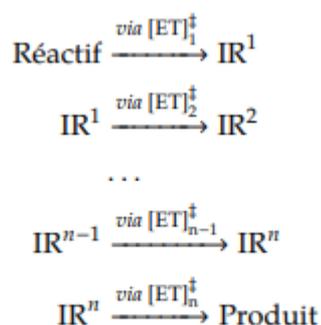


Figure.10: Mécanisme réactionnel par stades.

Un corollaire à la présence d'intermédiaires réactionnels successifs est l'existence de barrières d'énergie d'activation successives. Ces différentes énergies d'activation correspondant à des actes élémentaires plus ou moins « difficiles » à réaliser du point de vue microscopique (i.e. plus ou moins contraignants en terme d'approche des réactifs), certaines étapes pourront être plus difficilement réalisées que d'autres. Parmi toutes les étapes du mécanisme, une étape possède la plus grande énergie d'activation. Cette étape est appelée étape cinétiquement déterminante. Un deuxième objectif de l'étude mécanistique en chimie de synthèse consiste ainsi à identifier l'étape cinétiquement déterminante, qui fixe la vitesse globale de la réaction.

III.2. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses [14-16]:

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.

•Même lorsque réactants et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).

• Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique.

• La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition. Dans ces conditions, la constante de vitesse k est donnée par l'équation d'Eyring.

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}\right) \text{ avec :}$$

k_B la constante de Boltzmann,

h la constante de Planck,

R la constante des gaz parfaits,

T la température,

$\Delta^\ddagger S^\circ$ l'entropie d'activation,

$\Delta^\ddagger H^\circ$ l'enthalpie d'activation,

$\Delta^\ddagger G^\circ$ l'enthalpie libre d'activation.

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés. Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques du ou des réactant(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique. L'équation d'Eyring introduit le même type de dépendance entre constante de vitesse d'une réaction élémentaire et température que la loi empirique d'Arrhenius. Cependant, l'énergie d'activation E_a que l'on peut déduire d'une étude cinétique expérimentale et l'enthalpie d'activation ΔH° que l'on peut tirer du calcul de la surface d'énergie potentielle n'ont pas exactement la même signification physique. Il est important d'arriver à relier les deux afin de pouvoir établir une comparaison expérience/calcul. Ce lien

dépend de la molécularité de la réaction élémentaire, ainsi que du milieu dans lequel elle se déroule (phase gazeuse / phase liquide). Ainsi, en phase gazeuse, il est clairement établi que :

$$E_a = \Delta H^\circ + RT (1 - \Delta n)$$

Où $(1 - \Delta n)$ est défini comme la molécularité du processus.

Limites de La théorie de l'état de transition

De manière générale, la TST a fourni aux chercheurs un outil conceptuel pour comprendre le déroulement des réactions chimiques. Bien que la théorie soit largement reconnue, elle a ses limitations. Ainsi, la théorie postule qu'une fois que la structure de transition descend la surface d'énergie potentielle, elle donne un produit (ou un ensemble de produits). Cependant, dans certaines réactions, cet état de transition peut traverser la surface d'énergie potentielle d'une manière telle qu'il conduise à une sélectivité non produite par la TST.

La TST est aussi basée sur le postulat du comportement classique des noyaux atomiques [17]. De fait, on postule qu'à moins que les atomes ou les molécules se percutent avec assez d'énergie pour former les structures de transition, la réaction ne se produit pas. Cependant, selon la mécanique quantique, pour toute barrière d'énergie finie, il existe une possibilité que les particules puissent la traverser (effet tunnel). Si l'on considère les réactions, cela signifie qu'il existe une chance que les molécules puissent réagir même si elles ne se rencontrent pas avec assez d'énergie pour passer la barrière d'énergie [18]. Bien que cet effet soit *a priori* négligeable pour des réactions avec des énergies d'activation importantes, il devient beaucoup plus important pour des réactions avec des barrières relativement basses, la probabilité de « tunneling » croissant lorsque la hauteur de la barrière décroît.

La théorie de l'état de transition échoue à décrire certaines réactions à hautes températures. La théorie postule que le système réactionnel passera par le point-selle de plus basse énergie, dont le point le plus énergétique est appelé état de transition, sur la surface d'énergie potentielle. Si cette description est cohérente avec les réactions se produisant à des températures relativement basses, dans les hautes températures, les objets chimiques occupent des modes d'énergies vibrationnelles plus élevés. Leurs mouvements deviennent plus complexes et les collisions peuvent conduire à des états de transition très éloignés de ceux prédits par l'énergie d'état de transition. Cet éloignement à la TST peut être observé même dans l'échange simple entre l'hydrogène diatomique et un radical hydrogène [19].

Étant données ces limitations, de nombreuses alternatives ont été développées.

References

- [1] S. K. Niazi, *Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical Scientist Inc.*, USA, 2007.
- [2]. Atkins, P.W. *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press: Oxford, 1983
- [3]. Born, M.; Oppenheimer, J.R. *Zur Quantentheorie der Molekeln*. *Ann. Physik* 84, 457-484, 1927.
- [4]. Atkins, P.W. *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press: Oxford, 1983.
- [5] Szabo; Ostlund, N.S. *Modern Quantum Chemistry*. Macmillan: New York, 1982.
- [6] J. L. Rivail, *Elements de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS Editions, Paris, 1999.
- [7] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902-3909, 1985.
- [8] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, 209–220, 1989.
- [9] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techn. Ing., 2007.
- [10] P. Hohenberg, W. Kohn, *Physical Review B*, 136, 864-871, 1964.
- [11] W. Kohn, J. L. Sham, *Physical Review A*, 140, 1133-1138, 1965.
- [12] A. D. Becke, *the journal of Chemical Physics*, 98, 1372-1377, 1993.
- [13] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24, 89, 1928; V. Fock, *Z. Physik*, 61, 126, 193
- [14] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98, 1372 (1993).
- [15] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, « *Current status of Transition-State Theory* », *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 12771-12800.
- [16] E. Wigner, « *The transition state method* », *Trans. Faraday Soc.* 1938, 34, 29-41.
- [17] K. J. Laidler, « *Theories of chemical reaction rates* », *McGraw-Hill series in advanced chemistry*, McGraw-Hill Inc., 1969
- [18] Eyring, H.; *Journal of Chemical Physics*, 1935, 3, 107-115
- [19] Masel, R. *Principles of Adsorption and Reactions on Solid Surfaces*; Wiley, New York, 1996

CHAPITRE III

Résultats et discussion

Introduction

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique permettent de réaliser des expériences dites *in silico* dans lesquelles, il est alors possible de déterminer les paramètres géométriques des molécules avec une très grande précision, ainsi que de calculer leurs énergies relatives. Les méthodes de chimie quantique permettent également de calculer diverses propriétés électroniques et optiques des molécules, permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou au moins la rationalisation de leur réactivité.

I. Logiciels utilisés :

I.1. ChemBio3D :

Il peut être utilisé pour la création, la manipulation et l'analyse des structures moléculaires en trois dimensions, qui peuvent être créées ou importées par le programme ChemDraw.

On peut dire que ce logiciel est un outil indispensable dans le domaine de la chimie, la médecine, la biologie, ... etc. [1].

I.2. Gaussian :

Gaussian est un programme utilisé par les chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour la recherche dans des domaines établis et émergents d'intérêt chimique. A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, structures moléculaires et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires et électroniques issus de ces types de calcul de base. Il peut être utilisé pour étudier les molécules et les réactions en vertu d'un large éventail de conditions, y compris des espèces stables et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme de courte durée et des structures intermédiaires et de transition. Notons que nous avons utilisé dans ce mémoire la version gratuite 2003[2]. Notons que la dernière version utilisée actuellement par les laboratoires et

les centres de recherche est celle de l'année 2009. Le code Gaussian est rapidement devenu un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé.

II. Méthodologie de calcul

Tous les calculs de cette étude ont été effectués par le programme Gaussian 09, [3] l'interface GaussView05 [4] a été utilisée pour visualiser les structures moléculaires. On a réalisé l'optimisation géométrique par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP [5] et en choisissant les bases 6-31G (d) et 6-31+G (d, p)

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.

La réalisation des profils énergétiques de la surface d'énergie potentielle, nous a permis de faire une comparaison entre les valeurs des énergies relatives et de déterminer par la suite les points stationnaires favorables énergétiquement.

II.1. Recherche de l'état de transition

Deux approches ont été utilisées pour la détermination des états de transitions : QST2 et QST3. [6] Dans la méthode QST2 deux structures de départ sont nécessaires, la structure du réactif et celle du produit. [7,8]

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. [9]

L'étape du calcul IRC [10] 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.

Pour un minimum sur la Surface l'Energie Potentielle, toutes les constantes de force des modes normaux sont positives, pour chaque mode de vibration il y a une force de rappel, comme celle du ressort. Quand les atomes effectuent un mouvement, cette force les tire et les ralentit jusqu'à ce que les atomes se déplacent dans le sens inverse, et le mouvement est

périodique. Pour un état de transition, l'une des vibrations qui est le long des coordonnées de la réaction est différente. Le mouvement des atomes selon ce mode prend l'état de transition vers le produit final ou le réactif, sans aucune force de rappel. Cette vibration unique qui correspond à une fréquence imaginaire (valeur négative), fait passer l'espèce par la géométrie de l'état de transition. [11]

II.2. 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 (Intrinsic reaction coordinate) [12] 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 le TS est bien relié aux deux minima (réactif et produit).

La cinétique nous informe sur la vitesse d'apparition et de disparition des réactifs et des produits

III. Discussion des résultats

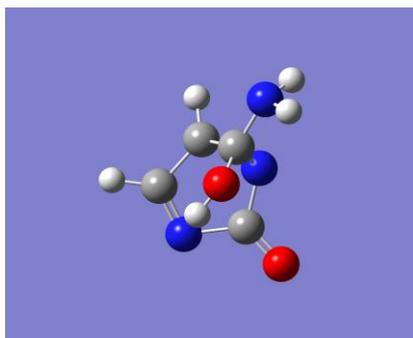
III.1. Optimisation des géométries initiales

Un maximum, un minimum ou les points de selles sont des points critiques dans la surface d'énergie, qui sont caractérisés par un gradient nul. Pour les distinguer il faut calculer la matrice hessienne :

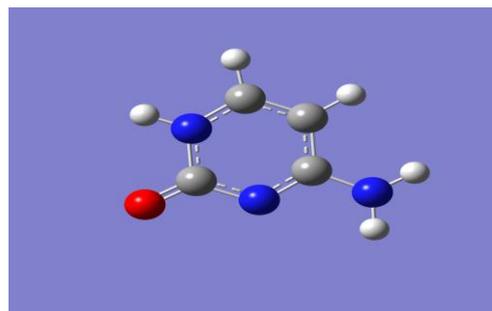
- Un minimum est caractérisé positive.
- Un maximum est caractérisé négative.
- Les points selles sont caractérisés par des valeurs propres négatives et positives. Le nombre de valeurs propres négatives donne l'ordre du point selle.

Autrement dit, les réactifs et les produits sont caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration positives tandis qu'un état de transition est caractérisé par la présence d'une et une seule valeur négative dite : la fréquence imaginaire.

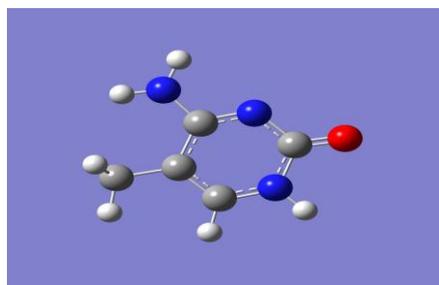
Après avoir optimisé séparément chaque structure impliquée dans le mécanisme de méthylation de cytosine, par la méthode les méthodes B3LYP/ 6-31G (d), 6-311+G (d, p) on a pu déterminer les structures d'énergie minimale - minimum globaux- de chaque structure (Figure IV.2)



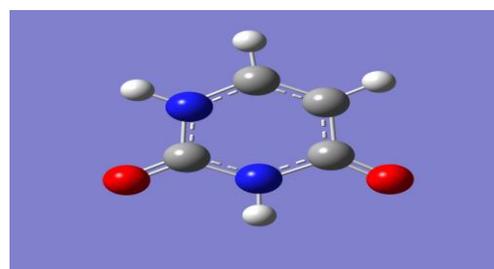
1-aminohydroxyoxoperidine



cytosine



5-methylcytosine



uracile

Figure 11 : représentation géométrique des molécules optimisées

Le tableau suivant montre les différentes d'énergies des géométries optimisées ainsi que les moments dipolaires, calculées avec la base, 6-31G (d) et la base 6-31++G* de la méthode B3LYP.

Tableau.1 les différentes énergies des géométries et les moments dipolaires, calculées avec 6-31G (d) et 6-31++G*

	6-31g (d)		6-311++g (d ,p)	
	E (u.a)	μ (Debye)	E (u.a)	μ (Debye)
Cytosine	-395.053133	6.795672	-392.013533	6.795499
IR1	-431.683098	7.807962	-418.983068	7.807802
IR2	-411.936362	4.182024	-401.663293	4.181996
IR3	-467.522537	4.844024	-476.005225	4.84843937
Uracile	-414.847489	4.656379	-404.798423	4.656248

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 la base 6-31++G*. Les fonctions de polarisation ont été incluses dans la base du fait de la nécessité de décrire correctement des liaisons hydrogènes. Cependant, compte-tenu du fait que tous les systèmes sont soit neutres soit positivement chargés, il a été choisi de ne pas ajouter de fonctions diffuses dans ce qui suit.

L'écart énergétique très élevé entre la cytosine et l'uracile montre que cette dernière est la plus stable.

Concernant la polarité, les valeurs du moment dipolaire μ montrent que IR1 est le plus polaire parmi les autres réactifs et IR2 est le moins polaire.

III.2. Mécanismes réactionnels étudié

Tous les calculs ont été effectués par la méthode B3LYP/6-31G (d), malheureusement on n'a pas pu trouver tous les états de transitions entre les intermédiaires à savoir l'étape de l'équilibre acido-basique entre l'uracile protonée, une molécule d'eau et une molécule d'ammoniaque et l'uracile, une molécule d'eau et un cation d'ammonium et on a rencontré beaucoup de problèmes de calculs pour réaliser un QST3. Ici on a assumé que les états de transition sont qui correspond au celles obtenus par QST2. Nous allons présenter dans cette section les résultats des calculs obtenus. 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.

Les enthalpies et enthalpies libres dans le vide des différents points caractéristiques du mécanisme proposé pour la réaction de désamination de cytosine. On notera que ces valeurs sont exprimées relativement aux états de transition dont la géométrie a été optimisée sous contrainte pour imposer une orientation correcte entre les réactifs et les produits.

Tableau.2 Propriétés thermodynamiques, enthalpies et enthalpies libres d'activation (kJ/mol) calculés par la méthode B3LYP/ 6-31G*.

Système	ΔH (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
R→IR1	121,4	138.54
IR1→IR2	-911,1	-36,6
IR2→IR3	-29,2	+18.1
IR3→P	/	/

Le Tableau.2 met en évidence que dans le mécanisme réactionnel étudié, l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine est l'étape cinétiquement déterminante, avec une enthalpie libre d'activation $\Delta G_{R-TS1-IR1} = 138,54$ kJ/mol. L'enthalpie d'activation dans le vide, $\Delta H (R-TS1-IR1) = 121,4$ kJ/mol, une valeur positive Signifiant une transformation endothermique.

La participation d'une seconde molécule d'eau contribue donc à abaisser considérablement l'énergie d'activation de l'addition nucléophile. On remarquera d'ailleurs que cette valeur obtenue pour l'enthalpie d'activation dans le vide est très proche de la valeur de l'énergie d'activation déterminée expérimentalement - $E_a = 117 \pm 4$ kJ/mol.

Pour la deuxième étape qui est la protonation du groupement exocyclique $-NH_2$ de IR1 l'enthalpie libre de réaction ΔG est une valeur négative ($\Delta G = -36,6$ kJ/mol), synonyme d'un processus spontané et thermodynamiquement favorisée.

Les calculs montrent aussi que l'étape suivante d'élimination d'une molécule d'ammoniaque à partir d'IR2, est relativement facile, avec une enthalpie libre d'activation $\Delta G = + 18,1$ kJ/mol et thermodynamiquement favorable avec une enthalpie de réaction $\Delta H = -29,2$ kJ/mol.

On a rencontré des difficultés de calcul pour le transfert d'un proton de l'uracile protoné vers la molécule d'ammoniaque, dans un équilibre acido-basique. Cet équilibre reste une étape à déterminer.

Après des optimisations des géométries et détermination des états de transition on a dessiné le profil de la surface d'énergie potentielle – figure.2

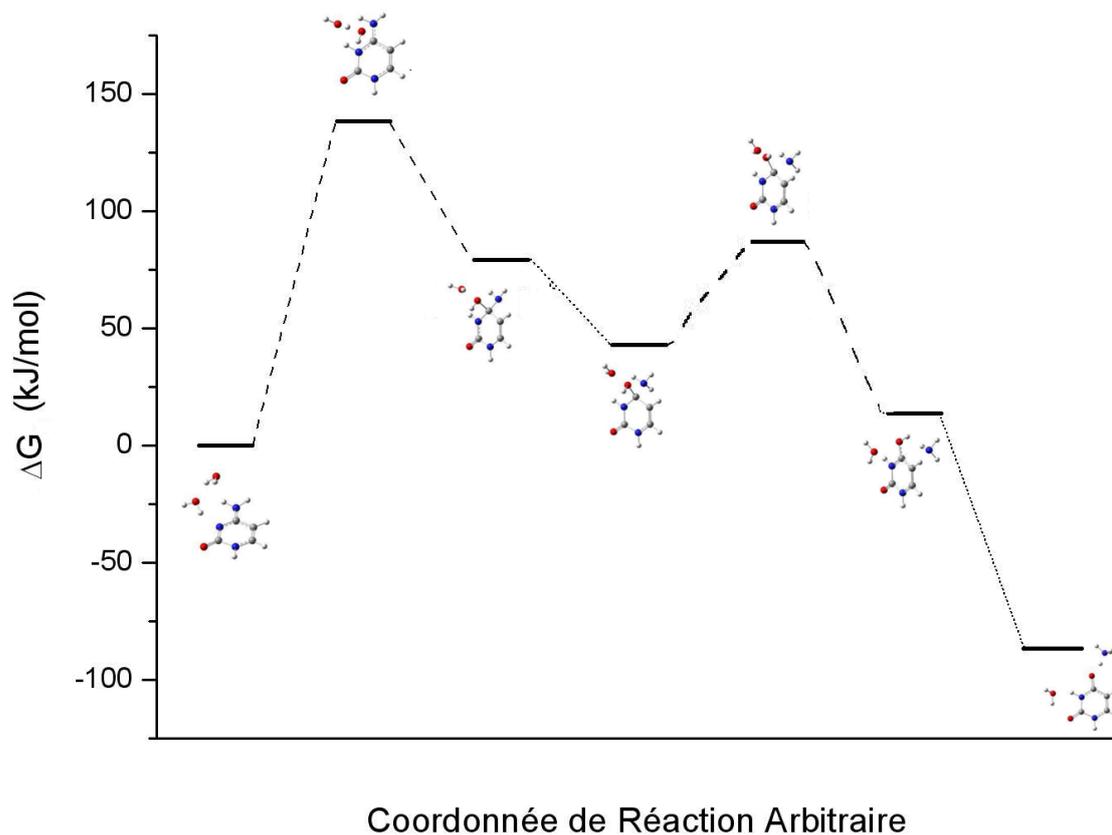


Figure. 12 : Profil énergétique en kJ/mol d'une réaction de méthylation de l'ADN déterminé par DFT/B3LYP :6-31G*

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur un mécanisme réactionnel de la désamination de l'ADN et sur la réactivité observée lors de la transformation de cytosine en uracile. Nous avons pour cela privilégié les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et avons 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 révèle particulièrement bien adaptés à l'étude de la réactivité des bases nucléiques, que ce soit à l'état. Un seul exemple a été étudié tout au long de ce travail à cause des circonstances exceptionnellement difficiles de Covid 19, et il reste encore beaucoup d'informations à comprendre plus en détails.

La DFT conceptuelle permet également par le tracé de profils de réaction d'étudier les principes de réactivité. Le contrôle cinétique et thermodynamique réservée aux différentes étapes de mécanisme a confirmé que l'addition nucléophile d'une molécule d'eau en C4 de la cytosine est l'étape cinétiquement déterminante et que la protonation du groupement exocyclique $-NH_2$ de IR1 est thermodynamiquement favorisée.

Références

- [1] Chem Office 8.0, CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, U.S.A., 2008.
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
- [3] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [4] W. Gaussview, A. E. Frisch, A. B. Nielsen and A. J. Holder, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburg, PA 15106, USA. 2003.
- [5] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* 98, 11623 (1994).
- [6] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem*, 1996, 17, p49-56.
- [7] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, 1931, 12, p279.
- [8] H. Eyring, *J. Chem.Phys.*, 1935, 3, p107-115.

- [9] J. Petre, W. Atkins, *Chimie physique. de Boeck université S. A., Paris*, 2000, 831, p832.
- [10] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *An J. Chem. Phys*, 1989, 90, p2154-2161.
- [11] E. G. Lewars, *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of molecular and Quantum Mechanics*, 2nd edition, p33-34.
- [12] S. Wawzonek, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. Soc*, 1950, 72, p2118.
- [13] S. Wawzonek, M. F. Thelan, P. J. Thelan, *J. Am. Chem. SOC*. 1951, 73, p2806.
- [14] S. Wawzonek, T. P. Culbertson, *J. Am. Chem. SOC*, 1959, 81, p3367.