

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Une étude théorique comparative de l'aspirine et du paracétamol

Présenté par :

**HASSANI
DJAROUN**

**Farida
Tinhinane**

Soutenu publiquement, le 28 / 09 / 2016,

devant le Jury composé de :

A. AMAR

MAITRE DE CONFERENCE

UMMTO

PRESIDENT

R. LARABI

MAITRE DE CONFERENCE

UMMTO

EXAMINATEUR

D. HIKEM

MAITRE DE CONFERENCE

UMMTO

EXAMINATEUR

M.A BENMENSOU

MAITRE DE CONFERENCE

UMMTO

ENCADREUR

Remerciements :

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à remercier en premier lieu Dieu qui nous a donné la force d'achever cette étude.

Nous remercions nos très chers parents pour leurs soutiens et leurs patiences.

Nous tenons encore à remercier notre promoteur M^r BENMENSOUR Mohamed Ali qui nous a guidés durant cette période du travail. Sans oublier tous les enseignants le long de notre chemin d'étude, nos amis de nous avoir aidé. Le personnel de la bibliothèque de département de science technique et de la salle informatique.

Nous remercions M^{me} Anissa AMAR, Maître de conférences au Département de chimie, Faculté des Science à l'UMMTO, qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger et d'être présidente de jury de ce travail.

Nous exprimons notre sincères remerciements à M^{me} Djamila HIKEM, Maître de conférences au Département de chimie, faculté des sciences à l'UMMTO, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons notre plus vifs remerciement à M^{me} Razika LARABI, Maître de conférences au Département de chimie, faculté des sciences à l'UMMTO, pour avoir accepté de faire partie du jury.

Et à toute personne ayant contribué et de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci

Dédicace

Dieu merci, Dieu merci Dieu merci... !

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents pour leur aide et leur soutien tout au long de mes études et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui et j'espère qu'un jour je serai capable de leur donner ou moins le minimum car quoiqu'on face on arrivera jamais à leurs rendre tout

A mon très cher frère : Boussad

A mes très chères sœurs : Ouïza ; Nacéra.

A mon grand -père et grand -mère

A Mes tentes et toutes leurs grandes familles

A tous mes cousins et cousines

A toute ma famille

A ma binôme Tinhinane et sa famille.

A tout mes amies et particulièrement : Nadia, Hassina ,djejega ; Siham ; karima et faroudja.

A tout la section de chimie pharmaceutique

A tous ceux que j'aime et je respecte.

Farida

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

Ma chère mère pour son dévouement et sa compréhension, Mon cher père pour son soutien et pour ses énormes sacrifices.

« Que dieu les protèges »

« Papa, maman, je vous aime »

Mes chers frères ; Amazigh, Zinne dîne, et mon petite frère Houssam.

Mes chères sœurs ; Lilia, Thanina.

Mes cousins et cousines surtout ; Fatima, Hayet, Lynda, Faroudja, Samira, Saïda, Lila, Sonia, Malik, Khalid, et leurs familles.

Mes oncles et mes tantes qui m'ont appris le sens de la cohésion familiale.

Ma binôme Farida et sa famille.

Mes chers amis (es) qui m'ont encouragé ; Sonia, Farida, Ourida, Salwa, Khawla, Dihia, Fatima, Cyssilial, Tassadit, hanane et Amal.

Tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près.



Résumé

Les antalgiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur et la fièvre. Le but de la médecine et des autorités médicales, c'est la prise en charge de la douleur et l'amélioration du "confort" du malade et donc pour faire accélérer sa guérison. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés par les antalgiques dits de palier 1, tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique) et le paracétamol, ces médicaments sont prescrits généralement en première intention, ils sont dits périphériques car ils agissent au niveau local (plutôt que sur la transmission des signaux de douleur au niveau du cerveau comme les médicaments morphiniques des deux autres niveaux). Plusieurs de ces médicaments sont disponibles en automédication.

Le paracétamol n'a pas d'inconvénients comme l'irritation de la muqueuse gastrique. Il présente peu d'effets secondaires et n'intervient pas dans le processus de coagulation du sang comme l'aspirine, contrairement à l'aspirine qui ne présente que très peu de contre-indications et d'effets secondaires indésirables.

Dans ce travail nous proposons d'étudier théoriquement des réactions de synthèses des molécules antalgique de palier I (aspirine, paracétamol) ; à l'aide des moyens informatique, en utilisant le programme Gaussian09. Nous avons étudié les propriétés énergétiques, structurelles ...etc., tous nos calculs ont été effectués au moyen de deux méthodes. La première méthode est une méthode semi-empirique (PM6), qui n'est qu'une étape préliminaire, une fois on est sûr, on passe à une méthode plus sophistiquée, qui est la méthode(DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G*.

Les objectifs principaux de nos travaux consistent à une comparaison entre les réactions de synthèses de l'aspirine et du paracétamol par la présentation des résultats des calculs quantique au moyen de la méthode DFT avec fonctionnel hybride B3LYP et la base standard 6-31g* et la méthode semi-empirique (PM6).

Liste des abréviations

AAS : Acide acétylsalicylique.

CP : Comprimé.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

PG : prostaglandines.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

OMS : l'organisation mondiale de la santé.

PA : principe actif.

COX (1, 2 et 3) : Cyclo-oxygénase (1,2 et 3)

PAP : para-aminophénol

PGHS : prostaglandine H2 synthase

DCI : dénomination commun internationale

MM : Mécanique Moléculaire

MQ : Mécanique Quantique

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité

B3LYP : Becke-3-Lee-Yang-Parr

SE: Méthodes Semi-Empiriques.

HF: Hartree-Fock.

BO: Born-Oppenheimer.

OA: orbitales atomiques.

OM: orbitales moléculaire.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap.

NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap.

AM1 : Austin Model 1

PM3: Parametric Method 3

PM6 : Parametric Method 6

CI : Interaction de configuration

MRCI : Interaction de configuration multi référence

MCSCF : la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle.

LCAO-MO : Linear Combination of Atomic Orbitals – Molecular Orbitals

STO : Orbitales de type Slater

GTO : Orbitales de type gaussien

SEP : Surface d'énergie potentiel

Liste des figures

Figure 1 : Formule semi- développée de l'aspirine (AAS)

Figure 2 : saule blanc

Figure 3 : reine-des-prés

Figure 4 : Réaction de synthèse de l'aspirine (réaction d'estérification)

Figure 5 : Formule semi- développée du paracétamol

Figure 6 : Ecorce de cinchoca

Figure 7 : Réaction de synthèse du paracétamol (Para-aminophénol+anhydride acétique).

Figure 8 : Réaction de synthèse du paracétamol (Para-aminophénol+acide acétique)

Figure 9 : Géométrie optimisée de l'aspirine avec LH et les charges atomiques de Mulliken

Figure 10 : Géométrie optimisée de l'aspirine sans LH et les charges atomiques de Mulliken

Figure 11 : Géométrie optimisée de l'acide acétique et les charges atomiques de Mulliken

Figure12 : Géométrie optimisée de l'acide salicylique et les charges atomiques de Mulliken

Figure13 : Géométrie optimisée de l'anhydride acétique et les charges atomiques de Mulliken

Figure14 : Réaction de synthèse de l'aspirine à partir d'acide salicylique et l'acide acétique.

Figure15 : Réaction de synthèse de l'aspirine à partir d'acide salicylique et l'anhydride acétique.

Figure16 : Surface d'énergie potentielle de l'acide salicylique et l'acide acétique au niveau PM6

Figure17 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de l'aspirine à partir de l'acide acétique et de l'acide salicylique au niveau B3LYP et PM6

Figure18 : Variation de l'énergie totale en fonction des coordonnées de la réaction de l'acide salicylique et l'anhydride acétique en PM6

Figure19 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de l'aspirine à partir de l'anhydride acétique et de l'acide salicylique au niveau B3LYP et PM6

Figure20 : Géométrie optimisée de para-aminophénol et les charges atomiques de Mulliken

Figure21 : Géométrie optimisée l'anhydride acétique et les charges atomiques de Mulliken

Figure 22 : Géométrie optimisée de l'acide acétique et les charges atomiques de Mulliken

Figure 23 : Géométrie optimisée du paracétamol et les charges atomiques de Mulliken

Figure24 : Réaction de synthés du paracétamol à partir de para-aminophénol avec l'anhydride acétique.

Figure25 : Réaction de synthèse du paracétamol à partir de para-aminophénol avec l'acide acétique.

Figure26 : Chemin réactionnel du para-aminophénol +anhydride acétique au niveau PM6

Figure27 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse du paracétamol à partir de l'anhydride éthanoïque et le para-aminophénol par les méthodes B3LYP et PM6

Figure 28: Surface d'énergie potentielle de la réaction de synthèse du paracétamol à partir du para-aminophénol et l'acide acétique au moyen de la méthode PM6

Figure29 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse du paracétamol à partir de l'acide acétique et le para-aminophenol au niveau B3LYP et PM6

SOMMAIRE

I .Introduction général	1
Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et du paracétamol	
I- a. L'aspirine	3
I-a-1. Présentation de la molécule l'aspirine	3
I-a-2. Origine de mots aspirine	3
I-a-3.L'historique.....	4
I-a-4.Synthèse industrielle de l'aspirine	6
I-a-5.Mode d'action de l'aspirine	8
I-a-6.Les effets bénéfiques	9
I-a-7.Effets indésirables	9
I-b. Le Paracétamol	10
I-b-2.Composition et réactivité	10
I-b-3.Historique	11
I-b-4.Synthèse du paracétamol	11
I-b-5.Posologie.....	12
I-b-6.Propriétés pharmacologiques.....	13
I-c. Comparaison du paracétamol avec l'aspirine	14
I-d. Conclusion	15
Chapitre II : Les méthodes de la chimie quantique	
I-1. Introduction.....	16
I-2. Equations et principes fondateurs	16
I-2-1. Equation de Schrödinger	16
I-3. Méthodes semi-empiriques	17
I-4. Méthode ab-initio.....	18
I-4-1. Méthode de Hartree-Fock.....	18
I-4-2. Les méthodes post Hartree-Fock	19
I-5. Déterminant de Slater	20
I-5-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli	20
I-5-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM)	20
I-5-3. Les bases d'orbitales atomiques	22
I-6. Théorie de la fonctionnelle de la densité	22
I-6-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn.....	22
I-6-2. Approximation utilisées en DFT	23
I-6-2-1. Approximation de la densité local (LDA).....	23
I-6-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA)	24
I-6-3. Les fonctionnelles d'échange.....	24
I-6-4. Les fonctionnelles de corrélation.....	25

I-6-5. Les fonctionnels hybrides.....	26
Chapitre III : Résultats et discussions	
I. Méthodologie de calculs	28
Partie I : L'aspirine	28
1. Présentation des composés étudiés	28
1-1. Optimisation géométriques des produits et des réactifs au niveau B3LYP/6-31g* et PM6.....	28
1-1-1.Optimisation géométriques de l'aspirine.....	29
1-1-2.Structures géométriques optimisées des réactifs et distribution de Charges atomiques	30
1-1-3.Analyse des charges	31
1-2.Chemins réactionnels	32
1-2-1.Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et L'acide acétique	32
1-2-2.Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et l'anhydride acétique.....	34
1-3.Etat de transition.....	35
2. Discussion et comparaison entre les deux chemins réactionnels de synthèse de l'aspirine	35
Partie II : Paracétamol.....	35
1. Présentation des composés étudiés de la réaction de synthèse du paracétamol	35
1-1.Optimisation des réactifs et des produits de la réaction de synthèse du paracétamol Et la distribution de charge au moyen de la méthode DFT et PM6.....	35
1-1-1. Distribution de charge électronique	36
1-2.Chemin réactionnel et détermination de l'état de transition	38
1-2-1.Détermination du chemin réactionnel	39
1-2-1-1.Rapprochement entre le para-aminophénol et anhydride acétique au niveau PM6 et détermination de l'état de transition au niveau PM6 et B3LYP	39
1-2-1-2. Rapprochement entre le para-aminophénol et l'acide acétique au niveau PM6 et détermination de l'état de transition au niveau PM6 et B3LYP	40
Références bibliographiques.....	44
Conclusion général	48

I. Introduction générale

Pendant les deux dernières décennies, des progrès remarquables dans le domaine de l'informatique, que se soit la fabrication des machines de calculs de plus en plus puissantes, qui permettent le traitement et la résolution des problèmes compliqués, mais aussi, la conception des différents logiciels informatiques, on trouve plusieurs types de systèmes d'exploitation (Windows, Unix, Linux, Ubuntu,...), ainsi, des logiciels que l'on peut utiliser dans plusieurs domaines scientifiques, ce qui nous intéresse en tant que chimistes, sont les logiciels et programmes qui touchent le domaine de la chimie d'une manière générale, une nouvelle discipline en chimie appelée modélisation moléculaire ou chimie computationnelle (chimie informatique), cette branche de chimie dans laquelle des ordinateurs sont des outils de travail indispensables, en chimie pharmaceutique cette discipline peut concurrencer le domaine de la synthèse de nouvelles formules présentant des intérêts thérapeutiques, et nous permet d'une manière théorique, le développement des médicaments, l'étude de l'interaction médicament-êtres vivants, mais aussi la conception de nouvelles formules chimiques, et la découverte de nouveaux médicaments ainsi que de leurs propriétés. Les progrès rapides réalisés dans la conception des logiciels et dans le matériel qui les accompagnent fait que la plus part des opérations qui étaient, uniquement, réalisables par des informaticiens avertis, peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires [1].

La mécanique quantique (la modélisation moléculaire) implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques, basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger, permettant de déterminer la représentation géométrique ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [2].

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés par les antalgiques dits de « palier 1 » [3]; un antalgique est une variété de médicaments permettant d'atténuer, voir de supprimer la douleur, tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique) et le paracétamol, car ils sont prescrits en première intention. Ils sont sans doute les médicaments les plus vendus dans les pharmacies. Ils sont simples d'utilisation, vendus à des prix abordables, et peuvent être obtenus sans ordonnance.

L'aspirine est le médicament le plus populaire au monde. Il a connu un grand succès après sa mise sur le marché en 1899, et sa consommation à l'échelle mondiale s'élève à plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an. Ce médicament a de nombreuses propriétés (antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire et anti-agrégat) et retarde la coagulation sanguine.

L'aspirine est concurrencé depuis l'arrivée du paracétamol aux années 1950, qui a des propriétés analgésiques et antipyrétiques comparable à celles de l'aspirine, il est très utilisé en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis, et représente 42% de la consommation mondiale de médicaments antalgiques.

Dans le cadre de notre travail, nous sommes intéressés à l'étude théorique des réactions de synthèses des molécules antalgiques de palier I (aspirine, paracétamol) ; à l'aide des moyens informatique, en utilisant le programme Gaussian09 [4]. Nous avons étudié les propriétés

Introduction général

énergétiques, structurelles ...etc, tous nos calculs ont été effectués au moyen de deux méthodes. La première méthode est une méthode semi-empirique (PM6), qui n'est qu'une étape préliminaire, une fois on est sûr, on passe à une méthode plus sophistiquée, qui est la méthode DFT [5] avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G*.

Après l'introduction générale, ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres suivis d'une conclusion générale et perspective.

Le premier chapitre est divisé en deux parties, une partie sur l'aspirine et l'autre sur le paracétamol. Il est destiné à la recherche bibliographique de ces deux molécules, et des généralités sont données sur ces molécules (histoire, synthèse industriel ; effets thérapeutiques et effets secondaires). Dans le second chapitre nous allons présenter les fondements théoriques des calculs de chimie quantique que nous avons utilisée au cours de notre travail. Dans ce chapitre la première partie aura pour objectif de rappeler les différentes méthodes de chimie quantique y compris les méthodes et les approximations utilisées dans ce présent travail. Ainsi que les méthodes ab initio, DFT et semi-empirique.

Le troisième chapitre comporte les résultats et discussions des calculs quantique au moyen de la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31g* et la méthode semi-empirique (PM6).

Chapitre I

Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I- a. L'aspirine :

L'aspirine appartient à la famille des salicylés, la plupart de ces composés sont présents dans l'écorce, les feuilles et dans d'autres parties du saule, des extraits de saule étaient utilisés depuis l'Antiquité, pour leurs vertus curatives; des traces de décoction de feuilles de saule ont été retrouvées dans un papyrus égyptien datant de 1550 av.J.-C, à cette époque la prescription des décoctions d'écorce de saule étaient utilisé pour soulager les douleurs et les fièvres. L'acide acétylsalicylique est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti- inflammatoires ; il est également utilisé comme antiagrégant plaquettaire.

I-a-1. Présentation de la molécule l'aspirine:

Aspirine est le nom commercial qui désigne un médicament dont le principe actif est l'acide acétylsalicylique, l'aspirine est un médicament dont le brevet est déposé par la société Bayer en 1899 [6]

Le nom chimique de cette molécule est l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque (**figure 1**).

I-a-2.Origine de mots aspirine :

A: Acétyl : dérivé de l'acide acétique (vinaigre).

SPIR: Pour Spirea, nom latin de la famille de la Reine des prés.

RINE: Suffixe en chimie industrielle (pareil que la morphine, digitaline...).

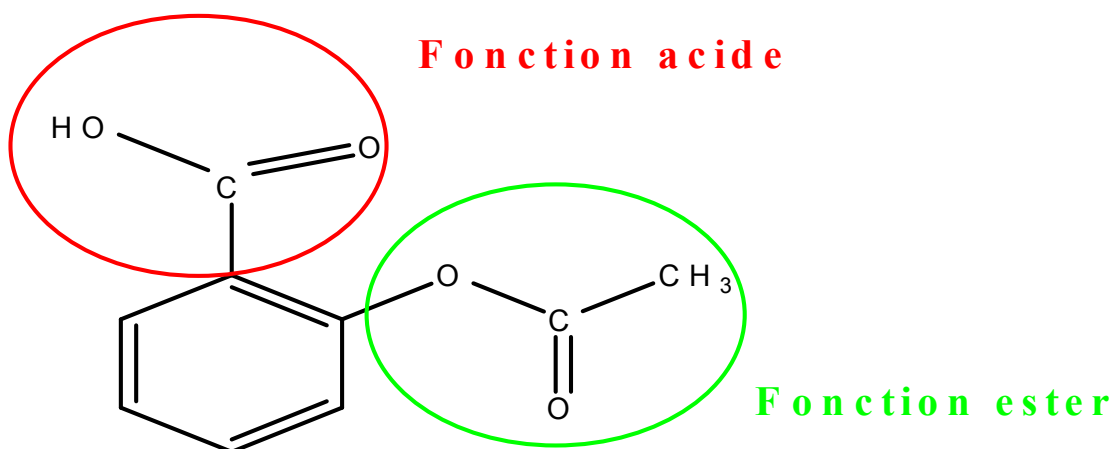


Figure1 : formule semi- développée de l'acide acétylsalicylique(Aspirine)

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I-a-3. L'historique.

Historiquement l'utilisation de l'aspirine a plus de 4000ans, aujourd'hui, elle est le médicament le plus consommé au monde, on lui découvre encore de nouvelles propriétés. Son parcours commence il y a plusieurs millénaires avec les Sumériens qui utilisaient les feuilles de saule comme antidouleur. Vers l'an 400 avant JC, Hippocrate préconisait une préparation à partir de l'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre, l'utilisation des feuilles et de l'écorce de saule pour soigner fièvres et douleurs se poursuivit jusqu'au 19ème siècle.



Figure2 : saule blanc

Les progrès réalisés en chimie d'extraction et d'analyse ont permis d'isoler et d'identifier les principes actifs, en 1825, M. Fontana, un pharmacien Italien isole le principe actif du saule blanc et le nomme salicine. En 1829, un pharmacien de Vitry, le Français, Pierre Joseph Leroux fait bouillir de la poudre d'écorce de saule dans de l'eau et concentre sa préparation, il a obtenu des cristaux blancs qu'il baptise salicyline, puis des travaux succédaient par des scientifiques allemands en purifiant cette substance active, appelée salicyline, puis acide salicylique. L'aspirine se trouve également dans la reine-des-prés. (fig. 3). L'acide salicylique, est le premier médicament synthétisé par les chimistes, sa mise sur le marché rendit possible toutes sortes d'autres essais de synthèse.



Figure3 : reine-des-prés

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

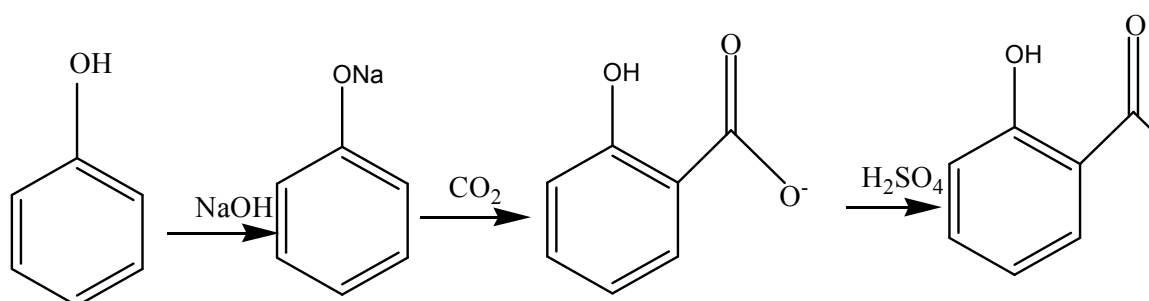
En 1877, Germain Sée propose le salicylate de soude comme antipyrétique. Marcell Nencki prépara à partir de 1880 un dérivé de l'acide salicylique et du phénol appelé *Salol*, qui ne présentant pas de propriétés pharmacologiques supérieures aux médicaments existants, par contre a un goût plus agréable, ce produit fut l'objet d'un grand engouement populaire, cependant, malgré leur efficacité reconnue, l'acide salicylique et son sel de sodium présentaient de nombreux inconvénients ; l'acidité du premier provoque une irritation très gênante sur l'appareil digestif, le second possède une écœurante saveur, difficilement supportable dans un traitement prolongé. Félix Hoffmann, un chimiste allemand, rejoint les laboratoires Bayer, en 1897, reprenant les travaux antérieurs de Gerhardt, un chimiste strasbourgeois, qui tentait dans le passé de synthétiser l'acide acétylsalicylique(**AAS**), dont les travaux ont été délaissés, Félix Hoffmann trouve le moyen d'obtenir de (**AAS**) pur, et réalise sa production industrielle, dont le père souffrait d'un rhumatisme chronique, alors que l'acide salicylique le soulageait, mais son estomac en tolérait mal l'acidité, il eut donc l'idée de synthétiser un acide salicylique dont l'une des parties supposées agressives aurait été provisoirement neutralisés, simultanément, d'autres membres de la firme mettaient en évidence les propriétés analgésiques du nouveau médicament, donc en 1899, la société Bayer comprend l'intérêt majeur de l'AAS et dépose le brevet et la marque sous le nom **d'Aspirine**, depuis l'utilisation de ce médicament est propagé dans le monde. En 1949, le supérieur hiérarchique direct d'Hoffmann, Arthur Eichengrün publie un article revendiquant la paternité de la découverte [7]. Cette revendication est ignorée par les historiens des sciences jusqu'en 1999, date à laquelle les recherches de Walter Sneader de l'université de Strathclyde, à Glasgow, concluent que c'est bien Eichengrün qui a eu l'idée de synthétiser l'acide acétylsalicylique [8]. Bayer, dans un communiqué de presse, réfute cette théorie, mais la controverse reste ouverte. Le mécanisme d'action de la molécule n'est élucidée que bien plus tard. En 1971, John Vane et Priscilla Piper ont découvert l'action inhibitrice de l'aspirine sur les prostaglandines [9]. Vane et les biochimistes suédois Bengt Samuelsson et Sune Karl Bergström sont récompensés par le Prix Nobel de Médecine en 1982 pour cette découverte. La cible précise de la molécule, la cyclo-oxygénase, a été isolée en 1976 [10]. Dès 1967, les propriétés antiagrégants plaquettaires de l'acide acétylsalicylique ont été mises en évidence [11]. La première étude clinique démontrant une efficacité dans les maladies cardio-vasculaires en 1978 [12] ce n'est que bien plus tard, car c'est en 1955, que l'on constata que l'aspirine allongeait le temps de saignement et qu'on la préconisa dans la

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

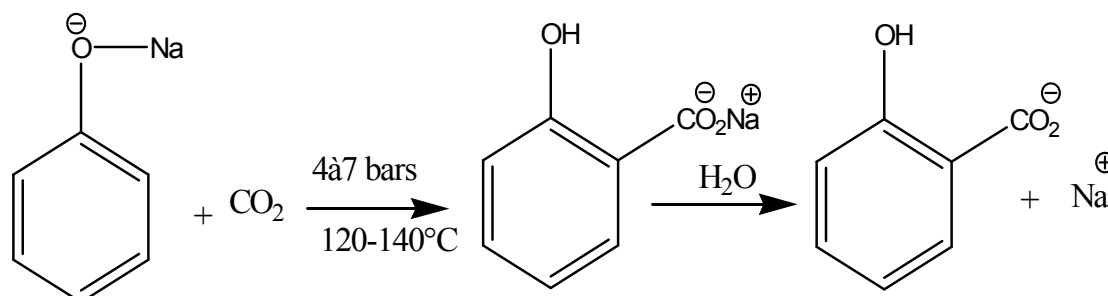
prévention des thromboses, en 1967, on découvrit son action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire.

I-a-4. Synthèse industrielle de l'aspirine :

La synthèse de l'AAS se fait en plusieurs étapes : le produit de départ est le phénol C_6H_5OH , l'acide salicylique n'est qu'un des intermédiaires, Dans un premier temps, on prépare l'acide salicylique; lors de cette préparation, on obtient du phénate de sodium et de l'eau, cette dernière sera éliminée par évaporation sous vide, et le phénate de sodium est introduit dans un autoclave broyeur avec de dioxyde de carbone gazeux sous pression, cela donne du salicylate de sodium, qui va être acidifier par une solution d'acide sulfurique ; le salicylate de sodium se transforme donc en acide salicylique. La première synthèse fut réalisée par Kolbe en 1874, la réaction de Kolbe, appelée parfois réaction de Kolbe-Schmitt, est une réaction organique de carboxylation où le phénolate de sodium (le sel de sodium du phénol) est d'abord traité avec le dioxyde de carbone sous pression (100 atmosphères) et à $125^\circ C$, puis avec l'acide sulfurique [13.14.15]. Le produit final est un acide hydroxybenzoïque, l'acide salicylique (acide 2-hydroxybenzoïque ou acide ortho-hydroxybenzoïque), qui est notamment un précurseur de l'aspirine [16]. Dans la réaction, il se forme aussi l'acide para hydroxybenzoïque (acide 4-hydroxybenzoïque). Les deux isomères peuvent être séparés par entraînement à la vapeur, l'ortho étant le plus volatil.

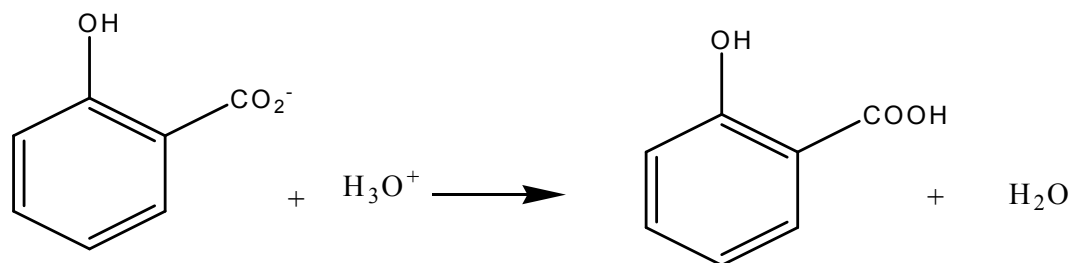


Du dioxyde de carbone est alors introduit sous pression, puis la température est élevée jusqu'à $120-140^\circ C$. La réaction s'écrit :



Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

On ajoute alors un acide fort (acide sulfurique ou chlorhydrique) qui réagit sur l'ion salicylate, base faible du couple acide salicylique / ion salicylate selon :



Remarque : L'aspirine est un ester synthétisé à partir de l'acide salicylique (hémisynthèse) : l'hydrogène du groupe hydroxyle $-O-H$ porté par le cycle benzénique est remplacé par un groupe acétyle $-CO-CH_3$. L'estérification par l'acide acétique ne produit qu'un très faible rendement en ester, on emploie l'anhydride acétique en excès, afin d'obtenir un rendement maximal.

Passage à l'aspirine :

L'acide salicylique est traité par l'anhydride acétique à une température voisine de $90^{\circ}C$. On obtient l'aspirine.

Au bout de 2 heures de traitement, le mélange est filtré pour éliminer l'acide salicylique n'ayant pas réagi. La solution obtenue laisse précipiter, par refroidissement vers $0^{\circ}C$, l'ester acétique de l'acide salicylique ou aspirine sous forme d'un solide blanc, que l'on extrait par filtration.

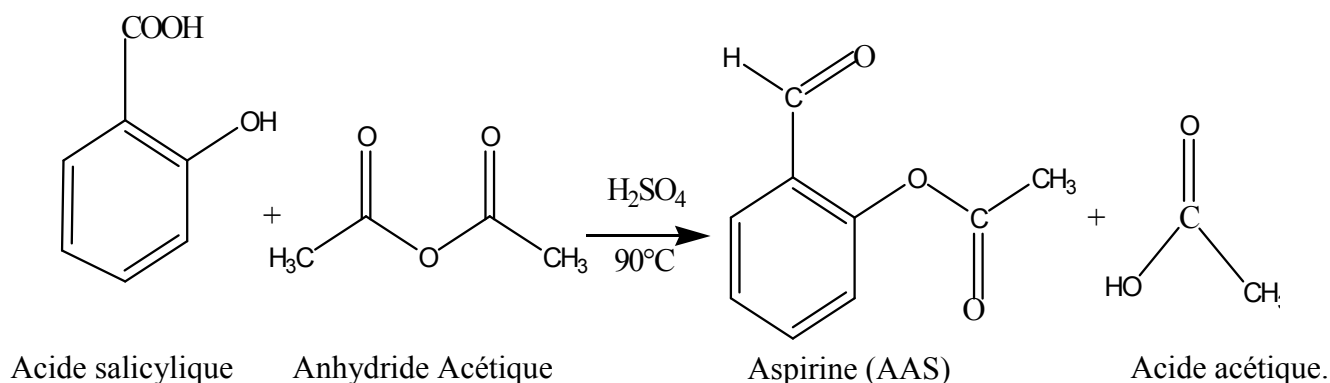


Figure 4 : Réaction de synthèse de l'aspirine (réaction d'estérification)

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I-a-5. Mode d'action de l'aspirine :

L'aspirine et les salicylés (sel de l'acide acétylsalicylique) sont des analgésiques **de palier I**, selon la classification de l'OMS qui comporte **3 palier** de 1 à 3 (classe anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS), (3 propriétés) à raison de 3 à 6g/jour chez l'adulte, et de 100mg par kilos et par jour chez l'enfant, ayant aussi des propriétés antiagrégants plaquettaires. L'aspirine inhibe la production de prostaglandines (responsable de l'inflammation) et de thromboxanes (responsable de l'agrégation plaquettaire), L'aspirine par une réaction chimique d'acétylation inhibe de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénase (COX1 et COX2), des enzymes participantes à la production de prostaglandines (PG) et de thromboxanes. L'aspirine est différente des autres (AINS) qui inhibent de façon réversible cette enzyme. L'aspirine fait baisser la fièvre (antipyrétique), en réduisant la production de PG dans l'hypothalamus, thermostat de la température corporelle. L'aspirine diminue aussi la douleur (analgésique) en bloquant la production des hormones responsables des messages transmis aux récepteurs de la douleur dans le cerveau, d'où son efficacité sur les migraines et les douleurs d'origines diverses. Par le même mode d'action, elle réduit les inflammations (AINS) résultantes d'une dilatation vasculaire, comme les coups de chaleur. Les dérivées de l'aspirine ont une action antiagrégant sur les plaquettes sanguines, en inhibant une enzyme (la COX) jouant un rôle important dans l'agrégation plaquettaires, et ceci de façon permanente durant toute la vie de la plaquette (entre 7 et 15 jours). Ils évitent ainsi la formation de caillots (thrombose) et jouent un rôle dans la prévention des infarctus du myocarde et d'autres organes). L'AAS pourrait avoir une action sur le système immunitaire [17] en stimulant légèrement (à faible dose) ou au contraire en inhibant (à forte dose) la production des cytokines [18].

La résorption, l'élimination et la demi-vie d'un produit sont des paramètres importants car ils déterminent le mode d'administration du produit et le nombre de prises quotidiennes, afin de maintenir l'efficacité du traitement, la résorption digestive de l'aspirine est rapide et complète, son action se manifeste en 30 minutes et pendant 4 à 6 heures dans tous les tissus, sa métabolisation est hépatique et leur élimination est urinaire, sa demi-vie plasmatique varie de 20 min à 4 heures, pour ces différents paramètres pharmaceutiques, il faut que ces médicaments soient administrés à raison de 3 à 4 prises par jour.

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I-a-6. Les effets bénéfiques

L'aspirine est un médicament peut être distribué sans ordonnance (en vente libre). Il est couramment utilisé, en cas de douleur (action antalgique) et en cas de fièvre (action antipyrétique), anti inflammatoire (elle fait partie de la catégorie des AINS). Par ailleurs, l'aspirine est très utilisée pour son action anticoagulante, par exemple en prévention de problèmes circulatoires lors de l'immobilisation d'un membre par un plâtre. L'utilisation préventive de l'aspirine est d'ailleurs un domaine dans lequel ce médicament regagne les points qu'il a perdu dans la lutte contre la douleur et la fièvre. On vient de citer la prévention du risque vasculaire en cas d'entorse par exemple, mais les indications sont bien plus larges. En traitement préventif à faible dose, il a été démontré, ou il est suspecté, que l'aspirine est efficace pour prévenir de nombreuses pathologies telles que les infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, certains problèmes liés à la grossesse, mais aussi le cancer et peut-être la maladie d'Alzheimer. Il semble cependant que les effets préventifs bénéfiques se manifestent surtout chez les personnes présentant un risque particulier (antécédents, diabète, etc...).

I-a-7. Effets indésirables :

Le principal problème de l'aspirine c'est qu'elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires.

- l'aspirine à des effets indésirables pour les cellules de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, elle peut entraîner des lésions du système gastro-intestinal : hémorragies digestives, ulcères gastriques. En effet, les prostaglandines sont des molécules protectrices de ces muqueuses. L'inhibition de la production de prostaglandines va entraîner une acidification du milieu et une perte de protection des parois entraînant leur attaque par la pepsine activée par le pH bas. La fréquence de ce type d'effet augmente avec les doses utilisées.
- Des problèmes hématologiques, en effet ses propriétés anticoagulantes, bénéfiques dans certaines situations, peuvent devenir dangereuses dans d'autres situations puisqu'une hémorragie aura plus de mal à s'arrêter. L'aspirine est ainsi déconseillée aux hémophiles, aux femmes durant leurs menstruations, et aux personnes devant se faire opérer.
- Un autre effet secondaire, éventuellement sévère, est le risque allergique. Différentes manifestations allergiques peuvent survenir comportant des réactions cutanées comme de l'urticaire, mais aussi des réactions beaucoup plus dangereuses, voir mortelles, comme de

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

l'asthme : l'AAS peu causer des allergies reconnaissables tel que l'apparition d'œdème de Quicke, c'est-à-dire un gonflement des membres comme la peau, les lèvres, ou le syndrome de Reye (maladie aigüe très grave caractérisée par des atteintes cérébrale et hépatique. Très rare, de cause inconnue, ce syndrome survient généralement chez des enfants ayant été traités avec des médicaments contenant des salicylates peu de temps après une infection virale telle que la grippe ou la varicelle).

Enfin il peut y avoir des effets sur le système nerveux central (céphalées, problèmes auditifs) heureusement beaucoup moins graves que les effets précédents.

Intoxication : une surdose du médicament peut amener à des défaillances cardiaques ou même au décès.

I-b. Le Paracétamol

De nos jours, le paracétamol aussi appelé acétaminophène est devenu un des analgésiques et des antipyrétiques non salicylés les plus utilisés chez l'homme, il est présent dans une cinquantaine de médicaments notamment dans le «Doliprane®», l'«Efferalgan®» ou encore le « Di-antalvic® » qui sont les spécialités les plus vendues. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs de faible intensité et d'intensité modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire [19]

I-b-2. Composition et réactivité :

Dans les conditions ordinaires, le paracétamol est une poudre blanche avec un léger goût, de formule brute ($C_8H_9NO_2$), est la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active de plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des antalgiques-antipyrétiques, soluble dans l'eau, cependant, il est insoluble dans l'éther et le benzène [20]. Le paracétamol est stable dans l'eau, mais sa stabilité diminue en milieu acide ou basique, la molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para, il ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. La présence de deux fonctions actives rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phenacétine, il est produit par la décomposition de ces deux produits dans l'organisme, ces espèces chimiques sont de la même famille chimique et ont une structure chimique très proche, son nom chimique systématique est le para-acétamido-phénol, il est néanmoins désigné par plusieurs autres noms tels que :

- N-(4-hydroxyphényl)-acétamide
- N-acétyl-para-aminophénol (en abrégé NAPAP ou APAP)
- Acétylaminophénol

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

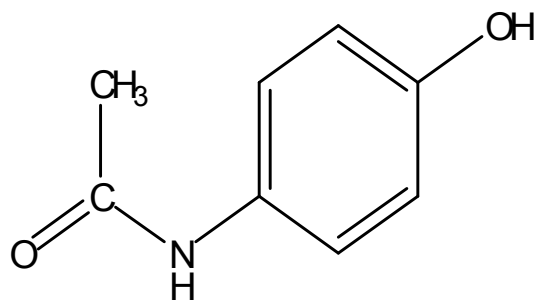


Figure 5 : Formule semi-développée du paracétamol.

I-b-3. Historique :

Les antipyrétiques utilisés par les romains sont extraits à partir d'écorce de cinchoca (Figure 6) mais elle devient rare et chère ce qui oblige les chercheurs de trouver de nouveaux substituts.



Figure 6 : Ecorce de cinchoca

Le paracétamol est utilisé au quotidien pour traiter la fièvre et la douleur il a été découvert par hasard à la fin du XIX^{ème} siècle, mais ce n'est que 60 ans plus tard que sa commercialisation débute, d'abord aux Etats-Unis, en 1955, puis répandu dans le monde deux ans plus tard. Sa découverte était suite d'une erreur d'approvisionnement, en effet, deux médecins strasbourgeois qui étudiaient l'effet du naphtalène comme antiparasitaire, se trouvèrent en rupture de naphtalène, pour poursuivre leurs études, leurs deux assistants à cours de produits se ravitaillent chez un pharmacien, mais par erreur, il leur donne de l'acétanilide à la place du naphtalène, Ils découvrent les effets antipyrétiques de ce nouveau produit, c'est donc grâce à une erreur providentielle l'acétanilide donna naissance à deux molécules, la **phénacétine** et le **paracétamol**. En 1878, Morse synthétise le paracétamol par acétylation du p-aminophénol en 4-acétamido-1-hydroxybenzène, en 1893, le paracétamol est introduit en thérapeutique pour la première fois par Von Mering pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. En 1945, Brodie et Axelrod montrent que la phénacétine est métabolisée en paracétamol qui est en fait le principe actif, en 1950, les industries pharmaceutiques commencent à remplacer la phénacétine par le paracétamol associé à l'aspirine et à la caféine dans les pays anglo-saxons. Malgré des propriétés analgésiques et antipyrétiques connues depuis 1893, l'utilisation thérapeutique du paracétamol ne s'est généralisée qu'à partir des années 1960, depuis cette date, malgré son absence d'action anti-inflammatoire, sa consommation ne fait que croître, actuellement, le paracétamol entre dans la composition de plus de 60 spécialités et sa consommation mondiale dépasse celle de l'aspirine qui présente de nombreux effets secondaires [21].

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I-b-4. Synthèse du paracétamol :

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse. La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le produit obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. Vignolo simplifia cette synthèse en utilisant le para-aminophénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse. Plus tard, Friedlander modifia la synthèse en faisant l'acylation du para-aminophénol (PAP) à partir de para-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique ce qui donne un meilleur rendement

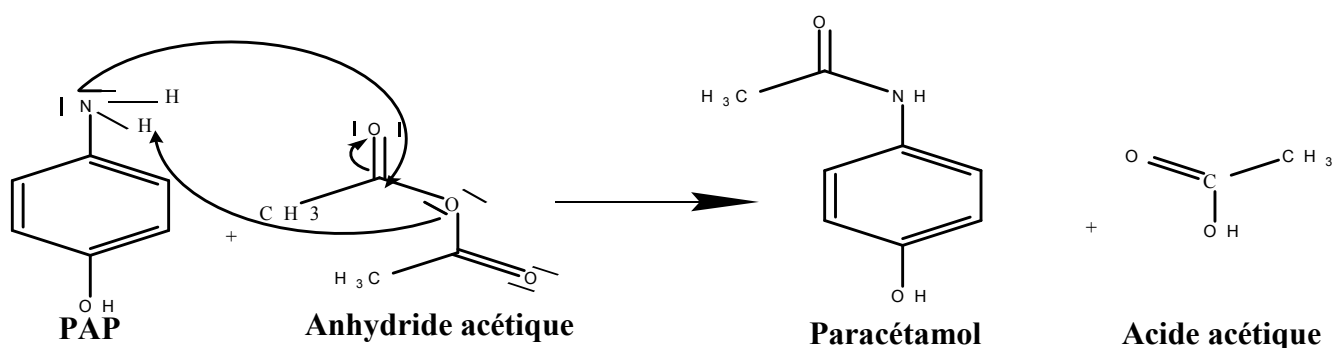


Figure 7: La réaction de la synthèse du paracétamol (para-aminophénol + l'anhydride acétique)

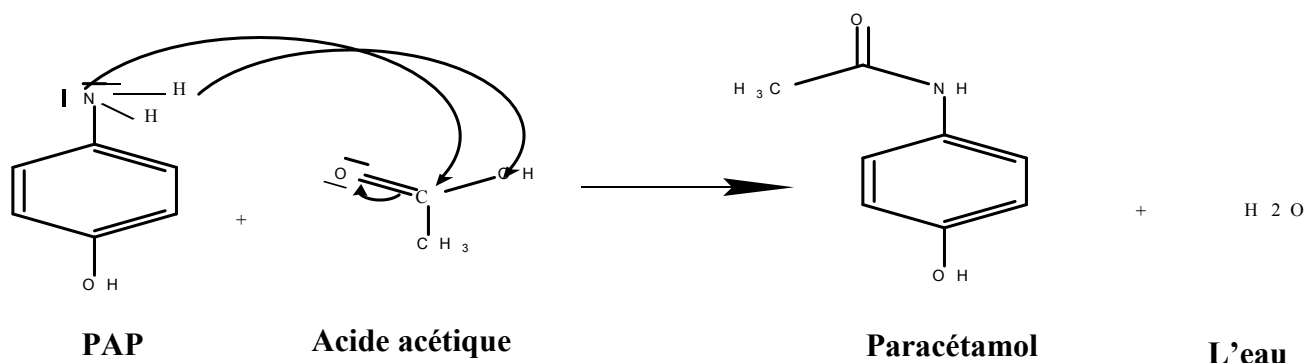


Figure 8: La réaction de la synthèse du paracétamol (para-aminophénol + l'acide acétique)

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

Remarque : De nos jours, il existe différentes méthodes de synthèse industrielle, la plupart utilisant l'acylation du **PAP** avec de l'anhydride acétique.

I-b-5. Posologie :

Le paracétamol est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques, d'intensité légère ou modérée, il est un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques (codéine, tramadol) il rentre alors dans la classification des antalgiques de palier 2 indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense, le traitement symptomatique de la fièvre, en particulier chez l'enfant, chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention.

La dose ou posologie maximale peut varier d'un pays à l'autre selon la recommandation des produits de santé. En France, la recommandation est de:

- ❖ **Adultes:** 500 à 1000mg par prise, en espaçant les prises de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g par jour mais exceptionnellement (en cas de douleurs intenses non complètement contrôlées par 3g par jour, et sur avis médical), on peut atteindre un maximum de 4g par jour.
- ❖ **Enfants:** La dose quotidienne recommandée est de 60mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15mg/kg toutes les 6 heures ou 10mg/kg toutes les 4 heures. La dose maximale est de 80mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 38 kg selon les recommandations officielles en France.

I-b-6. Propriétés pharmacologiques :

Le Paracétamol c'est un analgésique qui est peu soluble dans l'eau et qui a un léger goût amer. Il est aussi utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux produits. Il inhibe la production des prostaglandines (substances qui déclenchent un signal de douleur transmis au cerveau) [22] et donc bloque l'influx nerveux qui génère la sensation de douleur dans l'encéphale; Il est utilisé contre la fièvre en façons suivantes:

- **Analgésique:** effet se développant 20 min après la prise orale d'une dose de 500 mg à 1 gramme et durant environ 4 heures.
- **Antipyrétique :** pour une dose de dix milligrammes par kilogramme : soit par forme orale, soit par forme suppositoire.

Comme le paracétamol est un acide faible à un pKa proche de 9.5, il est sous forme non ionisée au niveau du tube digestif, ce qui facilite son absorption, par voie d'administration rectale, dont la vitesse d'absorption est presque similaire à celle de la voie orale et présente des avantages chez les enfants et les comateux pouvant présenter des difficultés lors de l'administration par voie orale[23]. Le paracétamol diffuse rapidement et très largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme sauf dans les graisses, selon un modèle ouvert à deux compartiments. Le paracétamol est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (5 à 20%) mais cette liaison augmente en cas de surdosage, la concentration maximale est atteinte entre 30 - 90 min après l'absorption,

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

l'effet du paracétamol apparaît 20 minutes après sa prise, dure environ 4 heures et présente une remarquable tolérance à dose thérapeutique [24], à ces doses le paracétamol est presque totalement métabolisé (95-98%) au niveau hépatique

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguées (20 à 30 %) et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol. La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale [25].

Un siècle après sa découverte, le mécanisme d'action du paracétamol n'est à ce jour pas connu de manière certaine, mis à part le fait qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central [26], il existe plusieurs théories :

Citons cet exemple; Il inhibe la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 synthase (PGHS), Le paracétamol n'agit pas sur le site d'action des enzymes COX1 ou COX2 mais sur les COX3, ceci de façon réversible, de plus il augmente l'effet des neurones sérotoninergiques. Ces neurones inhibent les voies de la douleur sur la moelle épinière. En stimulant ces neurones, le paracétamol réduit indirectement la sensation de douleur. Après ingestion, le paracétamol est transformé surtout dans le foie, après avoir été réparti dans tout le corps. Il est évacué par voie urinaire.

I-b-7. Effets indésirables :

- **La toxicité hépatique** : Le risque majeur en cas de surdosage est l'apparition de lésions hépatiques permanentes potentiellement mortelles. Les personnes âgées, les maladies hépatiques, l'alcoolisme étant autant de facteurs de risques aggravant.
- **La toxicité rénale** : Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal
- Un surdosage en paracétamol provoque des nausées et des vomissements dès les premières heures suivant la prise.
- Les effets indésirables les plus fréquents du paracétamol sont des manifestations cutanées de type "allergique", rash avec érythème, urticaire et/ou prurit. La survenue de tels effets indésirables exclut l'utilisation ultérieure de ce médicament.
- D'autres effets indésirables apparaissent de façon exceptionnelle aux doses thérapeutiques : accidents hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie).
Controversé : hépatite aiguë cytolytique et insuffisance rénale chronique.

Chapitre I : Etude bibliographique sur l'aspirine et le paracétamol

I-c. Comparaison du paracétamol avec l'aspirine

Contrairement à l'aspirine, le paracétamol n'a pas d'action anti-inflammatoire, étant donné qu'il n'agit pas sur les COX 1 et COX 2, mais au niveau du système nerveux central et des COX-3, ceci de façon réversible, en revanche, tous deux inhibent la production de prostanoïdes avec une posologie relativement identique, de plus, le paracétamol ne fluidifie pas le sang et n'attaque ni les reins ni l'estomac, il est mieux toléré notamment chez les femmes enceintes dont il n'affecte pas le fœtus ni les enfants, cependant, étant présent dans de nombreux médicaments, le risque d'intoxication au paracétamol est plus grand et peut très rapidement altérer gravement le foie, malgré ce danger, le paracétamol en condition normale d'utilisation possède tout de même moins d'effets secondaires indésirables de moindre importance que l'aspirine, ce qui justifie son utilisation croissante de plus en plus.

I-d. Conclusion

Le paracétamol cumule une multitude de qualités pour très peu de points négatifs, avant tout, il est plutôt aisé de le produire de manière industrielle à grande échelle de part la bonne connaissance de sa synthèse, cette molécule, dont l'efficacité est prouvée, fait preuve d'une double action : antipyrétique et analgésique, contrairement à ses concurrents directs de palier 1, les AINS et l'aspirine, elle ne présente que très peu de contre-indications et d'effets secondaires indésirables, cela étant dû à l'action centrale uniquement sur les seules prostaglandines responsables de la douleur et de la fièvre. Elle ne présente pas non plus vraiment d'interaction médicamenteuse, est disponible en automédication, et les seuls quelques risques qui lui sont associés (principalement hépatiques graves), ne sont encourus que par mauvaise utilisation de cette molécule (non respect de la posologie) ou automédication négligente (non surveillance des doses de paracétamol prises avec plusieurs médicaments différents pouvant amener à un surdosage involontaire). La demande de paracétamol est bien sûr incessante, la molécule thérapeutique la plus vendue au monde.

Chapitre II
Les méthodes de la chimie quantique

I-1. Introduction :

Les méthodes de calcul en chimie théorique, ont été développées dans le but de permettre le calcul et l'évaluation de certaines propriétés physico-chimique d'une molécule, en particulier son énergie, et de déterminer la géométrie ou la configuration des atomes d'une molécule et la recherche des conformations stables correspondantes. Il existe deux grandes familles de méthodes :

- **La Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique permettant de calculer l'énergie stérique d'un système. L'outil de base pour cette approche est le "**champ de force**"

- **La Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution de l'équation dite équation de Schrödinger [27]. La résolution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab-initio ou semi-empirique (ex : CNDO, PM3). Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien simplifié faisant appel à des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. Il y a une autre façon de résoudre l'équation de Schrödinger, qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), utilisant la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique, actuellement, elle est très utilisée.

I-2. Equations et principes fondateurs :

I-2-1. Equation de Schrödinger :

La chimie quantique est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [28] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit

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

\hat{H} est l'opérateur Hamiltonien

E est l'énergie totale de la molécule

Ψ est la fonction d'onde

r et R définissent les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement.

L'opérateur hamiltonien total de la molécule, s'écrit comme la somme des énergies cinétiques et potentielles des noyaux et des électrons

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{T}_N + T_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (2)$$

Soit en unité atomique :

$$\hat{H}_{TOT} = -\sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_A^N \sum_{iA}^n \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^n \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^N \sum_{A < B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3)$$

$$\hat{T}_N = \sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} \quad \text{Energie cinétique des N noyaux de masse } M_A$$

$$\hat{T}_{Ne} = \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} \quad \text{Energie cinétique des n électrons}$$

$$\hat{V}_{Ne} = - \sum_i^N \sum_A^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \text{Energie potentielle attractive noyaux-électrons}$$

$$\hat{V}_{ee} = - \sum_i^n \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Energie potentielle répulsive électrons-électrons}$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_A^N \sum_{A < B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Energie potentielle répulsive noyaux-noyaux}$$

Avec N, le nombre total d'électrons, i et j, les indices des électrons, M le nombre total de noyaux, A et B les indices des noyaux. La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes hydrogénoïde. Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à des approximations [29].

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- **L'approximation non relativiste** : consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

- **L'approximation de Born - Oppenheimer (BO) [30]**: Il s'agit de la première approximation de la chimie quantique. Les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons, et se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons ; dans ces conditions, pour une position donnée de l'ensemble des noyaux, les électrons ajustent leurs positions. Ainsi, le terme d'énergie cinétique des noyaux T_N peut être négligé. Donc $\hat{T}_N = 0$

Ce qui conduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique ;

avec : $H_{\text{électronique}} = T_E + T_{EN} + V_{EE}$, appelé Hamiltonien électronique.

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme :

$$H_{\text{élec}} \psi_{\text{élec}} = E_{\text{élec}} \psi_{\text{élec}} \quad (5)$$

I-3. Méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi-empiriques [31] sont des méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio, les méthodes semi-empiriques négligent une grande partie des intégrales, en les corrélant à des données expérimentales [32] (c'est à dire une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré)). Ces méthodes ne considèrent que les électrons de valence, on trouve un grand nombre de méthodes :

Les méthodes semi empiriques les plus utilisées sont MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1): et PM3 (Parametric Method 3) [33]

- **La méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap):**

Proposée par Dewar et Thiel en 1977 est basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués

- **La méthode (AM1) :** La méthode AM1, développée par Dewar en 1985, est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio.

- **La Méthode (PM3) :** PM3 développée par Stewart, qui est une paramétrisation de la méthode AM1; PM3 a été paramétrée pour plusieurs éléments principaux et quelques métaux de transition, dernièrement, ces méthodes commencent à introduire un traitement des électrons d : méthodes AM1/d, PM3/d... La méthode PM3 se diffère d'AM1 seulement par les valeurs des paramètres, La méthode **PM6** est une version améliorée de la méthode PM3 introduite par Stewart en 2005.

I-4. Méthode ab-initio :

Les calculs sont généralement plus complexes, nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT) qui utilise la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul et la qualité des résultats obtenus.

I-4-1. Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde) :

La méthode de Hartree-Fock [34] est une méthode plus élaborée, donc plus complexe pour résoudre les équations qui en découlent, par rapport à la méthode de Hückel ou les méthodes semi-empiriques. On sait que le déterminant de Slater représente correctement la fonction d'onde d'un système composé de N électrons, dans l'approximation orbitaire où les spin-orbitales sont mono-électroniques :

$$\Phi_e(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{M!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{x}_1) & \phi_1(\vec{x}_2) & \dots & \phi_1(\vec{x}_M) \\ \phi_2(\vec{x}_1) & \phi_2(\vec{x}_2) & \dots & \phi_2(\vec{x}_M) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_N(\vec{x}_1) & \phi_N(\vec{x}_2) & \dots & \phi_N(\vec{x}_M) \end{vmatrix} \quad (6)$$

avec $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$

L'énergie totale s'écrit :

$$E = \sum_k \langle \chi_k(1) | H_{el}(1) | \chi_k(1) \rangle + \sum_k \sum_{l>k} \left[\langle \chi_k(1) \chi_l(2) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_k(1) \chi_l(2) \rangle - \langle \chi_k(1) \chi_l(2) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_k(2) \chi_l(1) \rangle \right] \quad (7)$$

La minimisation de cette énergie totale conduit aux équations de Hartree-Fock. Ces équations définissent un opérateur F, appelé Hamiltonien de Hartree-Fock, qui vérifie la relation:

$$F(1) = H_{el}(1) + \sum_i [J_i(1) - K_i(1)] \quad (8)$$

où l'on définit : - $J_i(1)$: opérateur coulombien tel que : $J_i(1) = \int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(2) d\tau_2$

Les intégrales J_{ij} appelées intégrales coulombiennes qui représentent les termes classiques (électrostatiques) de répulsion électronique entre les électrons i et j

- $K_i(1)$: opérateur d'échange tel que : $K_i(1) \chi_k(1) = \chi_i(1) \int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_k(2) d\tau_2$ (9)

Les intégrales K_{ij} dites d'échange sont la conséquence directe de l'antisymétrie de la fonction d'onde Ψ qui correspond à l'échange des deux électrons contenus dans les deux orbitales, et qui n'a pas d'interprétation en mécanique classique.

On obtient finalement :
$$E = \sum_k e_k - \sum_k \sum_{l>k} [\langle \chi_k | J_l | \chi_k \rangle - \langle \chi_k | K_l | \chi_k \rangle] \quad (10)$$

En appliquant le principe variationnel, la meilleure fonction d'onde décrivant le système doit être celle qui correspond à un minimum de l'énergie. L'écriture de cette condition d'extremum de l'énergie par rapport à chaque spin-orbitale conduit à un ensemble d'équations appelées équations de Hartree-Fock, comme indiqué ci-dessus, de la forme:

$$\hat{F}\chi_k = e_k \chi_k \quad (11)$$

et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se trouvent des spin-orbitales permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. Dans le cas d'un système multiélectronique à couche fermées, c'est-à-dire comportant des orbitales occupées par 2 électrons, les équations de Hartree-Fock peuvent alors se simplifier en équation de Roothaan [35] :

$$\sum_t C_{ti} [F_{tk} - e_i S_{tk}] = 0 \quad (12)$$

avec :

$$\Phi_i = \sum_t C_{ti} \phi_t \quad (13)$$

$$S_{tk} = \langle \phi_t | \phi_k \rangle \quad (14)$$

Ces équations de Roothaan peuvent se simplifier sous forme matricielle :

$$F.C = S.C.e \quad (15)$$

I-4-2. Les méthodes post Hartree-Fock :

Dans la théorie Hartree-Fock, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est E_{HF} , c'est la limite Hartree-Fock. Or, cette théorie est approximative où l'énergie de corrélation des électrons n'est pas prise en compte. Les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent, en effet, les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées. Or, dans le modèle des particules indépendantes de Hartree-Fock, cet effet est en partie négligé puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres. La contribution à l'énergie totale de cette interaction inter électronique d'origine quantique est faible, mais elle devient importante lorsque de petites différences d'énergie doivent être calculées. L'approximation de Hartree-Fock donne la meilleure représentation d'une fonction d'onde décrite par un seul déterminant de Slater. Cependant étant donné que les électrons interagissent relativement à un champ moyen alors l'énergie calculée n'est pas très précise, elle ne représente qu'environ 99% de l'énergie totale. La différence c'est-à-dire environ 1% restant, porte le nom de l'énergie de corrélation.

$$E_{corr} = E_{exact} - E_{HF}$$

Cette énergie est toujours négative puisque le principe vibrationnel assure que l'énergie E_{HF} est toujours supérieure à E_{exact} . Pour récupérer cette énergie de corrélation, on a recours aux méthodes dites de post-HF.

Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique :

- Les méthodes vibrationnelles telles que l'interaction de configuration (CI), l'interaction de configuration multi référence (MRCI) et la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle (MCSCF).

- Les méthodes de perturbation telles que la méthode de Møller Plesset (MBPT) et la méthode de clusters couplés (CC).

I-5. Déterminant de Slater [36]

I-5-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli [37]

Le fait, qu'il existe un quatrième nombre quantique m_s dû à l'existence du spin de l'électron, où m_s ne peut prendre que 2 valeurs: $+1/2$ et $-1/2$. Donc tout électron dans le cas d'un atome hydrogénoïde est caractérisé par l'ensemble de ses quatre nombres quantiques n, l, m, m_s . La propriété fondamentale est que deux électrons ne peuvent avoir les mêmes valeurs des quatre nombres quantiques : c'est le principe d'exclusion de Pauli (deux électrons peuvent occuper une même orbitale atomique si et seulement si ils ont des spins opposés). Toute orbitale atomique est repérée par les trois nombres quantiques n, l, m . avec la prise en compte du postulat de Pauli, elle ne peut décrire plus de deux électrons (une orbitale ne peut être occupée que par deux électrons au maximum) : ces deux électrons auront une valeur de spin différente. L'un des électrons aura un spin $+1/2$ et l'autre électron un spin $-1/2$. D'où la représentation habituelle : spins « up and down » pour deux électrons dans une OM (flèches vers le haut/bas pour les électrons). Compte tenu de l'indiscernabilité des électrons, le principe de Pauli impose que la fonction d'onde électronique d'un système composé de plusieurs électrons doit être antisymétriques on permute les numéros de deux électrons, soit :

$$\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_n) = -\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_j, \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_n)$$

où $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$, par convention la notation $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$ est le vecteur qui contient la position \vec{r}_k de l'électron k dans l'espace et la valeur de son spin σ_k .

I-5-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM) :

La fonction d'onde est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater construit à partir de spin-orbitales. Pour les molécules, la fonction d'onde moléculaire est construite comme un déterminant de Slater basé sur des fonctions moléculaires. C'est ce que l'on appelle : LCAO-MO ; La méthode LCAO-MO peut être employée efficacement pour déterminer la structure électronique (fonction d'onde et énergie). On identifie les orbitales atomiques de chaque atome de la molécule qui peuvent contribuer aux formations d'orbitales moléculaires (ce choix est basé principalement sur les symétries des orbitales et leurs énergies, qui toutes deux doivent être compatibles), et on écrit la fonction d'onde moléculaire comme une combinaison linéaire de ces orbitales atomiques. On applique le principe variationnel pour déterminer les coefficients de la combinaison linéaire. On obtient alors les orbitales moléculaires (OM) du système et leurs énergies. Il s'agit alors de remplir les OM par les électrons (occupations possibles, 0, 1 et 2 électrons au maximum), et la fonction d'onde totale du système est connue par ce remplissage d'OM. L'énergie est

la somme des énergies des OM remplies, somme pondérée par les taux d'occupation des OM (0, 1 ou 2).

Pour des molécules poly-atomiques quelconques et de taille importante, cela devient impossible à réaliser, et l'on passe aux calculs de Chimie Quantique dans la représentation Hartree-Fock ou Fonctionnelle de la densité (DFT), pour les méthodes élaborées. Des méthodes simplifiées comme Hückel ou semi-empiriques sont également employées. Les calculs sont réalisés numériquement.

I-5-3. Les bases d'orbitales atomiques [38]

* Orbitales de type Slater (STO) : [39]

La base initialement employée dans les calculs de Chimie Quantique est la base des orbitales de Slater, appelée Slater Type Orbital (STO).

On devrait optimiser les coefficients de l'expansion ainsi que les valeurs de l'exposant n . Mais ça est un énorme travail. Dans la pratique, les exposants n ont été optimisés pour les différents atomes individuellement et restent fixés à ces valeurs.

Par la suite les différentes intégrales à calculer avec ce type d'orbitales sont difficiles à évaluer. C'est pourquoi ces orbitales ont été substituées par d'autres types de bases, notamment la base des fonctions gaussiennes, qui permettent de simplifier les expressions mathématiques à évaluer, telles que les intégrales etc...

* Orbitales de type gaussien (GTO) [40]

On note les orbitales gaussiennes avec GTO pour Gaussian Type Orbital :

Les GTO sont très différentes des STO pour les petites distances r . C'est le défaut lié à ce type d'orbitales pour décrire correctement les liaisons chimiques à l'aide de ces fonctions gaussiennes. Une fonction de Slater peut s'écrire comme une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes. On dit que l'on ajuste une fonction de Slater par une combinaison de fonctions gaussiennes, suivant diverses combinaisons. On parle alors de STO-1G, STO-2G, STO-3G, STO-6G, où l'on a respectivement $N = 1$, $N = 2$, $N = 3$ et $N = 6$ pour l'ajustement. On sait que $N = 3$ donne de bons résultats et $N = 6$ d'excellents résultats.

* Bases STO-NG (N=1, 3, 6) [41]

Ces bases d'orbitales ont été très populaires dans les années 80. Un problème de ces bases est que l'exposant n des gaussiens est fixé quelle que soit la valeur de n . Pour régler ce problème, il faut permettre d'ajuster la forme des orbitales atomiques. Pour cela, l'orbitale atomique est sous forme d'une somme de deux fonctions STO qui diffèrent l'une de l'autre par leur exposant n . Les bases générées de cette façon sont notées double-zeta. En général, on représente seulement les orbitales de valence de cette manière, alors que les orbitales de cœur conservent une représentation à une seule fonction STO. On parle alors de base split-valence.

Notation employée : N-MPG :

- N est le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour décrire les orbitales de cœur.
- (-) signifie split-valence c'est à dire traitement différent des orbitales de cœur et de valence
- M et P désignent le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour ajuster les STO.
- G désigne une gaussienne

Par exemple : la base 6-31G est très populaire Pour un Carbone ($1s^2 2s^2 2p^2$) :

- 6 gaussiennes sont utilisées pour décrire l'orbitale de cœur 1s
- (-) signifie split-valence : les orbitales de valence 2s et 2p sont représentées par une paire STO(r, 1) et STO(r, 2)
- 3 gaussiennes sont employées pour ajuster STO(r, 1)
- 1 gaussienne est employée pour ajuster STO(r, 2)

Si l'on ajoute un astérisque à la fin de la notation (Ex : 6-31G*) : on ajoute des termes de polarisation, qui vont permettre de tenir compte des distortions des orbitales lorsque les atomes s'approchent les uns des autres.

On ajoute ainsi des orbitales 2p à des orbitales 2s afin d'éliminer le caractère isotrope sphérique de l'orbitale 2s, ou bien on ajoute des orbitales 3d aux orbitales 2p pour donner des formes asymétriques, etc ..., quand on utilise un seul astérisque cela signifie que les orbitales de polarisation concernent tous les atomes à l'exception de l'hydrogène, pour l'inclure il faut rajouter un deuxième astérisque. On définit une base double-Zeta (triple ou quadruple Zeta) où chaque orbitale atomique est représentée par deux (trois, quatre) fonctions gaussiennes contractées.

I-6. Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT) :

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT, est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [41]. La DFT a véritablement été relancé avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [42], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

I-6-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn :

Le formalisme de base de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg-Kohn (1964) [43]. Cette approche s'applique pour tout système à plusieurs particules en interaction évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes :

- ❖ **Théorème 1:** La densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque. En d'autres termes, il existe une correspondance biunivoque entre la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(\mathbf{r})$ et le potentiel externe $V_{ext}(\mathbf{r})$ et donc entre $\rho_{fond}(\mathbf{r})$ et la fonction d'onde de l'état fondamental ψ_{fond}

$$E = E_{\rho_{fond}} = F_{HF}[\rho_{fond}] + \int V_{en}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (16)$$

Avec :
$$F_{HK}[\rho_{fond}] = T[\rho] + V[\rho] \quad (17)$$

$F_{HK}[\rho_{fond}]$: La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn.

$T[\rho]$: L'énergie cinétique

$V[\rho]$: L'interaction électron-électron

Nous savons que la densité électronique de l'état fondamental est suffisante pour obtenir toutes les propriétés de cet état mais comment savoir si une densité quelconque est celle de l'état fondamental ? Ceci est l'objet du deuxième théorème de Hohenberg et Kohn.

- ❖ **Théorème 2** : Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\partial E[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} = 0 \quad (18)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $V_{ext}(r)$ est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental. En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe V_{ext} peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système $E(r)$ atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. Comme décrit plus haut, la théorie DFT est au stade des équations de Kohn-Sham, une théorie parfaitement exacte (mise à part l'approximation de Born-Oppenheimer et les approches numériques discutées précédemment) dans la mesure où la densité électronique qui minimise l'énergie totale est exactement la densité du système de N électrons en interaction. Cependant, la DFT reste inapplicable car le potentiel d'échange-corrélation (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Il est donc nécessaire d'approximer le potentiel d'échange-corrélation.

I-6-2. Approximation utilisées en DFT :

I-6-2-1. Approximation de la densité locale (LDA) :

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal). Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho(r)) dv \quad (19)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités α et β sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD} = [\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) dV \quad (20)$$

Ces approximations fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences), mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que l'énergie de liaison etc.

I-6-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dV \quad (21)$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF peut traiter correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides, basées sur une combinaison empirique de ces énergies ; avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) qui conduit à la fonctionnelle B3LYP, utilisant la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

I-6-3. Les fonctionnelles d'échange:

Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [44] et de Perdew et Wang (PW86, PW91) [45]. Ces derniers auteurs développent la densité d'énergie d'échange à partir de la densité d'énergie d'échange LSDA pondérée par une fonction $F(\rho, \nabla\rho)$ telle que:

$$\varepsilon_x^{PW86} = \varepsilon_x^{LSDA} F(x) \quad (22)$$

avec
$$F(x) = (1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{\frac{1}{15}} \quad (23)$$

et
$$x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (24)$$

a, b, c sont des constantes ajustées.

La fonctionnelle d'échange de Becke (B88) est quant à elle, l'énergie d'échange LSDA corrigée par un terme qui permet de rendre compte d'un bon comportement asymptotique

de la densité selon
$$\varepsilon_x^{B88} = \varepsilon_x^{LSDA} - b\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x} \quad (25)$$

β est un paramètre qui est déterminé par fitting à partir de données atomiques.

D'autres fonctionnelles d'échange tel que celle de Perdew et Wang (PW91) et de Becke et Roussel (BR) ont été également développées.

I-6-4. Les fonctionnelles de corrélation

Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (BP86) [46], de Lee, Yang et Parr (LYP)[21] et de Perdew et Wang (PW91)[47]. La plus populaire est celle de Lee, Yang et Parr (LYP) qui a pour forme:

$$E_c^{LYP} = -a \int \frac{\rho}{1+d\rho^{-1/3}} dr - ab \int \omega \rho^2 \left[C_F \rho^{8/3} + |\nabla \rho|^2 \left(\frac{5}{12} - \delta \frac{7}{12} \right) \right] - \frac{11}{24} \rho^2 |\nabla \rho|^2 dr \quad (26)$$

$$\text{Où} \quad \omega = \frac{\exp(-c\rho^{-1/3})}{1+d\rho^{-1/3}} \rho^{-1/3} \quad (27)$$

$$\delta = c\rho^{1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1+d\rho^{-1/3}} \quad (28)$$

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (29)$$

Et a=0.04918, b=0.132, c=0.2533, d=0.349.

Perdew et Wang ont aussi proposé une autre fonctionnelle de corrélation sous le nom PW91 à partir de la fonctionnelle VWN :

$$E_c^{PW91} = \int \rho [\varepsilon_c(r_s) + H_1(t, r_s) + H_0(t, r_s)] \quad (30)$$

Où r_s est définie dans l'expression suivante :

$$\frac{1}{\rho} = \frac{4}{3} \pi r_s^3 \quad (31)$$

t : gradient réduit définie dans :

$$S = \frac{\Delta \rho}{2K_F \rho} \quad (32)$$

$$\text{Avec} \quad t = \frac{|\nabla \rho|}{2g\rho K_s} \quad (33)$$

$$g = \frac{(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)}{2} \quad (34)$$

$$K_s = \left(\frac{4K_F}{\pi} \right)^{1/2} \quad (35)$$

$$H_0 = g^3 \frac{\beta^2}{2\alpha} \text{Ln} \left[1 + \frac{2\alpha}{\beta} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2t^4} \right] \quad (36)$$

$$H_1 = \nu g^3 t^2 [C_c(r_s) - C_c(0) - 3C_x/7] \exp \left[100 g^4 \frac{K_s^2}{K_F^2} t^2 \right] \quad (37)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} \frac{1}{\exp(-2\alpha\varepsilon_c(r_s)/g^3\beta^2 - 1)} \beta \quad (38)$$

avec: $\alpha=0.09$, $\beta=\nu C_c(0)$, $\nu=(16/\pi)(3\pi^2)^{1/3}$, $C_c(0)=0.00423$, $C_x=-0.00166$

Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières énergétique par rapport à

l'approximation locale LDA. Les approximations LDA et GGA ont été développées essentiellement dans les années 1960-1980. Depuis, de nouvelles fonctionnelles ont été proposées, dans le but de dépasser les limites des approximations énoncées ci-dessus. Il y'a ensuite introduction des méthodes hybrides qui ont comme but de corriger les défauts des approximations LDA et GGA. Ce sont les fonctionnelles qui ont le plus de succès auprès des utilisateurs, les plus utilisées étant les fonctionnelles B3LYP et PBE.

I-6-5. Les fonctionnels hybrides [48-49]

Les fonctionnelles dites «hybrides »sont basées sur le formalisme de la connections adiabatique [50], dont le principe est d'utiliser l'énergie d'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connections adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham:

$$E_{xc} = \langle \Psi_\lambda | V_{xc}(\lambda) | \Psi_\lambda \rangle \quad (39)$$

λ Appelé paramètre de couplage qui prend:

- la valeur 0 pour un système d'électrons non interagissant entre eux (l'énergie de corrélation est nulle et le terme d'échange est celui de Hartree Fock).
- la valeur 1 pour un système complètement interagissant.

Et E_{xc} est prise comme une moyenne des deux valeurs extrêmes:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \langle \Psi_0 | V_{xc}(\lambda) | \Psi_0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi_1 | V_{xc}(\lambda) | \Psi_1 \rangle \quad (40)$$

La première fonctionnelle de ce type qui a été proposé par Becke contient à 50% d'échange HF; et c'est la fonctionnelle "half and half" [51]; le deuxième terme est l'énergie d'échange-corrélation donné par l'approximation LSDA:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} E_x^{exactHF} + \frac{1}{2} (E_x^{LSDA} + E_c^{LSDA}) \quad (41)$$

Ces fonctionnelles qui présentaient l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF ont été améliorées par l'utilisation des fonctionnelles GGA associées à l'énergie d'échange HF, ont donné naissance à la fonctionnelle connues sous le nom B3LYP. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Par selon :

$$E_{xc}^{B3LYP} = a E_x^{exactHF} + (1-a) E_x^{LSDA} + b \Delta E_x^{B88} + E_c^{VWN} + c \Delta E_x^{LYP} \quad (42)$$

a, b, c sont les trois paramètres ajusté sur l'expérience. Cette fonctionnelle est très populaire, et qui donne des résultats très appréciables comparables à l'expérience.

Une autre fonctionnelle de même type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [52] qui est très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques. Peu coûteuses en temps calcul et donnant des résultats de même qualité ou de qualité meilleure que les méthodes HF, utilisée pour traiter des systèmes contenant des métaux de transitions [53].

$$E_x^{PBE} = \int \rho(r) \epsilon_x^{unif}(\rho) F_x^{PBE}(s) dr \quad (43)$$

Chapitre II : Les méthodes de la chimie quantique

Où $\varepsilon_x^{unif}(\rho)$ est la densité d'énergie d'échange du gaz uniforme d'électron, et $F_x^{PBE}(s)$ est le facteur d'échange de la **PBE**

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + k - \frac{k}{1 + \frac{\mu s^2}{k}} \quad (44)$$

L'énergie de corrélation PBE est donnée par:

$$E_c^{PBE} = \int \rho(r) [\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi) + H(r_s, \xi, t)] dr \quad (45)$$

Où $\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi)$ est la densité d'énergie de corrélation du gaz uniforme d'électron

$H(r_s, \xi, t)$ est la fonction qui prend en compte la contribution du gradient de l'énergie de corrélation.

$$r_s = (3/4\pi\rho(r))^{1/3} \quad (46)$$

$$\xi = (\rho_\uparrow(r) - \rho_\downarrow(r)) / \rho(r) \quad (47)$$

$$t = \frac{|\nabla\rho(r)|}{2\phi k_s \rho(r)} \quad (48)$$

Avec $\phi(\xi) = [(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)^{2/3}] / 2$ (49)

$$k_s = \sqrt{4k_F / \pi} \quad (50)$$

ρ_\uparrow et ρ_\downarrow sont les nombres de densité de spin haut et spin bas.

Chapitre III :
Résultats et discussions

I. Méthodologie de calculs

Tout calcul en chimie théorique commence par la recherche de la géométrie qui correspond à l'énergie minimale d'une système donné, c'est ce qu'on appelle optimisation géométrique, ensuite toutes les étapes qui viennent après sont basées sur des géométries optimisées, des propriétés moléculaires d'écoulant de cette structure peuvent ensuite être calculées, comme les charges nettes, enthalpies de formation standard, énergie d'ionisation, affinités électronique,..., tous nos calculs ont été réalisés d'abord au moyen de la méthode semi empirique PM6 comme étant une étape préliminaire, ensuite au niveau DFT, en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G (d). La méthode de calcul DFT a pris une ampleur considérable ces dernières années grâce aux bons résultats qu'elle donne. Tous nos calculs ont été effectués avec une optimisation complète de la géométrie, à partir d'une géométrie standard en utilisant le programme GAUSSIAN 09 suivi d'un calcul de fréquence, afin de confirmer qu'il s'agit d'un minimum sur la surface d'énergie potentielle (SEP). En ce qui concerne l'étude des réactions de synthèses de l'aspirine(1^{er} cas) et du paracétamol(2^{eme} cas), on a procédé aux rapprochement des réactifs au moyens d'un calcul de type scan de les coordonnées des réactions de synthèse, qui est dans le première cas(synthèse de l'aspirine) une distance entre l'oxygène réactif et le carbone réactif et le deuxième cas(synthèse du paracétamol) entre l'azote réactif et le carbone réactif, en suit on a étudié les chemins réactionnels possibles au moyens de deux méthodes (DFT et PM6) pour les deux réactions de synthèses a partir de l'anhydride acétique et l'acide acétique .

Partie I : L'aspirine.

1. Présentation des composés étudiés:

Les composés étudiés pour la réaction de synthèse de l'aspirine sont: l'acide salicylique, l'anhydride acétique, l'acide acétique, l'acide acétylsalicylique et l'eau. La réaction de synthèse de l'aspirine est une réaction d'estérification entre l'acide salicylique et l'anhydride acétique ou l'acide acétique. L'origine de la réaction de synthèse de l'aspirine (l'acide acétylsalicylique) est une réaction d'estérification de l'alcool l'acide salicylique et l'acide acétique, cette réaction qui a un rendement très faible (7%), par contre expérimentalement, la substitution de l'acide acétique par l'anhydride acétique en excès lors de cette réaction d'estérification, conduit à un rendement plus élevé (80%).

1-1. Optimisation géométriques des produits et des réactifs au niveau B3LYP/6-31g* et PM6 :

Étude d'une molécule à l'aide des méthodes de calcul commence souvent par une optimisation de géométrie, cette optimisation est nécessaire pour trouver la géométrie correcte du système (la plus stable), soient les bonnes valeurs angulaires et longueurs entre atomes.

Une optimisation est un calcul d'énergie ayant pour objectif de retomber sur un minimum dans le cadre d'un état stable, ou d'un maximum dans celui d'un état de transition. Qualitativement, le calcul fera varier les angles et distances à l'intérieur du système (généralement une molécule) puis déterminera son énergie théorique sur

plusieurs pas d'optimisation. Concrètement, il s'agit de trouver la structure où le gradient d'énergie est le plus proche de zéro. La géométrie de la molécule ainsi obtenue est donc celle correspondant à un minimum ou à un état de transition suivant ce que l'on recherche.

1-1-1.Optimisation géométriques de l'aspirine :

Lors de l'optimisation de l'aspirine (l'acide acétylsalicylique), on a trouvé deux géométries différentes :

- La première géométrie (figure 9) l'aspirine avec **une liaison hydrogène** (LH).
- La deuxième géométrie (figure 10) l'aspirine sans **liaisons hydrogène** (non LH).

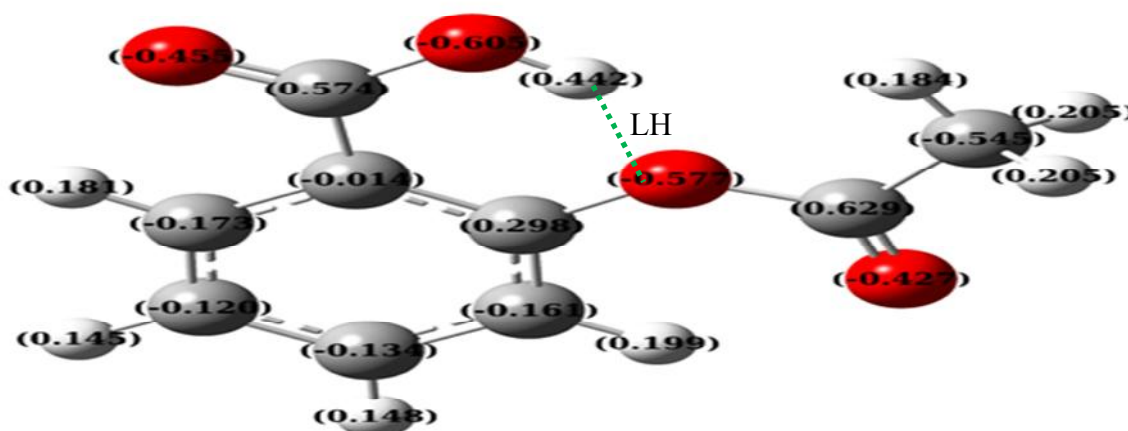


Figure 9 : géométrie optimisée et la charge de l'aspirine avec LH et les charges atomiques de Mulliken

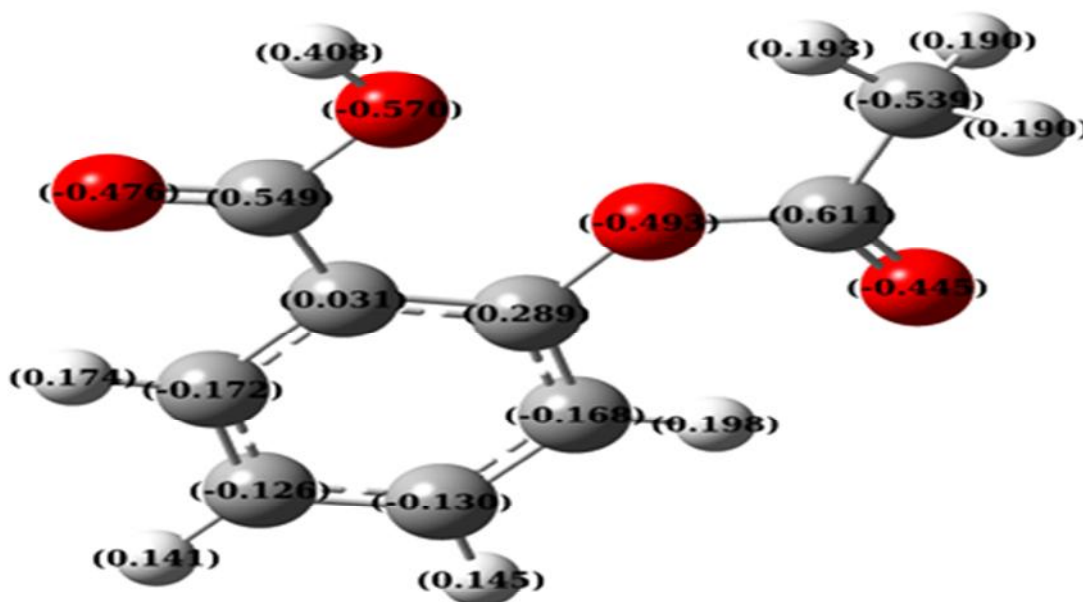


Figure 10: géométrie optimisée de l'aspirine sans LH et les charges atomiques de Mulliken

Chapitre III : Résultats et discussions

Rappelons qu'une liaison hydrogène est une liaison de faible énergie, entre deux atomes attirés l'un vers l'autre pour des raisons électrostatiques, l'un étant riche en électrons donc nucléophile et l'autre sont des atomes d'hydrogène, ces liaisons hydrogènes contribuent à augmenter la stabilité de la molécule.

Dans le **tableau (1)** nous avons reporté les valeurs des énergies obtenus au moyen des deux niveaux théoriques B3LYP/6-31g* et PM6 pour ces deux géométries de l'aspirine :

Tableau 1 : les énergies de l'aspirine au niveau B3LYP et PM6

structure géométrique de l'aspirine	La valeur des l'énergie (u.a)	
	B3LYP	PM6
avec LH	-648.69005180	-0.23437618
sans LH	-648.68967019	-0.23437619

Les résultats du tableau montre que la structure géométrique de l'aspirine est plus stable en présence de la liaison hydrogène et ce pour les deux niveaux de théorie, donc la liaison d'hydrogène a un effet stabilisant.

1-1-2.Structures géométriques optimisées des réactifs et distribution de charges atomiques:



Figure 11 : géométrie optimisée de l'acide acétique et les charges atomiques de Mulliken

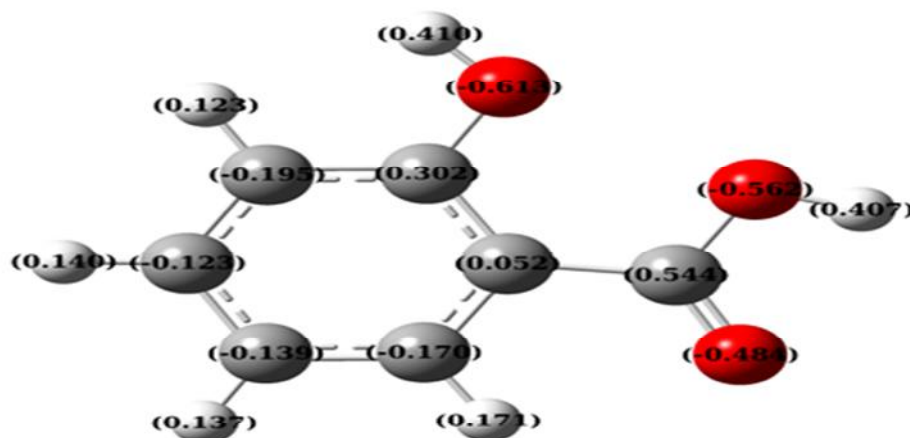


Figure 12 : géométrie optimisée de l'acide salicylique et les charges atomiques de Mulliken

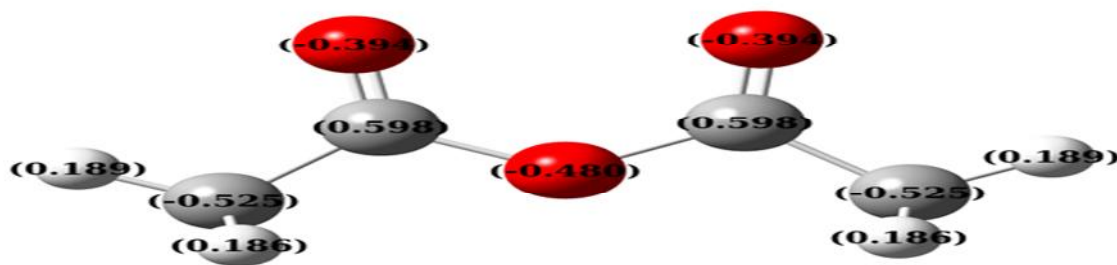


Figure 13 : géométrie optimisée de l'anhydride acétique avec les charges atomiques de Mulliken

Remarque : toutes les fréquences de vibration obtenus pour les deux niveaux de théorie sont réelles, ce qui conforme qu'on est dans un minimum d'énergie.

Tableau 2 : Les énergies des molécules étudiées pour la réaction de synthèse de l'aspirine au moyen des méthodes B3LYP et PM6 :

Molécules	Energie B3LYP (u.a)	Energie PM6 (u.a)
Aspirine (avec LH) (C ₉ H ₈ O ₄)	-648.69005180	-0.23437618
Acide salicylique (C ₇ H ₆ O ₃)	-496.03210366	-0.16946198
Anhydride acétique (C ₄ H ₆ O ₃)	-381.72781378	-0.22074060
Acide acétique (CH ₃ COOH)	-229.07191203	-0.15164421
Eau (H ₂ O)	-76.40895321	-0.08640663

1-1-3. Analyse des charges :

D'une façon générale, l'analyse des charges montre que tous les atomes d'oxygènes portent des charges négatives, et tous les atomes d'hydrogènes portent des charges positives. Dans la molécule de l'acide salicylique l'atome le plus chargé négativement est l'oxygène (-0.613), ça correspond au site d'attaque nucléophile, et dans le cas de l'acide acétique, l'atome le plus chargé positivement est le carbone lié à la fonction carbonyle (0.585), donc ce dernier représente une cible d'attaque de l'oxygène de l'acide salicylique.

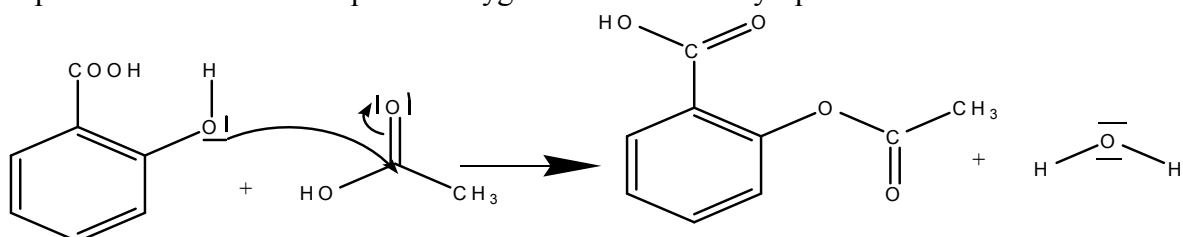


Figure 14 : Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et l'acide acétique

Dans le cas de l'anhydride acétique, l'atome le plus chargé positivement est le carbone lié directement à la fonction carbonyle (**0.598**), qui est aussi une cible d'attaque nucléophile par l'oxygène de l'acide salicylique, alors se sont ces deux attaques auxquelles nous nous sommes intéressés lors de l'étude des chemins réactionnels de la réaction de synthèse de l'aspirine.

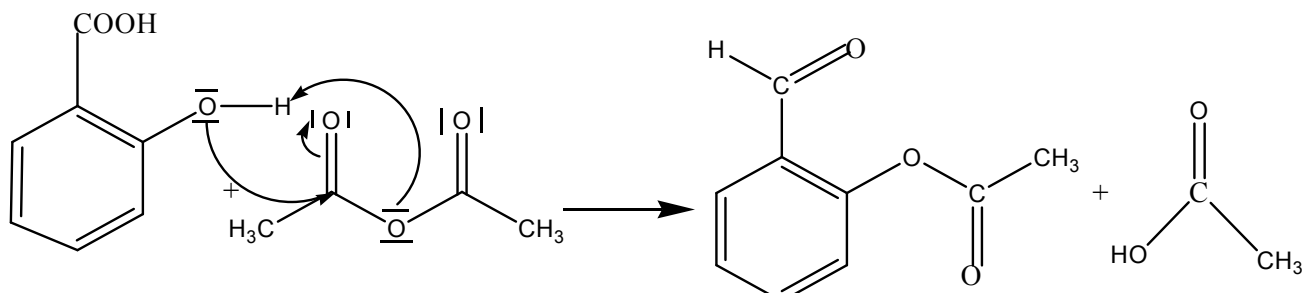


Figure 15: Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et l'anhydride acétique

1-2. Chemins réactionnels :

1-2-1. Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et l'acide acétique

Le rapprochement se fait à l'aide d'un calcul scan, entre l'acide salicylique et l'acide acétique, le chemin réactionnel est sous forme d'une surface d'énergie potentielle (figure : 16), obtenue en ayant l'énergie totale en fonction des différentes valeurs des coordonnées de réaction, qui sont deux coordonnées dans ce cas ; On distingue différents points caractéristiques sur une SEP, appelés "points stationnaires" :

Les minima sont les points à partir desquels tout mouvement dans une direction quelconque de la SEP ; Toutes les fréquences de vibration sont positives, associée à une déformation structurale donnée de la molécule, conduit nécessairement à une valeur supérieure de l'énergie. Les minima de la SEP correspondent donc aux différents conformés stables de la molécule. Un minimum peut être "local", et correspond à la valeur la plus basse de l'énergie dans une région limitée de la SEP, ou "global", et correspond dans ce cas au minimum absolu de la SEP.

Les points selles d'ordre 1 sont les points correspondant à un minimum local d'énergie dans une direction particulière de la SEP et à un maximum dans toutes les autres directions. Un tel point correspond à une *géométrie* (ou *état*) de transition de la molécule, connectant deux structures d'équilibre.

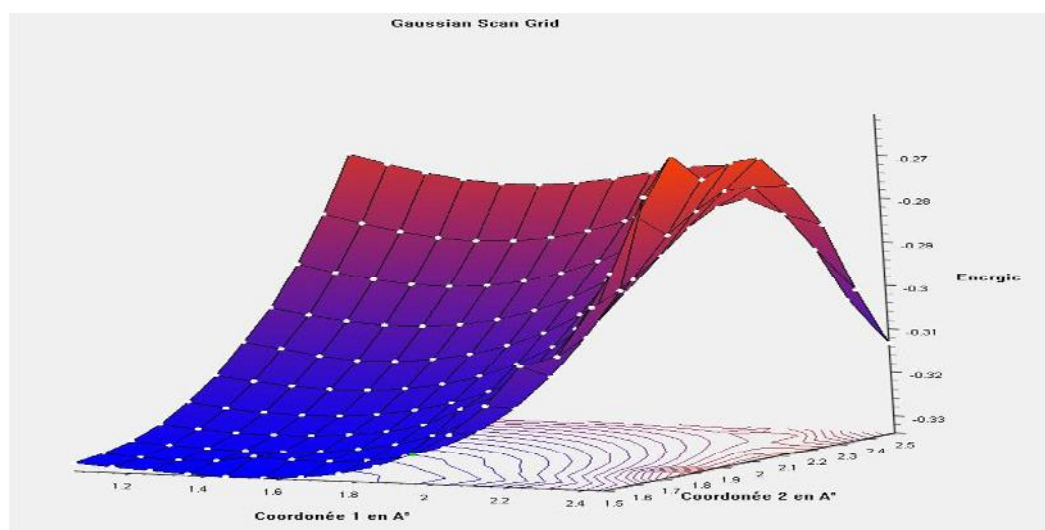


Figure 16 : surface d'énergie potentielle de l'acide salicylique et l'acide acétique au

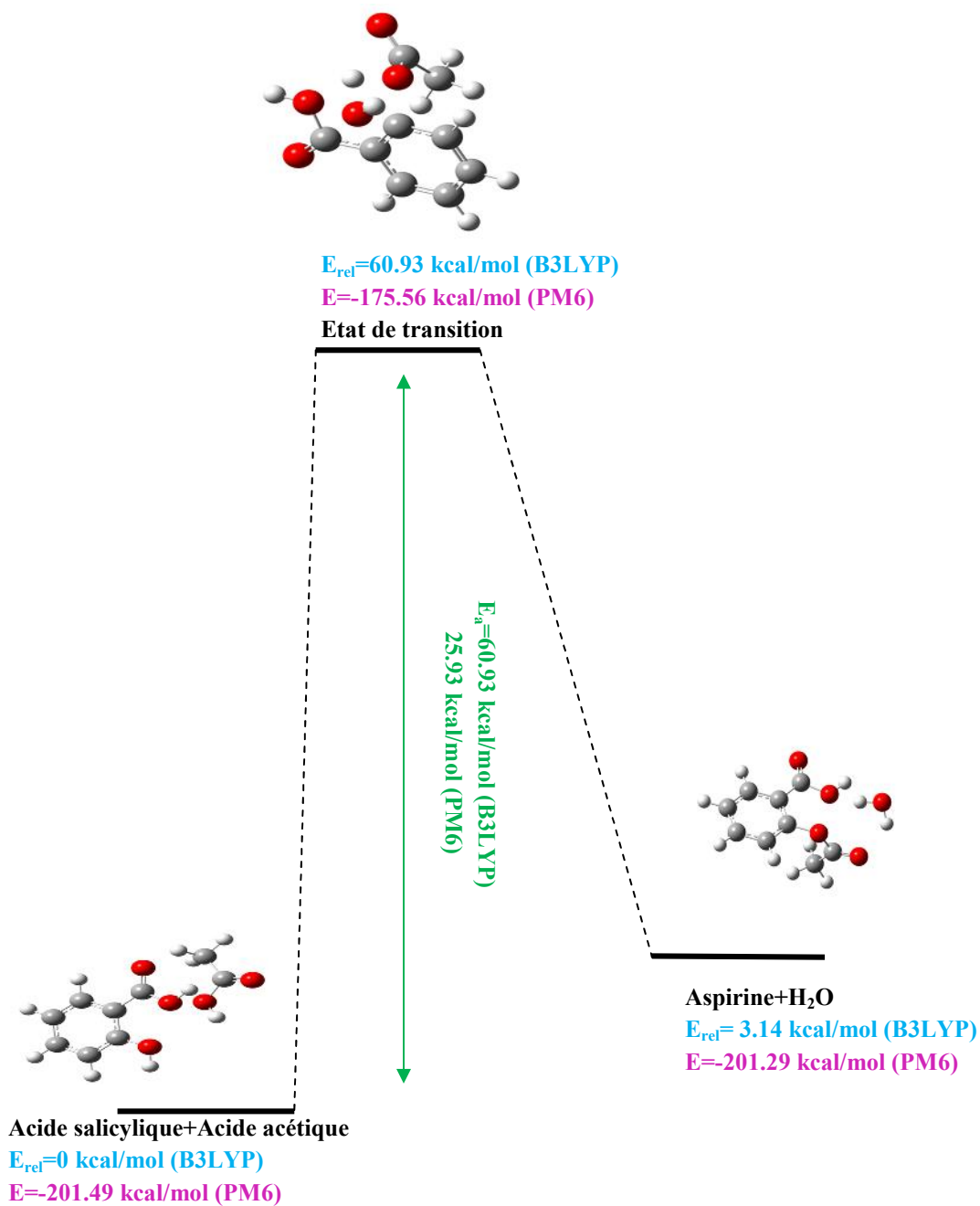


Figure 17: chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de l'aspirine à partir de l'acide acétique et de l'acide salicylique au niveau B3LYP et PM6

1-2-2. Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et l'anhydride acétique: Sur la **figure 18**, est représenté le chemin réactionnel de la réaction de synthèse de l'aspirine par estérification de l'acide salicylique et l'anhydride acétique, qui est un résultat de calcul de type scan au niveau PM6 :

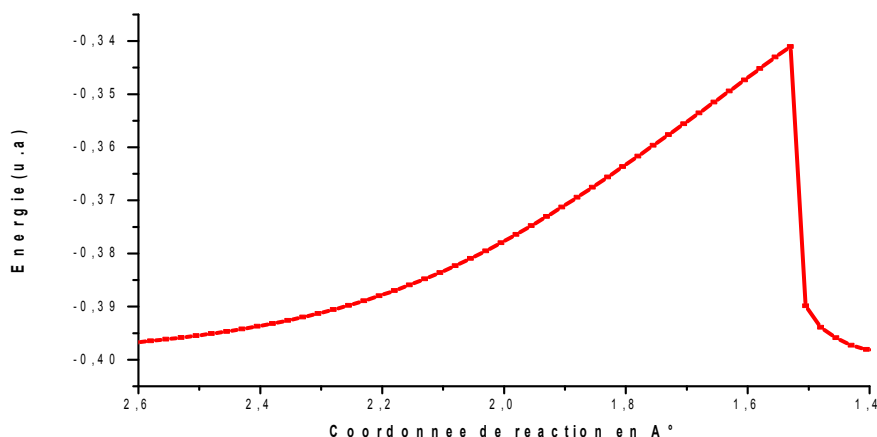


Figure 18: variation de l'énergie totale en fonction des coordonnées de la réaction de l'acide salicylique et l'anhydride acétique en PM6

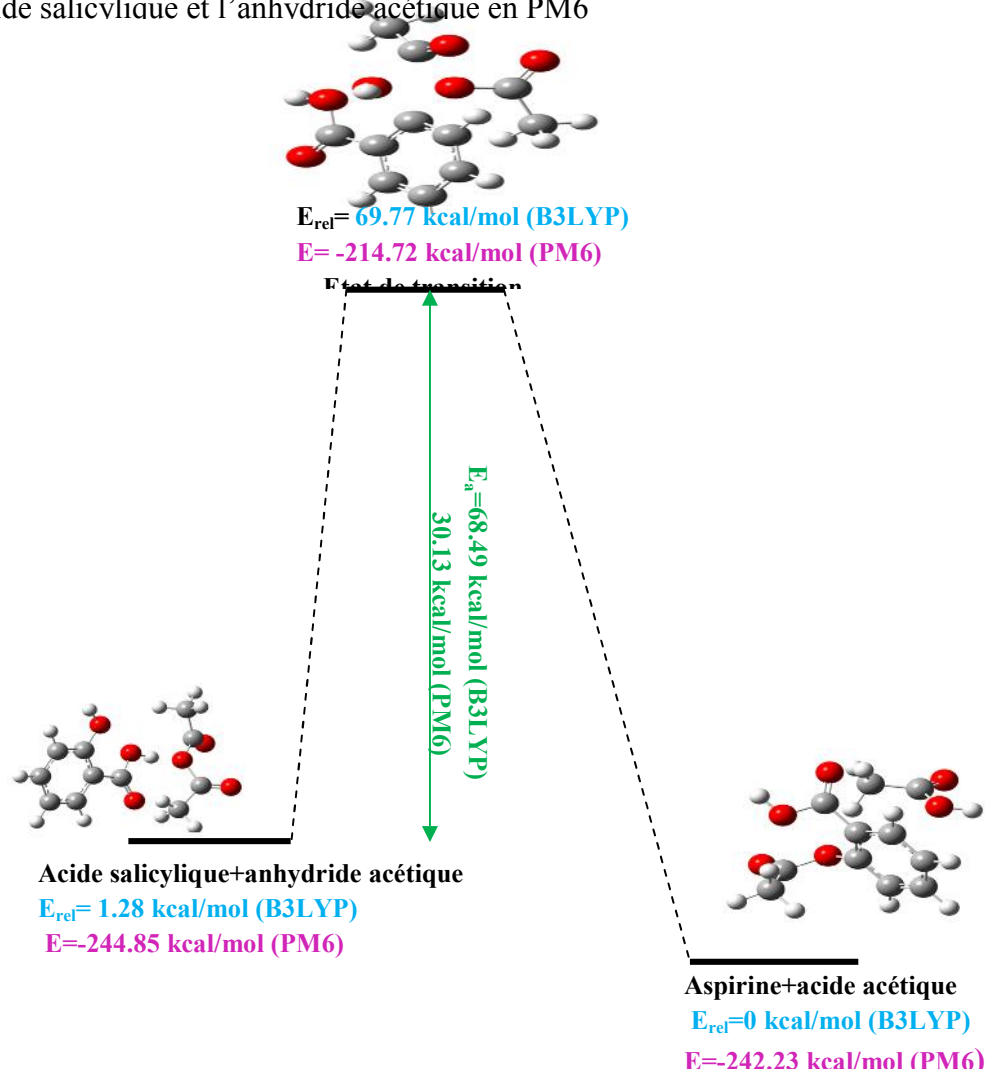


Figure 19: Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de l'aspirine à partir de l'anhydride acétique et de l'acide salicylique au niveau B3LYP et PM6

Cette courbe contient deux minima et un maximum d'énergie sur le « chemin réactionnel »; lors du passage de l'état initial à l'état final, on observe une augmentation de l'énergie en fonction des coordonnées de la réaction, cette augmentation arrive à un certain sommet puis elle diminue, ce maximum correspond à l'état de transition, pour laquelle on a noté fréquence imaginaire.

1-3. État de transition :

Les structures des états de transition peuvent être recherchées par une des méthodes de chimie quantique (DFT, PM6,...) ; Parmi les méthodes avec lesquelles on peut localiser exactement un état de transition, on peut trouver QST2, QST3, dans lesquelles les structures de départ sont déterminées à partir des géométries du substrat ou des produits.

2. Discussion et comparaison entre les deux chemins réactionnels de synthèse de l'aspirine :

- Dans le cas de la synthèse à partir de l'acide acétique, l'énergie des réactifs est inférieure à celles des produits, donc cette réaction est endothermique (absorbe de l'énergie lors de sa réalisation).

Les énergies d'activation, au niveau PM6, cette énergie est de **25.93 kcal.mol⁻¹**, une énergie sous-estimée par rapport au B3LYP qui est d'une valeur de **60.93 kcal. mol⁻¹**.

- Dans le cas de la synthèse à partir de l'anhydride acétique, l'énergie des réactifs est supérieure à celle des produits au niveau B3LYP (réaction exothermique), et l'inverse au niveau PM6 (réaction endothermique).

Les énergies d'activation sont du même ordre que celles dans le cas de l'acide acétique mais légèrement supérieures, et sont égales à **68.49 kcal. mol⁻¹** au niveau B3LYP, et **30.13 kcal. mol⁻¹** au niveau PM6

Partie II : Paracétamol

1. Présentation des composés étudiés de la réaction de synthèse du paracétamol :

Les composés étudiés sont le para-aminophénol, anhydride acétique, acide acétique, le paracétamol et de l'eau, le paracétamol est synthétisé par acylation du 4-aminophénol et l'anhydride acétique ou avec l'acide acétique.

1-1. Optimisation des réactifs et des produits de la réaction de synthèse du paracétamol et la distribution de charges au moyen de la méthode DFT et PM6 :

On a étudié la réaction de synthèse du paracétamol suivant deux chemins réactionnels différents, après l'optimisation des réactifs de la première réaction de synthèse (para-aminophénol + l'anhydride acétique) et les réactifs de la deuxième réaction de synthèse (le para-aminophénol + acide acétique) on a obtenu les structures géométriques optimisées, au

Chapitre III : Résultats et discussions

moyen de la théorie B3LYP/6-31g* et PM6. Dans le **tableau 3** nous avons reporté les valeurs des énergies au moyen de la méthode B3LYP/6-31G* et la méthode PM6 des différent géométries.

Tableau 3. Énergies au niveau B3LYP/6-31G* et PM6

Molécules	Energie B3LYP/6-31G* (u.a)	Energie PM6 (u.a)
Para-aminophénol	-362.81469449	-0.03368286
Anhydride acétique	-381.7281378	-0.220746
Paracétamol	-515.48029139	-0.11349641
Acide acétique	-229.07191203	-0.15164421
Eau	-76.408953331	-0.0864063

1-1-1. Distribution de charge électronique :

Les valeurs des charges nette selon Mulliken du para-aminophénol, l'anhydride acétique, l'acide acétique et le paracétamol au niveau B3LYP/6-31G* sont représentées sur les figures suivantes :

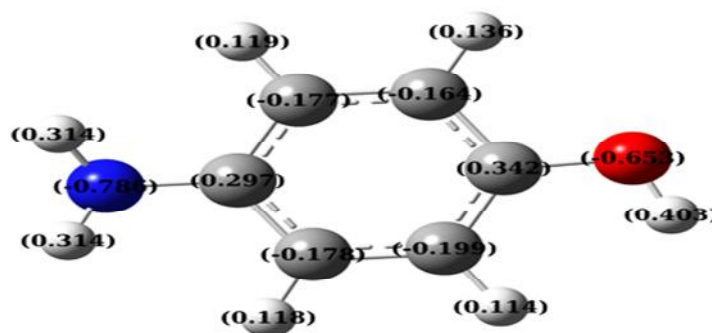


Figure 20: La géométrie optimisée de l'acide acétique et les charge nette de para-aminophenol

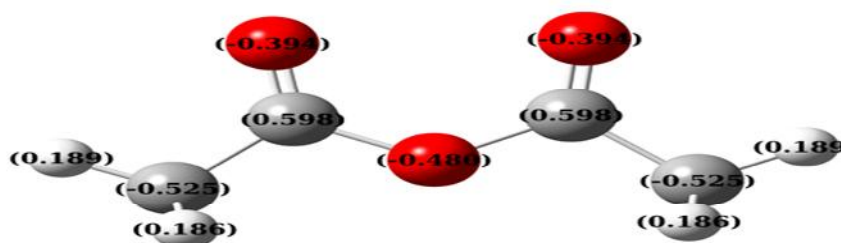


Figure 21 : La géométrie optimisée les charges nettes de l'anhydride acétique

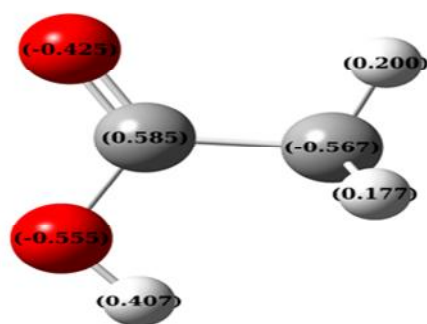


Figure 22 : La géométrie optimisée et les charges nettes de l'acide acétique

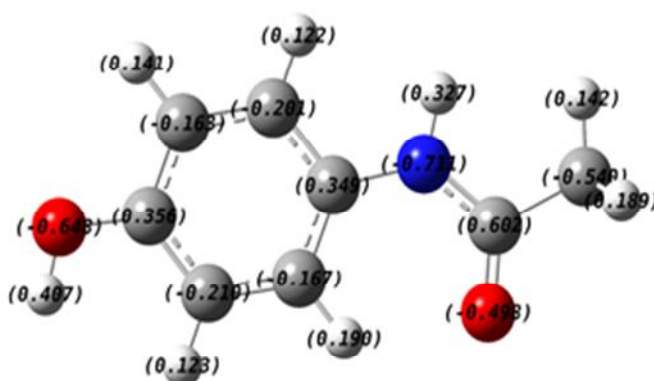


Figure 23 : La géométrie optimisée et les charges nettes du paracétamol

L'examen de ces résultats montre:

- Dans le cas de para-aminophénol, l'atome d'azote de la fonction amine porte la charge électronique la plus négative (**-0.786**) ce qui lui donne un caractère nucléophile important donc l'azote est considéré comme le site réactif capable de céder son doublet lors d'une attaque nucléophile.
- Dans le cas de l'anhydride acétique, l'atome le plus chargé positivement est le carbone lié directement à la fonction carbonyle (**0.598**) qui est aussi une cible d'attaque nucléophile par l'azote de para-aminophénol.

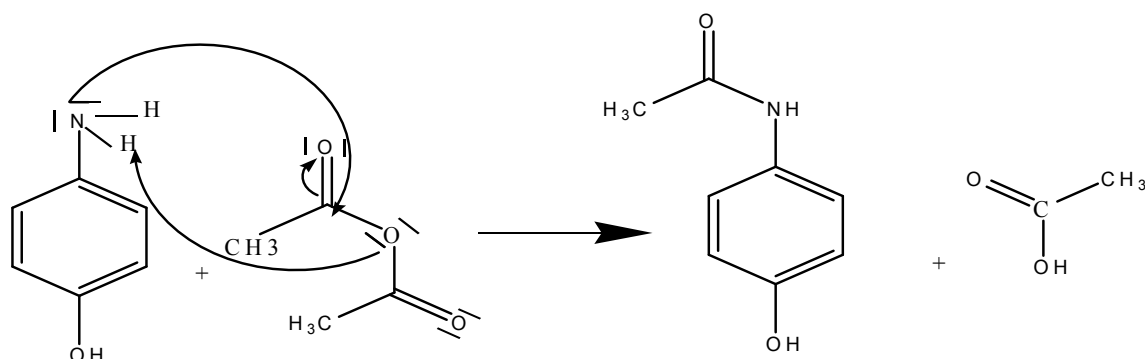


Figure 24 : La réaction de synthèse du paracétamol à partir de para-aminophénol avec l'anhydride acétique.

- Dans le cas de l'acide acétique, l'atome le plus chargé positivement est le carbone lié à la fonction carbonyle (**0.585**), donc ce dernier représente une cible d'attaque de l'azote de para-aminophénol.

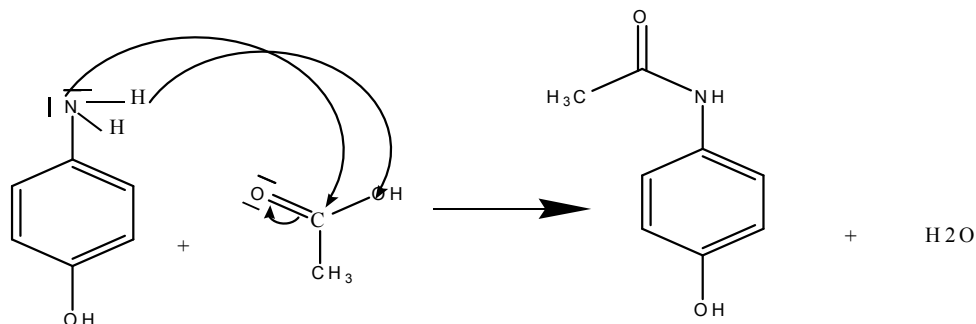


Figure 25 : La réaction de synthèse du paracétamol à partir de para-aminophénol avec l'acide acétique

1-2.Chemin réactionnel et détermination de l'état de transition :

Selon les charges électronique données précédemment, l'azote du para-aminophénol est le site nucléophile, et le carbone de l'anhydride acétique le plus chargé positivement est le site électrophile, on a considéré un rapprochement entre l'azote et le carbone pour donner le paracétamol suivant une attaque électrophile-nucléophile, le chemin réactionnel est représenté sur la **figure 26**, qui est le résultat d'un calcul scan suivant un raccourcissement de la distance azote-carbone jusqu'à formation de la liaison entre ces deux atomes, nous remarquons que l'énergie atteint un sommet lors du passage des réactifs vers les produits, c'est ce qu'on appelle l'état de transition, nous avons déterminé cet état au moyen d'un calcul QST2 au niveau PM6, en faisant ensuite un calcul de fréquences, et ce pour confirmer qu'il s'agit bien d'un état de transition, qui comporte une seule fréquence imaginaire. Nous signalons que l'état de transition est calculé au moyen des deux niveaux PM6 et B3LYP. Dans le **tableau 4** sont reportées les valeurs des énergies obtenues au moyen de B3LYP et PM6 pour les deux réactions de synthèse du paracétamol, les résultats montrent que le niveau énergétique de l'état de transition plus élevé que celui de la somme des énergies de réactifs dans le cas des deux approches PM6 et B3LYP et pour les deux chemins réactionnels .

Tableau 4 : Les énergies totales des réactifs et de l'état de transition de la réaction de synthèse du paracétamol au moyen des théories B3LYP/6-31g*et PM6

Énergies Hartree	en	Para-aminophénol+anhydride acétique		Para-aminophénol+acide acétique	
		B3LYP	PM6	B3LYP	PM6
Réactifs		-362.81469449	-0.03368286	-362.81469449	-0.03368286
		-381.7281378	-0.220746	-229.07191203	-0.15164421
État de transition		-744.52620	-0.26003521	-591.8260994	-0.16042820

1-2-1.Détermination du chemin réactionnel :

1-2-1-1.Rapprochement entre le para-aminophénol et anhydride acétique au niveau PM6 et détermination de l'état de transition au niveau PM6 et B3LYP:

Ce rapprochement se fait à l'aide d'un scan à partir du para-aminophénol et le carbocation (obtenu par la réaction de protonation de l'anhydride acétique, le fait que le milieu réactionnel est un milieu acide). Le chemin réactionnel correspond à la variation d'énergie totale en fonction de la coordonnée de réaction, la courbe correspondante est représenté sur la **figure 26** , au niveau semi empirique PM6, on remarque que l'énergie totale augmente jusqu'à atteindre un sommet, qui correspond à l'état de transition, ce dernier est calculé en utilisant un calcul QST2 (au niveau PM6 et B3LYP), le résultat obtenu sera optimisé en tant qu'un état de transition (OPT=TS) qui ne peut contenir qu'une seule fréquence imaginaire, la confirmation est donnée pour les deux théories PM6 et B3LYP.

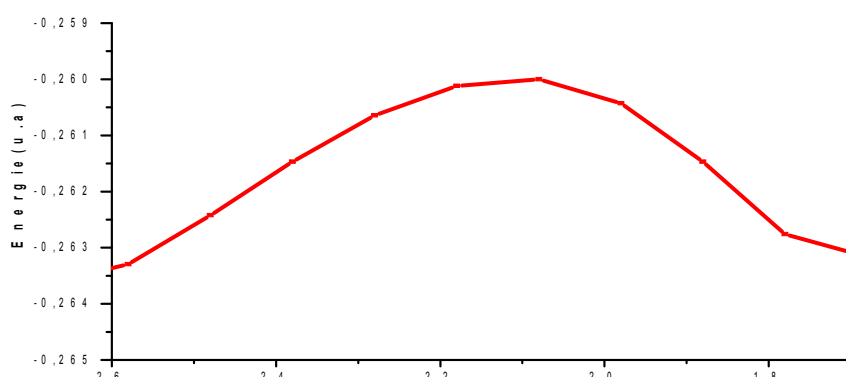


Figure 26: chemin réactionnel du para-aminophénol +anhydride acétique au niveau PM6

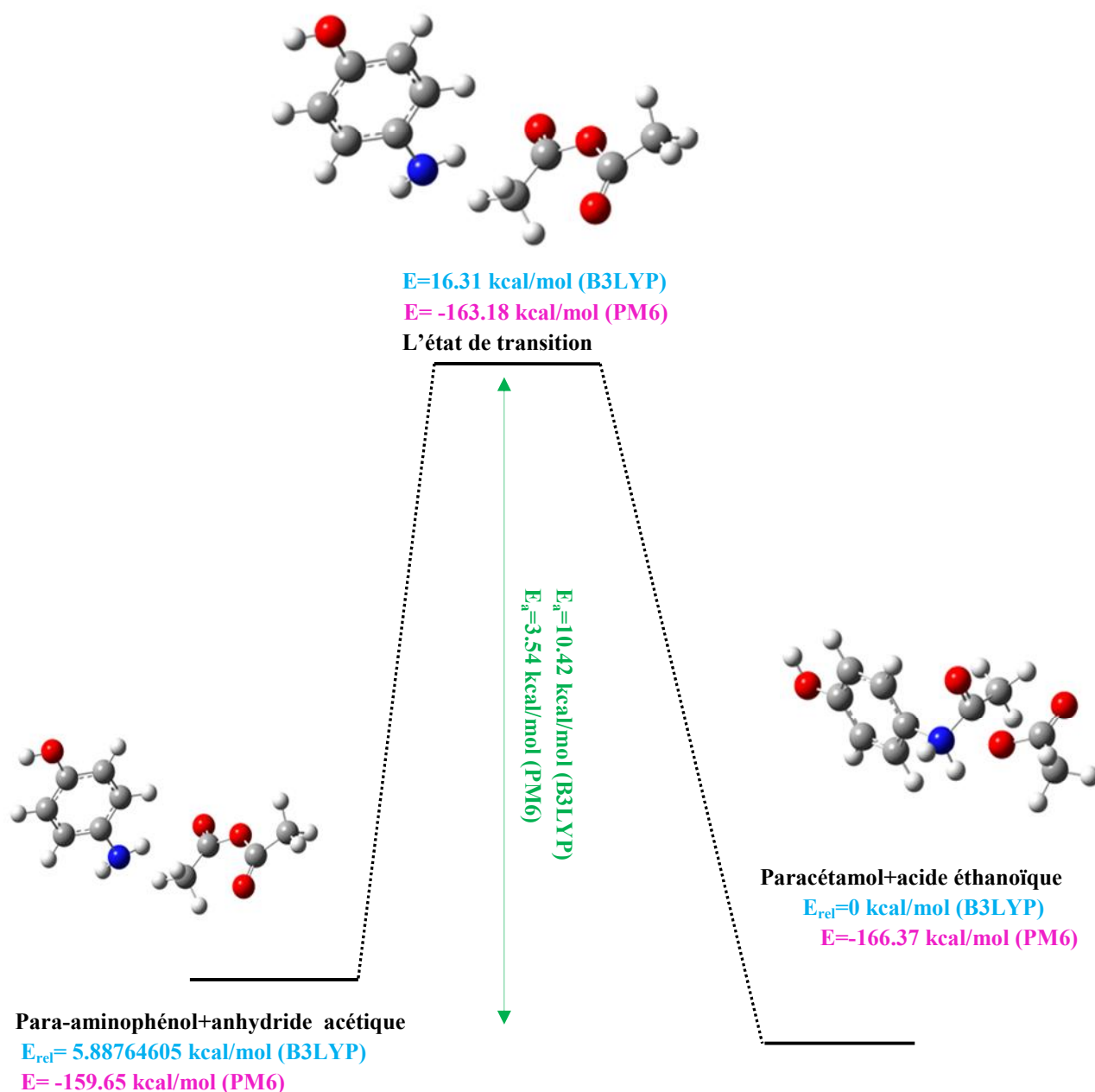


Figure 27 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse du paracétamol à partir de l'anhydride acétique et le para-aminophenol par les méthodes B3LYP et PM6

1-2-1-2. Rapprochement entre le para-aminophénol et l'acide acétique au niveau PM6 et détermination de l'état de transition au niveau PM6 et B3LYP:

Sur la **figure 28** est représentée la surface d'énergie potentielle de la réaction de synthèse du paracétamol à partir de para-aminophénol et de l'acide acétique au moyen de la méthode PM6, sur cette surface d'énergie potentielle se trouvent des points particuliers appelés minima correspondant à un état particulier du système : les états stables (réactifs,

Chapitre III : Résultats et discussions

produits et états intermédiaires), ainsi que des points selles correspondant aux états de transitions, pour passer de l'état initial à l'état final, on observe une augmentation de l'énergie en fonction des coordonnées de la réaction qui sont dans notre cas la première coordonnée c'est la distance entre l'azote du para-aminophénol et le carbone de l'anhydride acétique et la deuxième coordonnée c'est la distance entre l'atome d'oxygène de l'anhydride acétique et les deux carbones d'hydrogène du para-aminophénol, cette augmentation arrive à un certain sommet puis elle diminue, ce sommet correspond au maximum de l'énergie sur la surface, qui s'appelle l'état de transition où il y'a le rapprochement de para-aminophénol avec l'anhydride acétique, on note la présence d'une seule fréquence imaginaire (fréquence de signe négative).

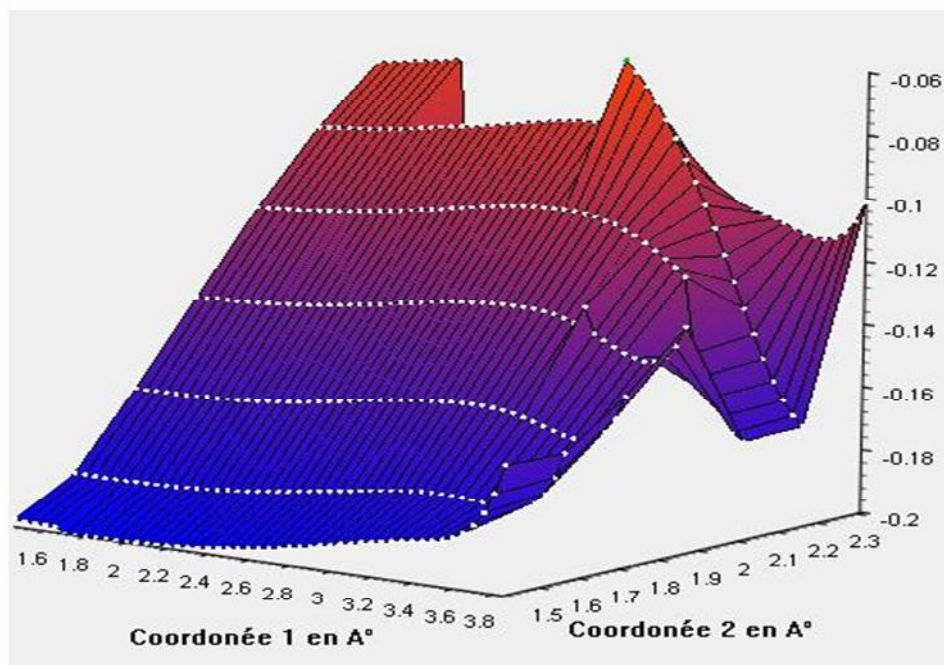


Figure 28 : surface d'énergie potentielle de la réaction de synthèse du paracétamol à partir du para-aminophénol et l'acide acétique au moyen de la méthode PM6

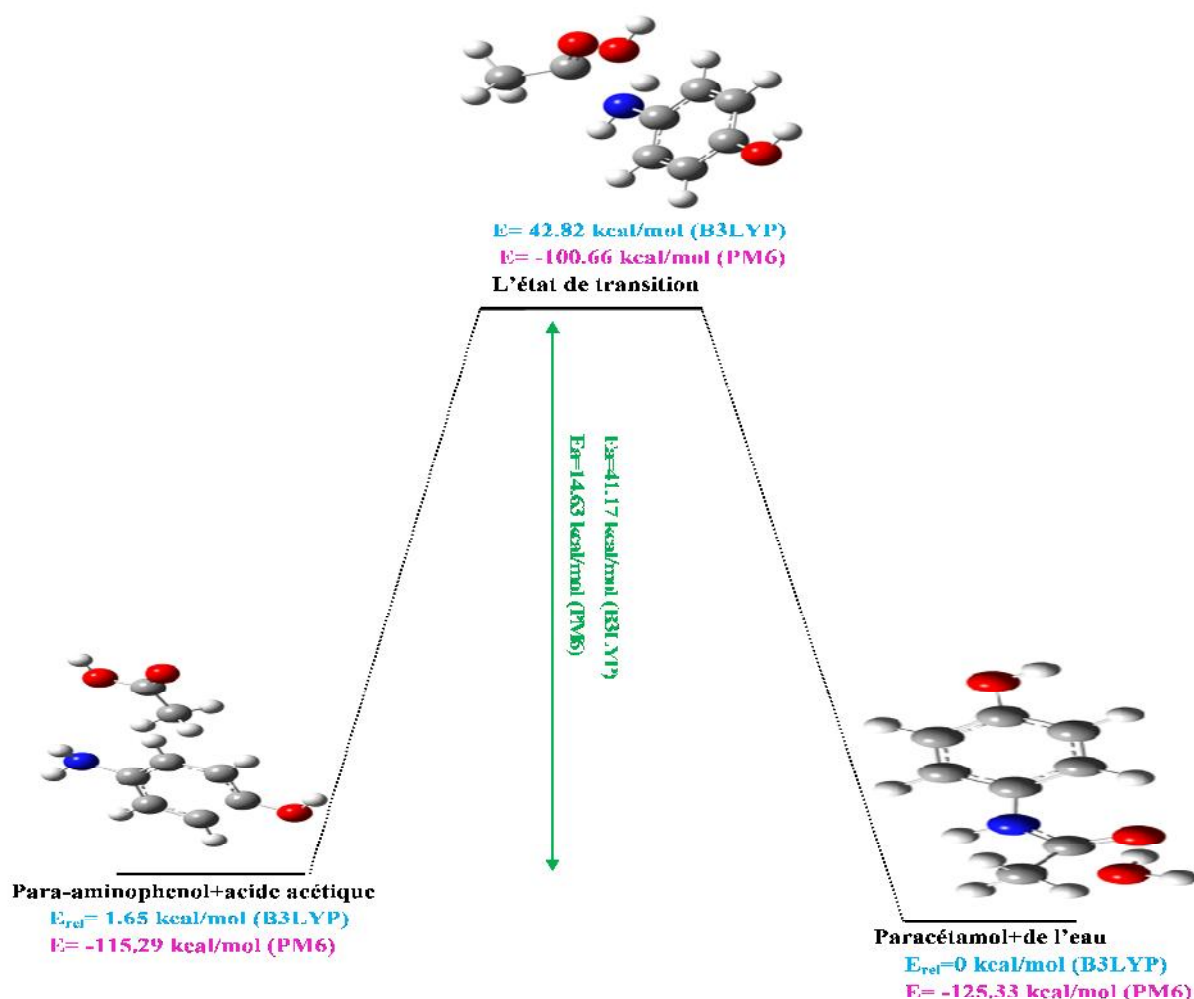


Figure 29 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse du paracétamol à partir de l'acide acétique et le para-aminophénol par les méthodes B3LYP et PM6

Établir le mécanisme réactionnel d'une réaction consiste à déterminer les différentes étapes lors de la transformation, Il existe un niveau maximal de l'énergie sur le « chemin réactionnel ». Pour passer de l'état initial à l'état final, le système doit franchir une barrière d'énergie, cette énergie que le système doit acquérir, en plus de son énergie initiale correspond à l'énergie d'activation de la réaction, au moment du passage par le maximum d'énergie, le système se trouve dans un état de transition.

- **Détermination des énergies d'activation**

Dans le cas de la méthode B3LYP/6-31G* sont données les énergies relative, c'est-à-dire repérer l'énergie la plus stable (la plus basse), et les autres énergies seront calculées comme $E_i - E_{stable}$.

Les résultats obtenus sont reporté sur le **tableau 5**, après analyse de ces résultats, on remarque que pour les deux chemins de synthèse du paracétamol que E (réactifs) > E (produits), donc les produits sont plus stables que les réactifs et le processus est dit exothermique (il dégage

Chapitre III : Résultats et discussions

de l'énergie : l'énergie du système à l'arrivée est plus basse qu'au départ), et ce résultat pour les deux niveau de théorie PM6 et B3LYP; pour avoir l'énergie nécessaire qui doit être transportée à un système chimique pour que la réaction se produise nous avons effectué le calcul d'énergie d'activation, c'est la différence d'énergie entre l'état initial et l'état de transition .

- dans le cas de la réaction du para-aminophénol et de l'anhydride acétique $E_a=10.23\text{kcal/mol}$ (B3LYP), $E_a=3.54\text{kcal/mol}$ (PM6))
- dans le cas de la réaction du para-aminophénol et de l'acide acétique $E_a=39.62\text{kcal/mol}$ (B3LYP) et $E_a=15.63\text{kcal/mol}$ (PM6)).

Tableau 5 : Les énergies des produits et des réactifs, énergies d'activation de la réaction de synthèse du paracétamol au moyen des théories B3LYP/6-31g*et PM6

Energies en Hartree	Para-aminophénol+anhydride acétique		Para-aminophénol+acide acétique	
	B3LYP	PM6	B3LYP	PM6
Les réactifs	-744.54283229	-0.25442886	-591.88660652	-0.18532707
Etat de transition	-744.52620	-0.26003521	-591.8260994	-0.16042820
Les produits	-744.55220342	-0.26514062	-591.889244721	-0.19990271
Energie d'activation (kcal/mol)	10.42	3.54	41.17	14.63

- nous remarquons que la méthode PM6 sous estime l'énergie d'activation relativement à la méthode B3LYP
- nous remarquons aussi que dans le cas de la synthèse à partir de l'anhydride l'énergie d'activation est plus faible à celle dans le cas de l'acide acétique ce qui indique que la synthèse est facilement réalisable dans le premier cas que dans le second.

Références Bibliographiques

[1] David R. Bevan. QSAR and Drug Design. Department of biochemistry and Anaerobic Microbiology. Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg, VA 24061-0308 USA, 2010.

[2] R. P. Verma, A. Kurup, C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 237-255, 2005.

[3] Organisation mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse. Organisation mondiale de la Santé; 1997.

[4] M. J. Frisch, G. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[5] **A** : P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136 (1964) 864.

B : R. M. Dreizler, E. K. U. Gross, *Density Functional Theory : An Approach to the Quantum Many-Body Problem*, Springer-Verlag, Berlin, 1990

[6] V. Fuster et J. M. Sweeny, « Aspirin A Historical and Contemporary Therapeutic Overview », *Circulation*, vol. 123, n° titre, 2011, p. 768-778 (ISSN 0009-7322, DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843

[7] A. Eichengrün, « 50 Jahre Aspirin », *Pharmazie*, vol. 4, 1949, p. 582-584

[8] W. Sneader, « The discovery of aspirin: a reappraisal », *BMJ*, vol. 321, n° 7276, 2000, p. 1591–1594 .

[9] J. R. Vane, « Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs », *Nat. New. Biol.*, vol. 231, n° 25, juin 1971, p. 232-235

[10] M. Hemler, W. E. Lands et al. « Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme », *J. Biol. Chem.*, vol. 251, 1976, p. 5575-5579

[11] H. J. Weiss et L. M. Aledort, « Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion », *Lancet*, vol. 290, n° 7514, 1967, p. 495-497

[12] The Canadian Cooperative Study Group, « A Randomized Trial of Aspirin and Sulfinpyrazone in Threatened Stroke », *N. Engl. J. Med.*, vol. 299, 1978, p. 53-59

[13] H. Kolbe, « Ueber Synthese der Salicylsäure », *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 113, n° 1, 1860, p. 125–127

[14] R. Schmitt, « Beitrag zur Kenntniss der Kolbe'schen Salicylsäure Synthese », *J. Prakt. Chem.*, vol. 31, n° 1, 1885, p. 397–411

[15] A. S. Lindsey et H. Jeskey, « The Kolbe-Schmitt Reaction », *Chem. Rev.*, vol. 57, n° 4, 1957, p. 583–620

Références bibliographiques

- [16] C. Gerhardt, « Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren », Justus Liebigs Ann. Chem., vol. 87, n° 2, 1853, p. 149–179
- [17] M. Jäpel, H. Lötzerich *et al.*, « Role of Acetylsalicylic Acid in Cytokine Stimulation of Macrophages in Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) », Mediators Inflamm., vol. 3, n° 6, 1994, p. 419-424
- [18] C. Härtel, J. Von Puttkamer *et al.* « Dose-dependent Immunomodulatory Effects of Acetylsalicylic Acid and Indomethacin in Human Whole Blood: Potential Role of Cyclooxygenase-2 Inhibition », Scand. J. Immunol., vol. 60, n° 4, 2004, p. 412–420
- [19]. DRIAD Yacine thèse de doctorat de la FACULTE DE PHARMACIE Stabilité du Paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique.
- [20]. Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème Ed. 2004.
- [21]. (Garrec et al, 1994). Springer Science & Business Media, 21 mars 2008 - 474 pages Multifunctional Pharmaceutical Nanocarriers
- [22]. Aronoff D.M; Oates J.A. and Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol. Ther, 2006, 79 (1), pp. 9-19
- [23] Rang et Dale, 1991; Garrec et al, 1994. Pharmacology Humphrey P. Rang, M.Maureen Dale Published by Churchill Livingstone 01/08/1991, 1991 /
- [24]. Montgomery C.J; Mc Cormack J. P; Reichert C.C. and Marsland C. P. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg-1) rectal acetaminophen in children. Can. J. Anaesth; 1995. 42 (11), pp. 982-986.
- [25]. Flinn F.B. and Brodie B.B. The effect on the pain threshold of *N* -acetyl *p* -aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. J. Pharmacol. Exp. Ther ; 1948, 94 (1), pp. 76–77
- [26] Master de chimie 1^{ère} année initiation à la modélisation moléculaire octobre 2008.
- [27] Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361
- [28] Fabienne BESSAC Etude théorique de gros systèmes : analyse de liaison et modélisation le 17 décembre 2004.
- [29] S.D.Price and J.Roithova.phys.chem.chem.phys.13.18251.18252(2011)
- [30] A : Stewart JJP, Review in Computational Chemistry, Vol. 1.
B: Lipkowitz KB and Boyd DB, VCH : New York, 1990, Chapter 2, 45–81.]
C: [Lipkowitz KB. and Boyd DB. ed., VCH: New York, 1991; Chapter 8, 313–365.]

- [31] Parr RJ, J ChemPhys, 1952, 20: 239]
- [32] Stewart JJP, J. Comput. Chem., 1989, 10: 209-220.
- [34] A: C.C.J.Roothaan, Rev,Mod.Phys., 23, 69,1951.
B: G.G.Hall, Proc.Roy.Soc,A105, 541,1951.
- [35] A: J.C,Slater, Phys.Rev., 34, 1293, 1929,
B: J.C.Slater, Phys.Rev., 35, 210,1930,
- [36] J.L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, inter-
Editions/Editions du CNRS: Paris, 1989.
- [37] W,J.Hehre, L.Radom, p.R.Schleyen, J.A.Pople, 'Ab initio MO theory' John Wiley and
Sons,New York. p66, 1986,
- [38] J.C. Slater, Phys.Rev.36, 57, 1930.
- [39] S.F.Boys, Prod.R.Soc. A100, 542, 1950
- [40] A: S.Huzinaga,J.Chem.Phys., 42,1293,1965,
B: KO.Ohata,.H.Taketa, S.Huzinaga, J.Phys.Soc,Japan, 21, 2306,1966.
C: S,Huzinaga and Y.Sakai, J.Chem.Phys., 50,1371,1969.
D: S.Huzinaga and C.Arnaud, J.Chem, Phys., 52, 2224, 1970.
- [41] A: P.E.Cade, KD.Sales, A.C.Wahl, J.Chem.Phys., 44,1973,1966.
B: R.Ah1richs, F.Driessler, H.Lischka and V.Staemmler, J.Chem.Phys., 62,1235,
1975.
- [42] A : Parr. R. G. and Yang. W. « Density Functional Theory », Oxford University Press,
(1989).
B : Bartolotti. L. J. and Flurchick. K., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 187.
C : Amant. St., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 217.
D : Ziegler. T., Chem. Rev., 91, (1991), 651.
E :Baerends. E. J. et Gritsenko. O. V., J. Phys. Chem., 101, (1997), 5383.
- [43] Hohenberg. P. and Kohn. W., Phys. Rev., 136, (1964), B846.
- [44] Becke, A.D. Phys. Rev. A 38, 3098, 1988.
- [45] Perdew, J.P. Electronic Structure of Solids '91, P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie
Verlag, Berlin, 1991
- [46] Perdew, J.P. Phys. Rev. B 33,8822, 1986.

Références bibliographiques

- [47] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 37,785,1988.
- [48] J.P.Perdew and Ywang, Phys.Rev.B 45, 13244 1992.
- [49] Becke, A.D. Phys. Rev. A 98, 1372, 1993.
- [50] A: Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof M. Phys. Rev. Lett. 77, 3865, 1996.
B: Perdew, J.P.; Burke, K.;Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett. 78, 1396, 1997.
- [51] Becke, A.D. Phys. Rev. A 98, 5648, 1993.
- [52] Stephens, P.J., Devlin,J.F., Chabalowski, C.F., Frisch, M..J.J.Phys, Chem.98; 11623, 1994.

Conclusion général

Conclusion générale :

Dans ce mémoire de master, nous avons mené une étude théorique comparative des réactions de synthèse de l'aspirine et du paracétamol. Tous les calculs ont été effectués au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitale atomique 6-31g(d) mais aussi au niveau semi-empirique (PM6). Les calculs ont été réalisés au moyen du programme Gaussian09.

L'aspirine et le paracétamol sont des composés chimiques présentant des propriétés pharmacologiques similaires, mais ils se différencient en plusieurs points, en effet, ces deux éléments chimiques diffèrent tout d'abord par leur structure et leurs propriétés chimiques : par exemple le paracétamol a une température de fusion de 170°C alors que l'aspirine a une température de fusion de 130°C, de plus leurs réactions de synthèse sont totalement différentes ; le paracétamol nécessite du para-aminophénol et de l'anhydride acétique alors que l'aspirine nécessite de l'acide salicylique et de l'anhydride acétique et l'acide sulfurique ; on retrouve également des différences sur leur façon d'agir, bien que le mécanisme d'action de paracétamol reste encore aujourd'hui incertain. Celui-ci agit sur COX1 et COX2. Cependant on retrouve des points en communs dans leurs fonctionnements pour leurs usages antalgiques et antipyrétiques ou les deux éléments agissent en réduisant la production de prostaglandines.

Suite à l'application de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), dont les calculs sont coûteux qui donnent de bons résultats, contrairement aux méthodes semi-empiriques (PM6) dans notre cas, qui donne juste des résultats qualitatifs.

Nous avons réalisé une simulation théorique de la réaction de synthèse de l'aspirine et celle du paracétamol, en prenant en considération les deux chemins réactionnels de l'aspirine et du paracétamol, dont les réactifs sont respectivement : l'anhydride acétique qui réagit avec l'acide salicylique pour le premier chemin, et dans le second chemin réactionnel c'est l'acide acétique qui réagit avec l'acide salicylique, et dans le cas du paracétamol, c'est l'anhydride acétique qui réagit avec le para-aminophénol pour le premier chemin réactionnel et pour le deuxième chemin réactionnel, c'est l'acide acétique qui réagit avec le para-aminophénol, en faisant ces différents chemins réactionnels, nous avons déterminé la structure géométrique de l'état de transition ainsi que son énergie, qui nous a permis la détermination des barrières énergétiques. En faisant une comparaison entre les chemins réactionnels et les barrières énergétiques pour les deux systèmes (la réaction de synthèse du paracétamol et la réaction de synthèse de l'aspirine), les résultats montrent que :

- la réaction de synthèse de l'aspirine est **une réaction endothermique** donc **reçoit** de l'énergie dans le cas de la synthèse à partir de l'acide acétique et aussi de l'anhydride acétique pour les deux méthodes PM6 et B3LYP, à l'exception du cas B3LYP lors de la synthèse à partir de l'anhydride acétique (exothermique au lieu d'être endothermique), ces résultats sont en bon accord avec l'expérience.
- contrairement au cas de l'aspirine, la réaction de synthèse du paracétamol est une **réaction exothermique** donc **cède** de l'énergie, et ce pour les deux chemins de synthèse et pour les deux méthodes PM6 et B3LYP, ce résultat est en bon accord avec l'expérience.

La comparaison des valeurs des énergies d'activation, peut nous aider de comparer la vitesse de deux réactions. En effet, une valeur d'énergie d'activation élevée indique une réaction lente,

Conclusion général

dans le cas inverse, une valeur d'énergie d'activation qui est faible indique une réaction est plus rapide. En faisant une comparaison des énergies d'activation des réactions de synthèse de l'aspirine et du paracétamol, nous avons trouvé que l'énergie d'activation dans le cas de l'aspirine est plus élevée que celle du paracétamol, et ce pour les deux chemins différents que se soit dans le cas de l'anhydride acétique ainsi que dans le cas de l'acide acétique, ces résultats montrent que la réaction de synthèse du paracétamol est plus rapide que celle de l'aspirine, et c'est la raison pour laquelle expérimentalement pour accélérer la réaction de synthèse de l'aspirine on a recours au chauffage des réactifs.