
CHAPITRE III.

ÉTUDE DE L'EFFET DE L'HÉTÉROATOME SUR LES PROPRIÉTÉS ÉLECTRONIQUES ET MOLÉCULAIRES

1. Introduction :

Les hétérocycles conjugués constituent un des domaines de la chimie organique où les travaux théoriques et expérimentaux s'influencent le plus mutuellement. Ces composés constituent le noyau de base d'un grand nombre de substances naturelles et de divers composés d'intérêt biologique et pharmacologique. Ils jouent aussi un rôle important dans la synthèse organique et peuvent servir de produits de départ dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels [1].

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'étude de l'influence de l'hétéroatome sur les propriétés électroniques et structurales de quelques dérivés de caféine. Les calculs ont été effectués par la méthode DFT [2] avec la fonctionnelle B3LYP [3] et la base 6-311G par la chaîne de programme Gaussian 03 [4].

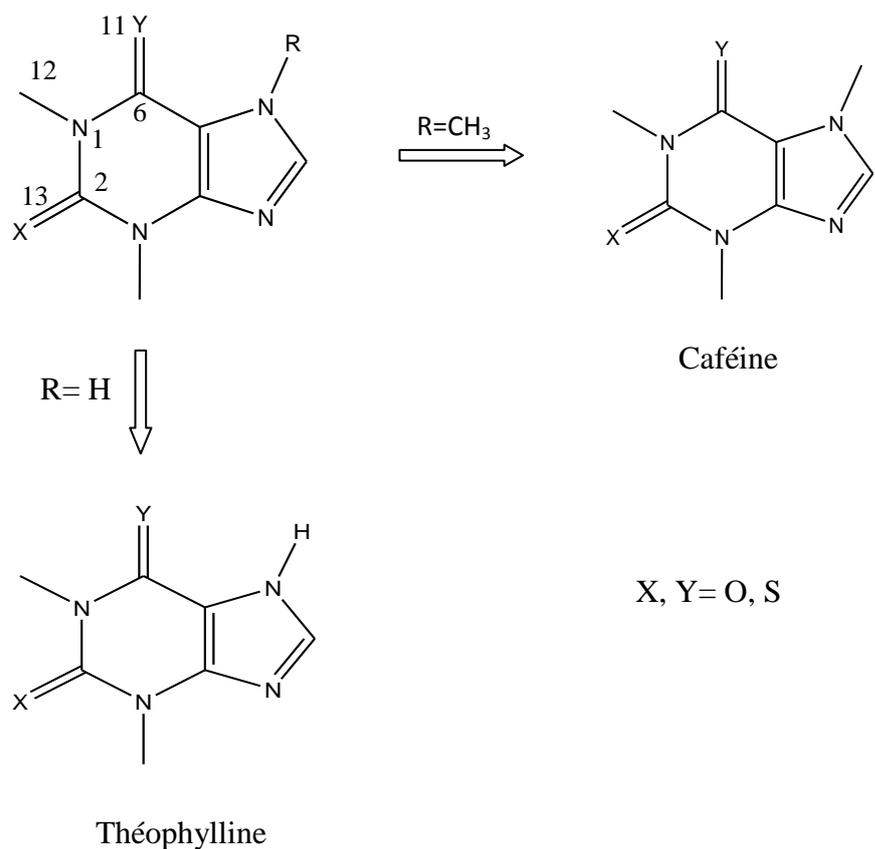


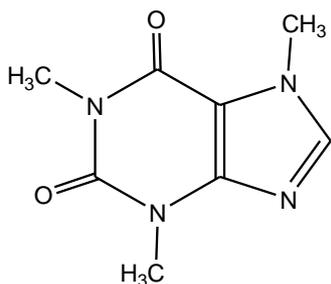
Figure 8 : Présentation des composés étudiés (caféine et théophylline).

2. Présentation des composés étudiés :

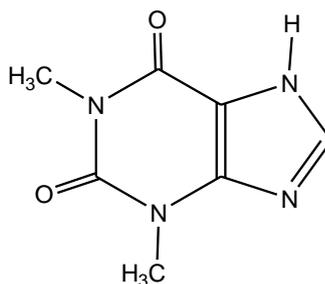
Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'étude de l'influence de deux hétéroatomes X et Y (X, Y = O, S) sur les propriétés électroniques et structurales des composés hétérocycliques caféine et théophylline. Les différents composés hétérocycliques sont présentés sur le tableau 1 ci-dessous avec leurs nomenclatures. Le remplacement de l'hétéroatome X et Y par un atome d'oxygène et/ou de soufre conduit à quatre formes tautomères pour chaque série (caféine ou théophylline). La représentation des structures moléculaires dans les figures 9 et 10, a été effectuée en utilisant le programme Chem3D et ChemDraw [5].

Tableau 3 : Nomenclature des composés étudiés.

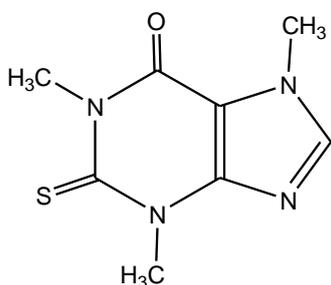
Composé	Nom	Composé	Nom
1a	Caffeine	1b	Theophylline
2a	2-thiocaffeine	2b	2-thio-theophylline
3a	6-thiocaffeine	3b	6-thio-theophylline
4a	2,6-dithiocaffeine	4b	2,6-dithio-theophylline

a. Premier cas : X=Y=O

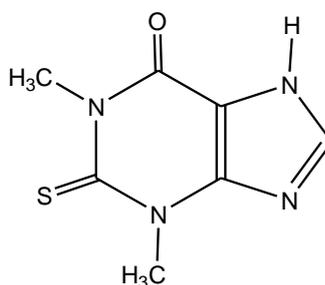
Caféine



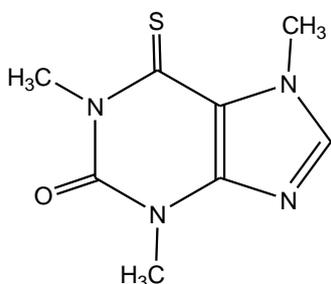
Théophylline

b. Deuxième cas : X=S et Y=O

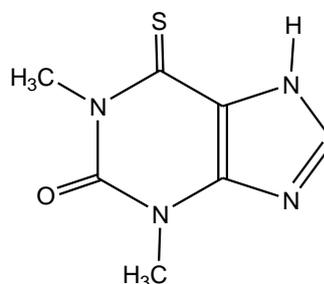
2-thiocaffeine



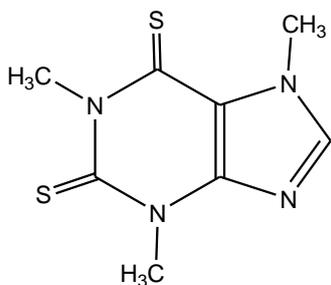
2-thio-theophylline

c. Troisième cas : X=O et Y=S

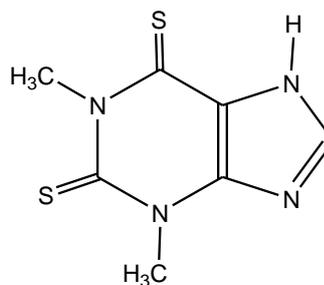
6-thiocaffeine



6-thio-theophylline

d. Quatrième cas : X=S et Y=S

2,6-dithiocaffeine



2,6-dithio-theophylline

Figure 9 : Présentation des tautomères étudiés par ChemDraw.

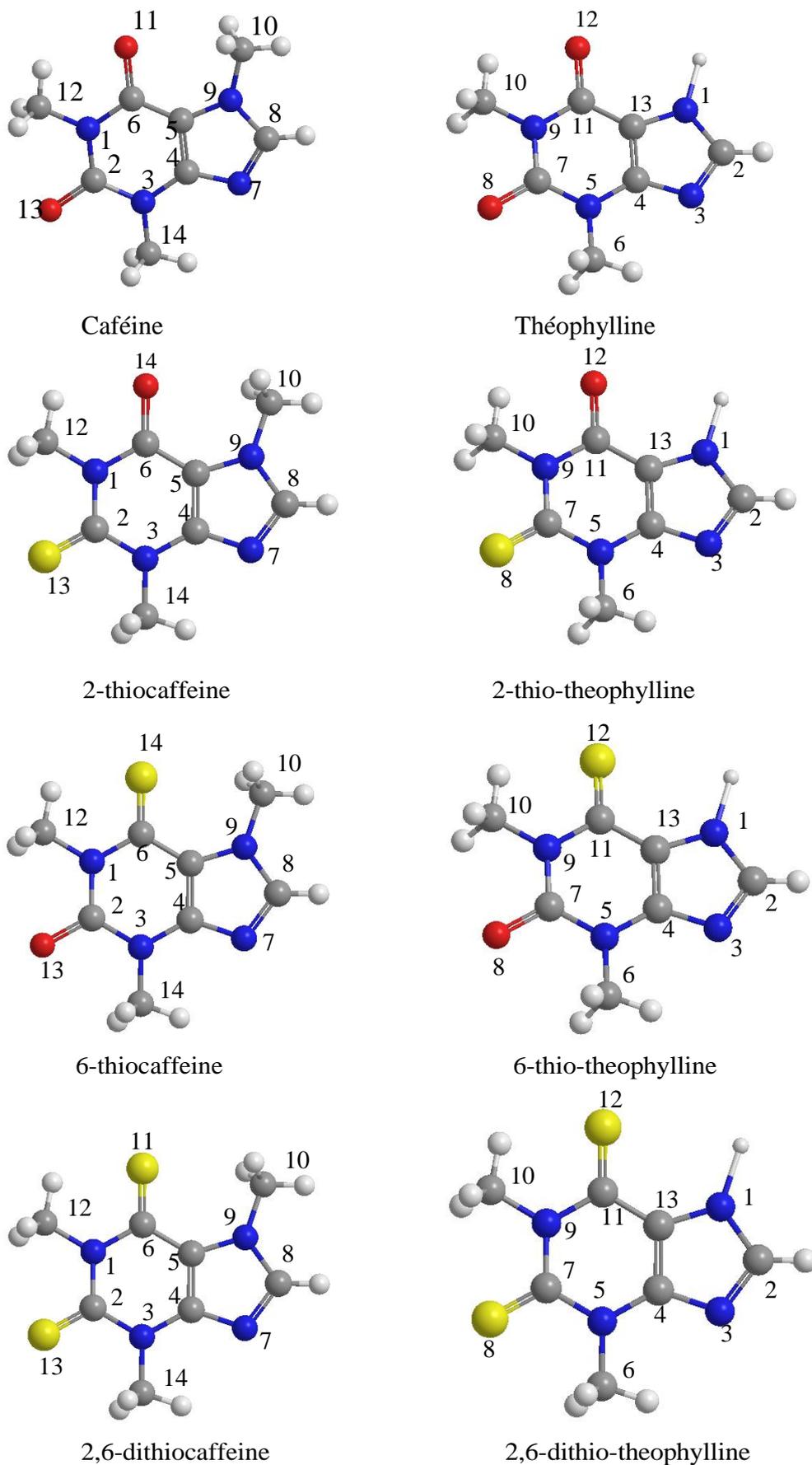


Figure 10 : Présentation des composés optimisés.

3. Résultats et discussions :

3.1. Stabilité :

Des calculs d'optimisation complète de la géométrie moléculaire des composés caféine et théophylline ont été effectués au moyen de la méthode DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité) avec la base B3LYP/6-311G. Pour étudier si la substitution de l'oxygène par le soufre modifie la stabilité relative des tautomères étudiés, les résultats des énergies totales sont donnés dans le tableau 4 suivant :

Tableau 4 : Energies en (u. a.) des tautomères étudiés.

<i>Composés</i>		E_T (u.a.)
X=Y=O	<i>1a</i>	-680.3196
	<i>1b</i>	-641,011
X=O Y=S	<i>2a</i>	-1003.281
	<i>2b</i>	-963.972
X=S Y=O	<i>3a</i>	-1003.285
	<i>3b</i>	-963.981
X=Y=S	<i>4a</i>	-1326.243
	<i>4b</i>	-1286.939

Les résultats des énergies totales obtenues en méthode DFT montrent d'une part que les composés caféine (1a, 2a, 3a et 4a) ont des énergies totales les plus basses et sont donc les plus stables par rapport aux composés théophyllines, ceci est dû essentiellement à l'effet inductif donneur assez important de ce groupement. D'autre part, les composés avec deux substituants soufres sont les plus stables, suivis par les composés ayant un seul substituant soufre puis les composés sans substituant soufre. Ce résultat indique que le remplacement de l'hétéroatome oxygène par un hétéroatome soufre augmente la stabilité du composé et ceci pour les deux séries de composés étudiés (caféine et théophylline). Donc le soufre joue un rôle stabilisant de la molécule.

L'ordre de stabilité croissante des composés caféines-théophyllines étudiés en méthodes DFT est donné comme suit :

Caféines : $4a > 3a > 2a > 1a$

Théophyllines : $4b > 3b > 2b > 1b$

Le diagramme suivant montre l'évolution de l'énergie en fonction de la substitution progressive de la caféine et la théophylline par l'hétéroatome soufre en position X puis Y.

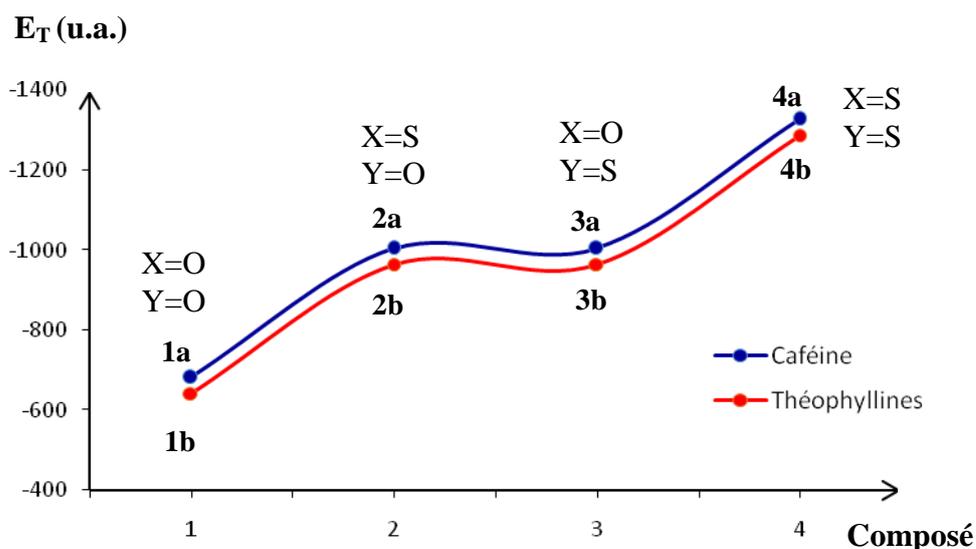


Figure 11 : variation de l'énergie en fonction du substituant X et Y.

Le diagramme de la variation de l'énergie totale en fonction de l'hétéroatome montre que la courbe des deux séries caféines et théophyllines a la même tendance (allure) avec une légère différence d'énergie entre les deux séries si on compare les composés deux à deux (**1a** avec **1b**, ...etc). Le remplacement de X=O par un soufre augmente la stabilité, de même si on remplace Y=O par Y=S, on trouve des énergies très proches (**2a** avec **3a** et **2b** avec **3b**). Ce diagramme montre aussi que la substitution progressive de l'hétéroatome oxygène (O) par le soufre (S) diminue l'énergie et augmente la stabilité jusqu'à la substitution totale dans le cas du **4a** et **4b** où les énergies sont minimales et donc une stabilité maximale.

3.2. Analyse orbitalaire :

Dans le but de cerner le rôle des orbitales moléculaires frontières qui participent aux liaisons chimiques, nous avons calculé leurs énergies. Dans le tableau 5 suivant, sont consignés, les énergies et les écarts énergétiques *HOMO-LUMO* des composés étudiés. Notons que la *HOMO* (Highest Occupied Molecular Orbital) est l'orbitale atomique la plus haute occupée (HO) qui traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule ; plus l'énergie de cette (OM) est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons. La *LUMO* (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) est l'orbitale atomique la plus basse inoccupée ou vacante (BV) qui traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule ; plus l'énergie de cette (OM) est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. La figure 12 suivante donne un schéma explicatif des orbitales moléculaires (OM) frontières.

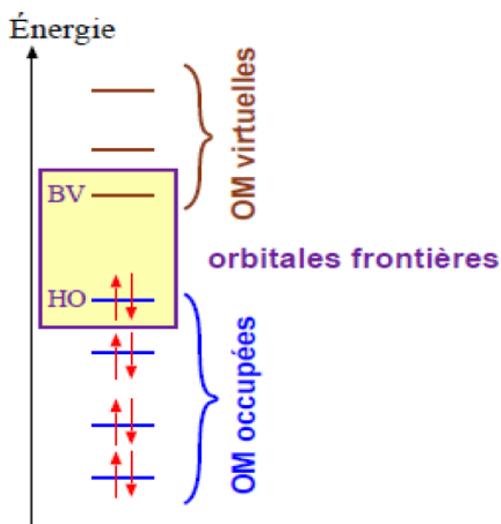


Figure 12 : Diagramme énergétique des OM frontières.

Tableau 5 : Écarts énergétiques HOMO-LUMO (en eV) des tautomères de la caféine et la théophylline.

Caféine			
1a	2a	3a	4a
7.636	5.010	4.051	3.723
Théophylline			
1b	2b	3b	4b
5.007	4.358	4.085	3.736

Sur la figure 13 suivante, est présenté le gap énergétiques des composés caféines et théophylline, la figure montre bien le décroissement de l'écart énergétiques du composé 1a vers 4a en passant par 2a puis 3a et la même chose pour les théophyllines. Cette conclusion confirme les résultats de stabilités montrés par les énergies totales.

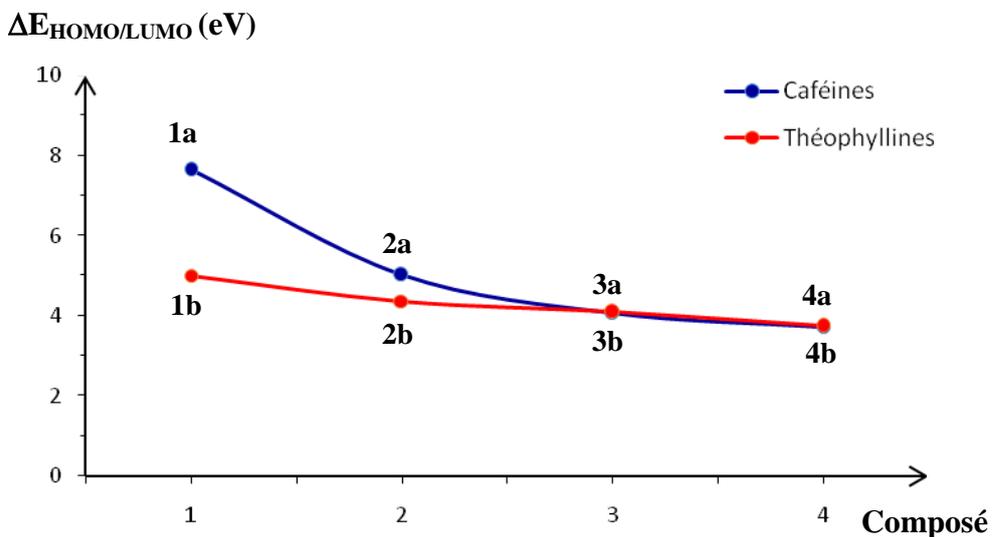
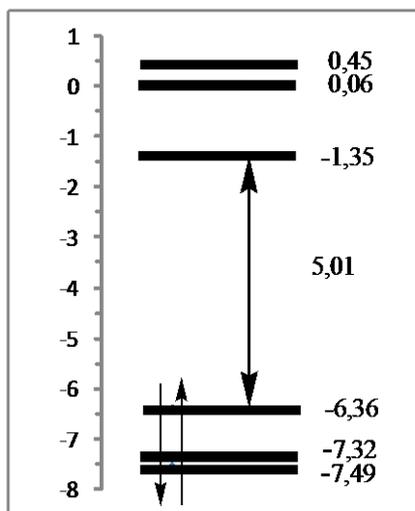


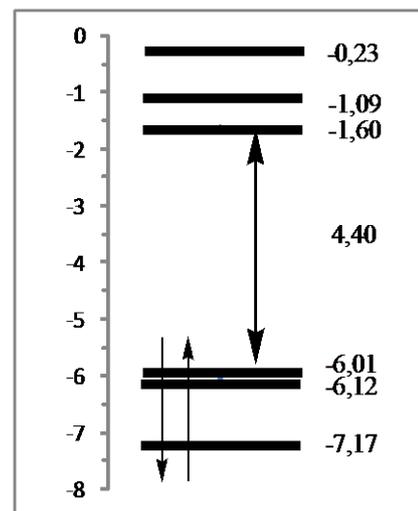
Figure 13 : Diagramme énergétiques des écarts HOMO/LUMO (en eV) des caféines et théophyllines.

3.3. Diagrammes énergétiques :

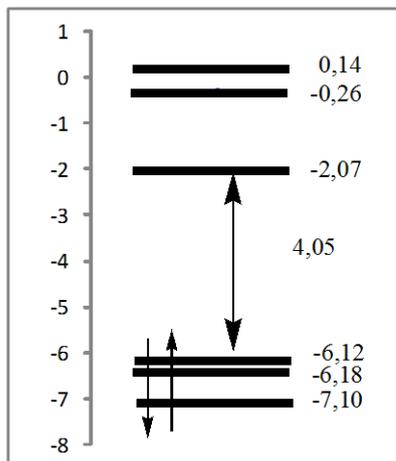
Nous présentons dans la figure 14 ci-dessous, les diagrammes énergétiques (en eV) des orbitales moléculaires frontières des deux séries des composés tautomériques étudiés.



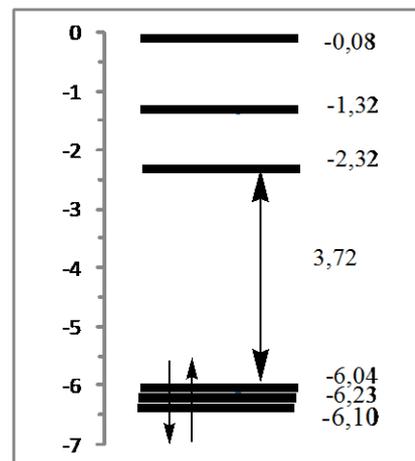
Composé 1a



Composé 2a



Composé 3a



Composé 4a

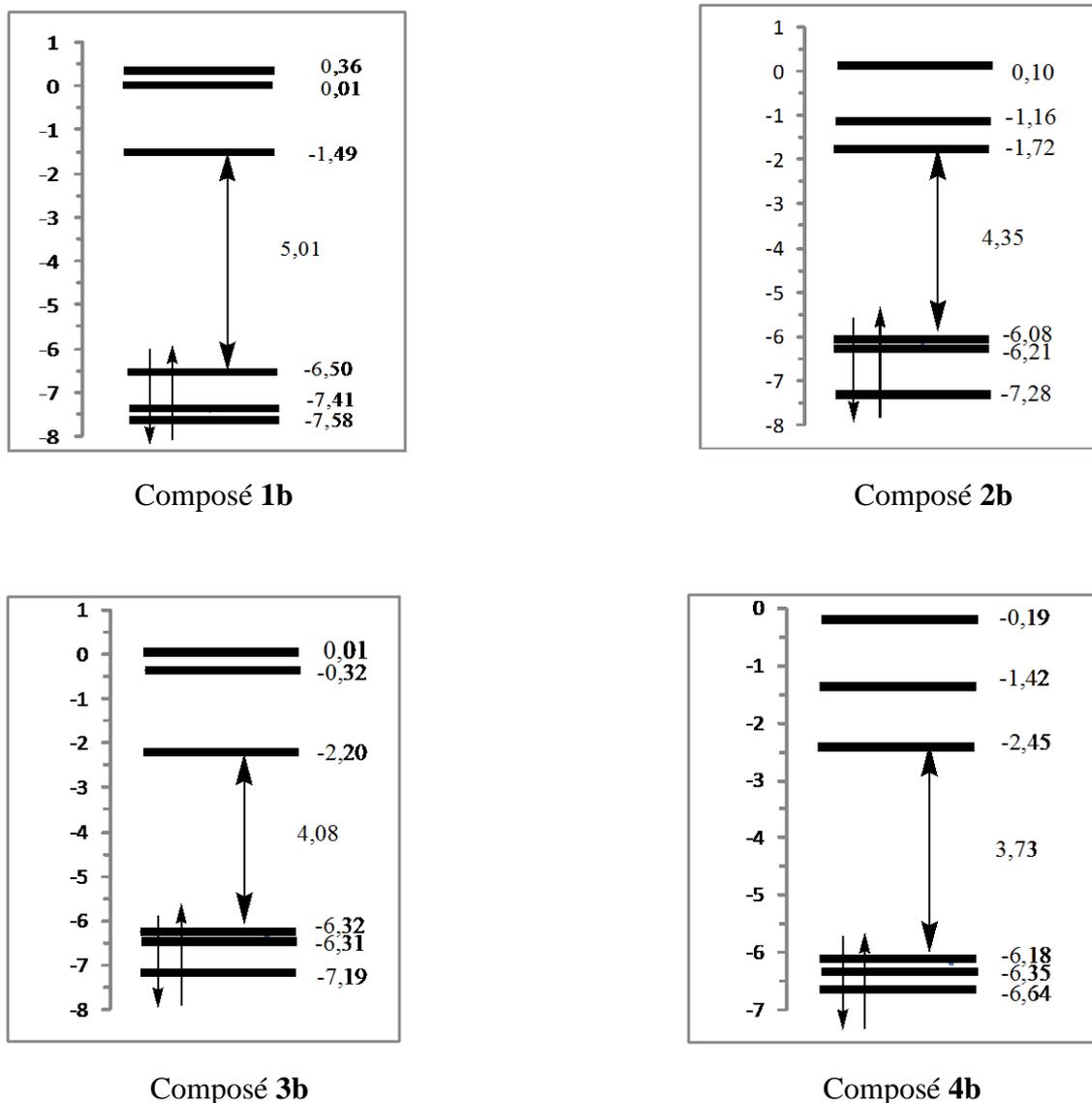


Figure 14 : Diagrammes énergétiques (en eV) des OM frontières des composés étudiés.

Les résultats des diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires pour les caféines tend à indiquer que la méthode DFT donne pour le composé **4a** une affinité électronique très élevée de 2.32 eV, cette orbitale anti liante est donc relativement stable et traduit un pouvoir accepteur non négligeable. Tandis que le composé **2a** s'ionise plus facilement avec une énergie d'ionisation de 6,01 eV.

Concernant les théophyllines, le composé **4b** à un pouvoir accepteur important, alors que **2b** présente un caractère donneur élevé.

Nous présentons dans la figure 15 ci-dessous, les orbitales moléculaires les plus hautes occupées HOMO et les plus basse vacantes LUMO de certains composés étudiés.

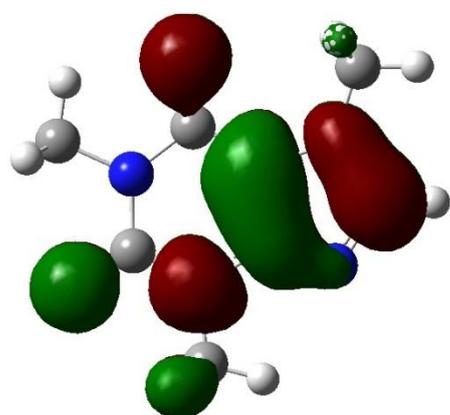
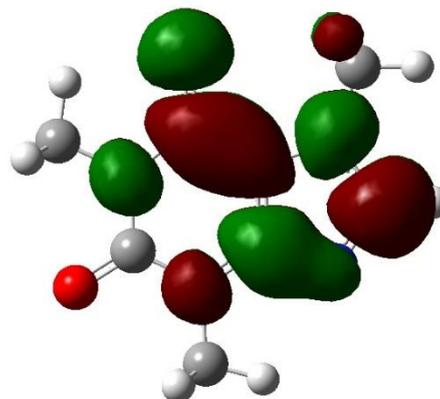
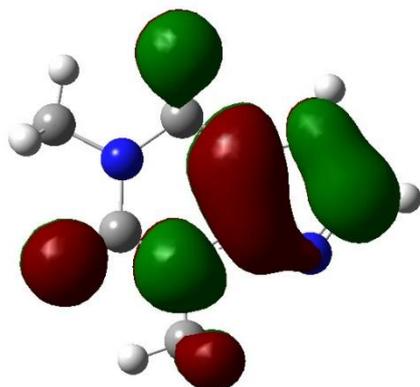
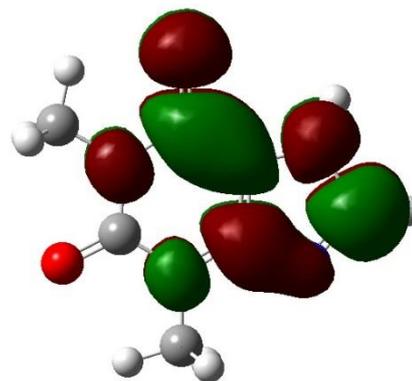
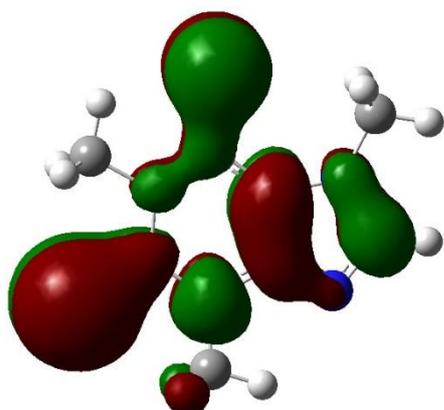
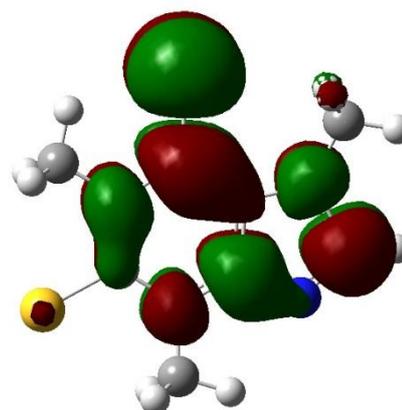
**1a-HOMO****1a-LUMO****1b-HOMO****1b-LUMO****4a-HOMO****4a-LUMO**

Figure 15 : Orbitales moléculaires HOMO/LUMO de certains composés étudiés.

Nous donnons à titre d'exemple dans la figure 16 suivantes, la distribution électronique des électrons sur les orbitales moléculaires de certains composés étudiés calculée en méthode semi empirique PM3 avec le programme GaussView.

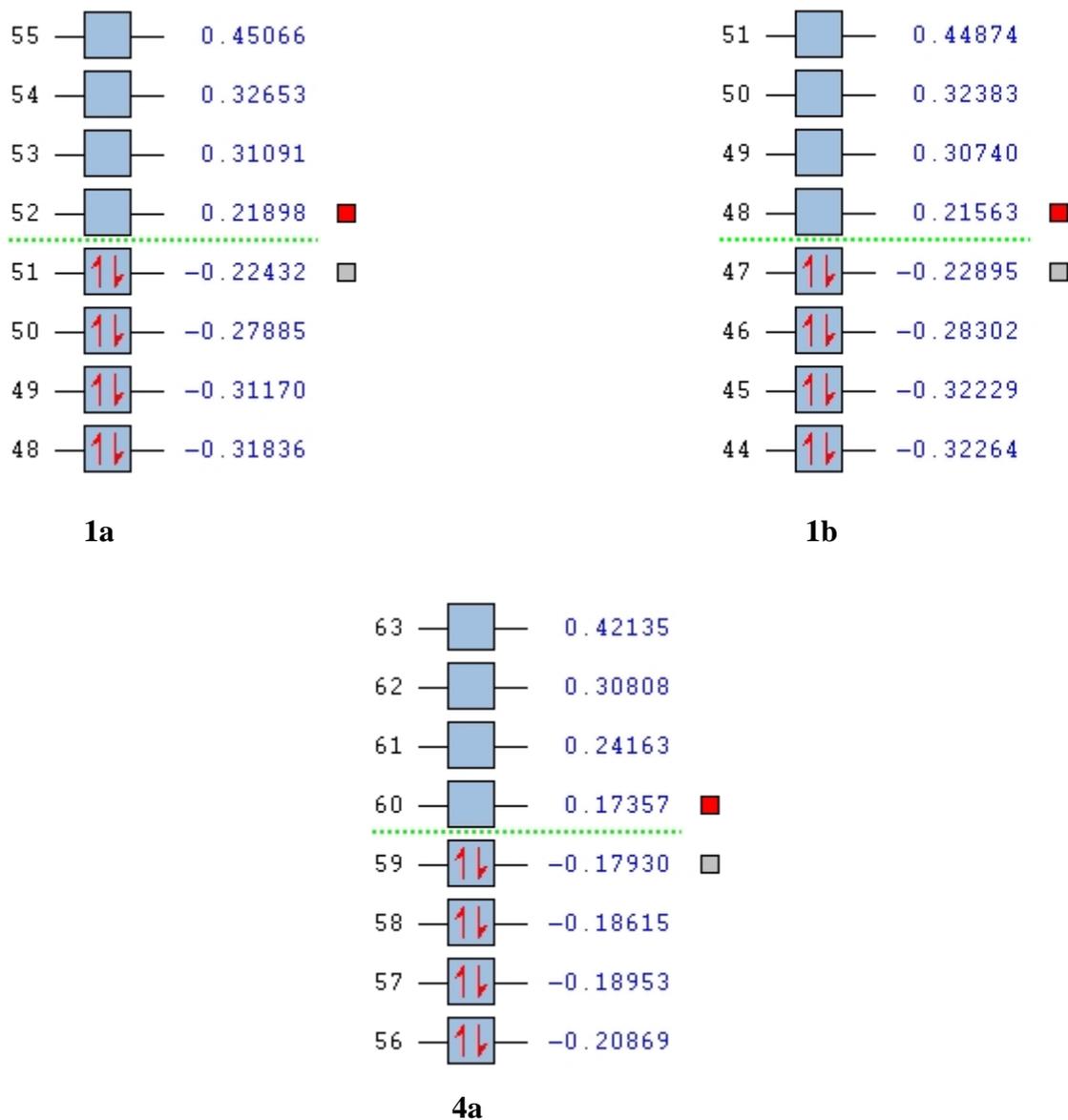
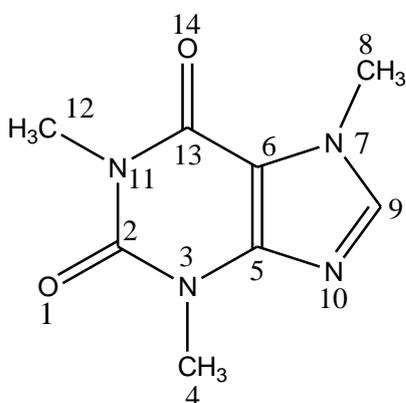
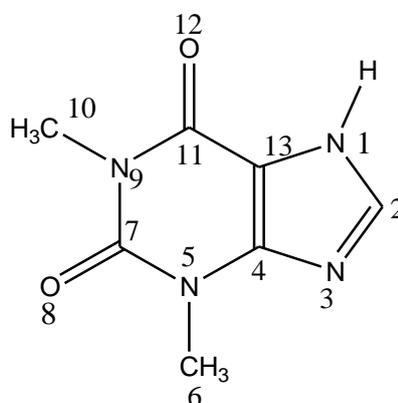
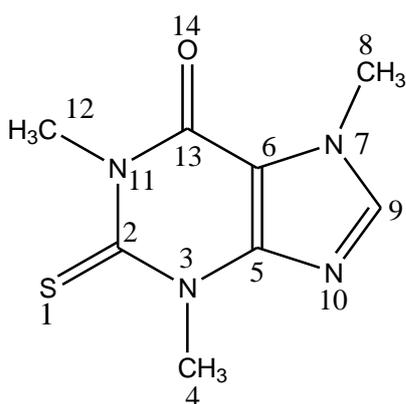
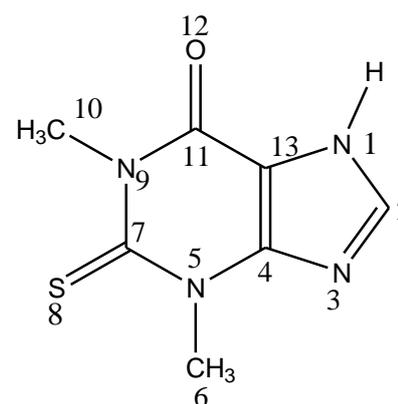
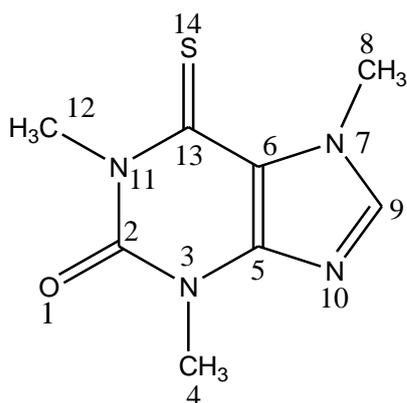


Figure 17 : Distribution électronique des électrons sur les orbitales moléculaires de certains composés étudiés.

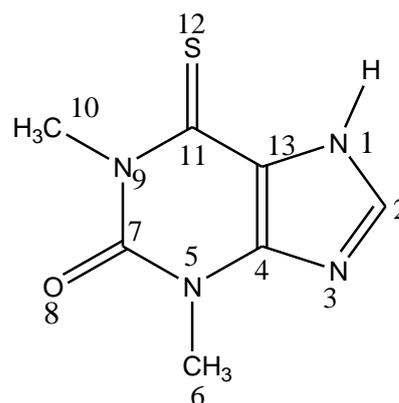
3.4. Analyse des charges atomiques :

Les charges atomiques de Mulliken proviennent de l'analyse de population de Mulliken et fournissent des moyens d'estimation des charges atomiques partielles [6]. Pour faciliter la comparaison avec les différents tautomères étudiés, nous avons pris les charges atomiques de certains atomes importants. Nous avons rassemblé dans le tableau 6 suivant uniquement les valeurs les plus représentatives des charges électroniques. La numérotation des composés étudiés est comme indiquée dans la figure 17 suivante :

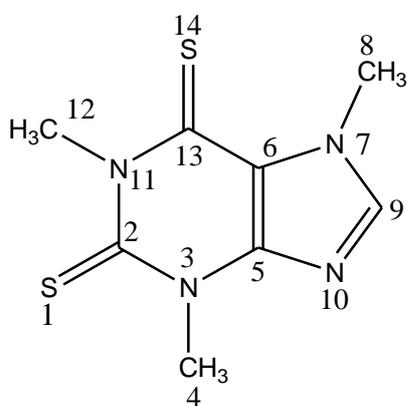
Caféine (**1a**)Théophylline (**1b**)2-thiocaffeine (**2a**)2-thio-théophylline (**2b**)



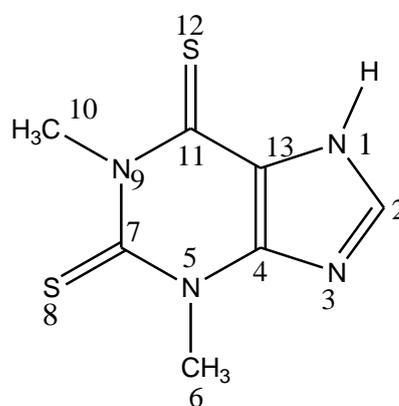
6-thiocaffeine (3a)



6-thio-théophylline (3b)



2,6-dithiocaffeine (4a)



2,6-dithio-théophylline (4b)

Figure 17 : Présentation des composés étudiés.

Tableau 6 : Distributions des charges de Mulliken

Composés		Méthode DFT													
X=Y=O	1a	O ₁₃	-0.423	X=O	2a	S ₁₃	-0.091	X=S	3a	O ₁₃	-0.415	X=Y=S	4a	S ₁₃	-0.074
		C ₂	0.739			C ₂	0.195			C ₂	0.729			C ₂	0.191
		N ₁	-0.695			N ₁	-0.644			N ₁	-0.658			N ₁	-0.611
		C ₁₂	-0.344			C ₁₂	-0.362			C ₁₂	-0.361			C ₁₂	-0.351
		C ₆	0.665			C ₆	0.663			C ₆	0.073			C ₆	0.054
		O ₁₁	-0.414			O ₁₁	-0.406			S ₁₁	-0.063			S ₁₁	-0.051
	1b	C ₂	0.730	Y=S	2b	C ₂	0.195	Y=O	3b	C ₂	0.729	4b	C ₂	0.188	
		O ₁₃	-0.418			S ₁₃	-0.085			O ₁₃	-0.412		S ₁₃	-0.067	
		N ₁	-0.689			N ₁	-0.641			N ₁	-0.662		N ₁	-0.612	
		C ₁₂	-0.342			C ₁₂	-0.362			C ₁₂	-0.359		C ₁₂	0.373	
		C ₆	0.655			C ₆	0.663			C ₆	0.051		C ₆	0.035	
		O ₁₁	-0.406			O ₁₁	-0.399			S ₁₁	-0.059		S ₁₁	-0.050	

Les résultats obtenus en DFT des charges de Mulliken, indiquent que les hétéroatomes de tous les composés étudiés, possèdent des charges négatives importantes, du fait de leur électronégativité élevée.

Toutes les valeurs obtenues montrent qu'il n'y a pas une alternance des charges positives et négatives tout au long de la molécule.

La considération des résultats obtenus en méthode DFT montre que les atomes qui porte les charges négatives les plus élevées dans tous les composés caféines sont les atomes X_{13} , Y_{11} , N_1 et C_{12} ($X, Y = O, S$) ; pour les composés théophyllines, les atomes chargés négativement sont toujours X_{13} , Y_{11} , N_1 et C_{12} ($X, Y = O, S$), ils constituent donc des sites favorables à une protonation et représentant ainsi des sites d'attaque électrophile. Les atomes C_2 , C_6 (pour les composés caféines et théophyllines) sont chargés positivement, ils seront donc le siège d'attaque nucléophile.

Les hydrogène ne sont pas reportés dans le tableau mais ils sont en générale tous chargés positivement et sont donc les plus acides.

Nous remarquons aussi que l'atome d'azote N_1 pour la *caféine* (**1a**) et la *théophylline* (**1b**), et le plus chargé négativement par rapport aux autres tautomères avec une charge de -0.695 et -0.689 pour la *caféine* (**1a**) et la *théophylline* (**1b**) respectivement. Ceci est un indice de la forte réactivité potentielle du sommet N. Pareil, les atomes les plus chargés positivement ce sont ceux du composé (**1a**) et (**1b**), il s'agit du carbone C_2 avec une charge de 0.739 et 0.730 pour la *caféine* (**1a**) et la *théophylline* (**1b**) respectivement.

3.5. Moment dipolaire :

Les moments dipolaires mesurés sont résumées dans le tableau 7, pour la caféine et la théophylline [7]. Les molécules de caféine et de théophylline sont connues pour être plane à l'état solide [8,9].

Le moment dipolaire de la caféine est pratiquement égal à celui de la 6-thiocaffeine et le moment dipolaire de la 2-thiocaffeine est proche à celui de 2,6-dithiocaffeine. Le remplacement de l'hétéroatome O par S dans la position 6 (**3a**) n'a pas d'influence sur la planéité, alors que dans la position 2 (**2a**), le moment dipolaire augmente d'environ 1D, ce qui permet une compréhension claire de la direction C=O et C=S qui est la même en position 2 et différent en position 6 par rapport à la molécule mère de la caféine.

Le même résultat est trouvé en comparaison de la molécule théophylline et de ces tautomères avec le soufre en position 2 et 6. Les moments dipolaires de (**1a**) et (**3a**) sont très proches (4.2 D et 4.1 D respectivement) ainsi que pour (**2a**) et (**4a**) qui valent 5.7 D et 5.3 D respectivement.

Les moments dipolaires trouvés pour les composés théophyllines sont moins élevés à ceux des caféines. Cela peut être dû au remplacement d'un groupement méthyle par un atome d'hydrogène.

Tableau7 : Moments dipolaires des composés en Debye

Composés		Moment dipolaire
X=Y=O	<i>1a</i>	4.151
	<i>1b</i>	3.731
X=O , Y=S	<i>2a</i>	5.682
	<i>2b</i>	5.164
X=S , Y=O	<i>3a</i>	4.077
	<i>3b</i>	3.556
X=Y=S	<i>4a</i>	5.278
	<i>4b</i>	4.512

Référence :

- [1] P. Beak, F. S. Fry, Jr J. Lee, F. Steele, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 171, **1976**; J. Elguero, C. Marzin, Alan R. Katritzky, P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, Inc., New York, **1976**; H. B. Schlegel, P. Gund et E. M. Fluder, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5347, **1982**; A. Lés et B. Kukawska Tamawska, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 148, 45, **1986**; J. S. Kwiatkowski, T.S. Zielinski, R. Rein, *Ad. in Quant. Chem.*, 18, 85, **1986**; R. Czerninsky, K. Szczepaniak, W. B. Person, J.S. Kwiatkowski, *J. Mol. Struct.*, 237,151, **1990**; P. U. Civcir, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 546, 163, **2001**; *ibid*, 536, 161, **2001**; Y. Podolyan, L. Gorb, A. Blue, J. Leszczynski, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 549, 101, **2001**; A. M. El-Nahas, K. Hirao, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 459, 229, **1999**.
- [2] P. Hohenberg, W. Kohn, *Physical Review B*, 136, 864-871, **1964**; W. Kohn, J. L. Sham, *Physical Review A*, 140, 1133-1138, **1965**.
- [3] A. D. Becke, *the journal of Chemical Physics*, 98, 1372-1377, **1993**.
- [4] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2004**, <http://www.gaussian.com>
- [5] Chem Office 8.0, CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, U.S.A., **2008**.
- [6] R. S. Milliken, *J. Chem. Phys.*, 23, 1833, **1955**.
- [7] H. Weiler-Feilchenfeld and E. D. Bergmann, *Israel J. CherPz.*, 6, 823, **1968**.
- [8] D. J. Sutor, *Acta Cryst*, 11, 83, **1958**.
- [9] D. J. Sutor, *Acta Cryst*, 11, 453, **1958**.