

N° d'ORDRE : 19/2009 - M /CH

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et
De la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie
<< HOUARI BOUMEDIENE >>
FACULTE DE CHIMIE



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER

EN : CHIMIE

Spécialité : Physico-chimie Théorique et Chimie Informatique

Par : ZERROUKI MERIEM

Sujet :

**Etude quantique des conformations d'une série de
dérivés pseudo peptidiques substitués**

Soutenu le 19/01/2009, devant le jury composé de :

Mr C. CHELGHOUM	Professeur	Président
Mr N. NAIT ACHOUR	Professeur	Directeur de thèse
Mme S. KELLOU	Maître de Conférences	Examineur
Mr H. MEGHEZZI	Professeur	Examineur

À la mémoire de mon père

À ma chère mère

À mes frères et sœurs et leurs enfants

À mes chers enfants

sommaire

Sommaire

Introduction générale.....	1
Ethymologie.....	4
Formation de la liaison hydrogène.....	4
Différents niveaux d'organisation d'une structure peptidique.....	6

Chapitre I : Méthodes de calcul utilisées

I.- Introduction.....	7
II.-Le cadre Hartree-Fock.....	8
1.-Modèle Hartree-Fock-Roothaan pour les systèmes à couches fermées.....	8
a : Le modèle de Hartree.....	8
b : Le modèle de Hartree Fock- Slater.....	9
c : Equation de Roothaan et Hall.....	13
2.- La méthode de Hartree-Fock-Roothaan pour les systèmes à couches ouvertes.....	15
III.-Les bases de fonctions.....	16
Les méthodes post-Hartree-Fock.....	21
IV.- Théorie de la fonctionnelle densité.....	22
1.- Les théorème de Hohenberg et Kohn.....	22
2.-Fomalisme de Kohn et Sham	23
3.-Approximation de la fonctionnelle d'échange –corrélation... ..	26
a.- Approche locale.....	26

b.- Approche non locale.....	27
c.- Approche hybride.....	29
V.- les méthodes semi empiriques.....	30

Chapitre II : Conformations des dérivés pseudo peptidiques substitués

1.-Présentation des composés étudiés.....	32
2.- Introduction.....	34
3.-Rappel sur la liaison hydrogène.....	36
4.-Analyse NBO.....	38
5.-Conformations des molécules étudiées.....	38
6.- Résultats et discussion.....	39

Première série (a)

Molécule 1a : 2-(acétylamino)-N-méthylacétamide.....	40
Molécule 2a : 2-(acétylamino)-N-méthylpropanamide... ..	55

Deuxième série : (b)

Molécule 1b : 2-(acétylamino)-N,N-diméthylacétamide.....	67
Molécule 2b: 2-(acétylamino)-N, N- diméthylpropanamide.....	77

Troisième série : (c).....88

Molécule 1c : Méthyle(acétylamino)acétate.....	89
Molécule 2c: Méthyle 2-(acétyl amino) propanoate... ..	

102

Comparaison entre les séries.....	121
-----------------------------------	-----

Conclusion générale et perspectives.....123

Bibliographie.....126

Introduction générale

Les peptides sont des molécules polymères synthétiques ou naturelles résultant de l'enchaînement limité de résidus d'acides aminés, unis entre eux par des liaisons peptidiques [1].

Les peptides possèdent plusieurs fonctions selon leur composition en acides aminés [2], Ils peuvent être des hormones, des catalyseurs, des transporteurs d'information, des antibiotiques, des agents en immunologie, des aliments..... [3]. Ils entrent dans la formation des tissus..., ils constituent 50% du poids sec des cellules animales et végétales et assurent toutes les fonctions vitales [4].

Toutes modifications touchant la structure des peptides, par la substitution d'un ou de plusieurs résidus d'acides aminés par un autre, entraînent des changements profonds des propriétés physico-chimiques, biologiques, conformationnelles et structurales. L'un des points clés contrôlant la structure des peptides est le processus du repliement conduisant ces polymères linéaires à adopter des conformations repliées tridimensionnelles et fonctionnelles [5].

La fonction biologique est fortement reliée à la structure des peptides et à leur conformation adoptée au niveau du récepteur.

La grande flexibilité des chaînes peptidiques conduit à l'existence d'un grand nombre de conformères, seul l'un d'entre eux possède la conformation adéquate pour exercer la fonction biologique.

L'introduction des modifications dans la chaîne peptidique conduit à de nouvelles molécules appelées pseudo peptidiques et cela par le remplacement, en générale, d'un ou de plusieurs motifs C-CO-NH-C par des groupements non peptidiques dans le but de développer des systèmes plus actifs, plus spécifiques et plus stables [6].

Les molécules pseudo peptidiques sont soumises entre elles à des interactions intramoléculaires (molécules à l'état isolées) et intermoléculaires sur des sites locaux de la chaîne pseudo peptidique. (Les pseudo peptides, comme les peptides, possèdent des régions fonctionnellement importantes, site actif) et avec leur environnement, particulièrement avec le solvant.

Ces interactions sont assurées par des liaisons non covalentes telle que la liaison hydrogène intra et intermoléculaire. Ces types d'interactions agissent directement sur les conformations de ces molécules, et par conséquent, sur leurs fonctionnements.

Le mauvais repliement (misfolding) des protéines entraîne de mauvaises conformations qui sont à l'origine des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, maladie de la vache folle et à des nombreux cancers [7-8].

La méconnaissance des mécanismes du repliement ont longtemps n'ont pas permis la synthèse industrielle de quelques hormones et enzymes importants telle que l'insuline. Actuellement, des espoirs thérapeutiques sont nés du progrès des connaissances dans le domaine du repliement comme les maladies neurodégénératives.

La complexité du repliement et sa rapidité (de l'ordre de 10^{-5} seconde) expérimentalement difficile à étudier, [9] donnent naissance à des travaux théoriques, à l'aide des méthodes de chimie computationnelle. La chimie computationnelle peut être appliquée à toutes les branches de la chimie, son but est de trouver par calcul des solutions aux problèmes qui ne sont pas encore résolus sur le plan expérimental.

On se propose, dans ce travail, d'étudier au moyen de méthodes quantiques, les conformations, en relation avec les propriétés électroniques, d'une série de molécules pseudopéptidiques et de leurs dérivés substitués à l'état gazeux et non chargés. Nous comptons suivre le phénomène de repliement de ces pseudopéptides, formés avec deux liaisons amides : notre but est de déterminer la manière dont ces molécules adoptent leurs conformations à l'état stable non substitué. Puis nous nous intéressons l'effet de la substitution sur cette stabilité Nous étendrons cette étude à des molécules depsipeptidiques ayant une liaison amide et une liaison ester.

Après cette introduction générale, le travail présenté dans ce manuscrit, est structuré de la manière suivante :

Dans le premier chapitre, nous présentons une mise au point succincte des principales méthodes de la chimie quantique.

Après une présentation, avec leur nomenclature, des différents systèmes étudiés dans ce travail, nous présentons dans le deuxième chapitre de ce mémoire une étude théorique, au moyen de la méthode semi-empirique AM1 et de la méthode DFT dans son option B3LYP, des conformations privilégiées de ces systèmes pseudopéptidiques, nous attacherons à discuter et à interpréter ces conformations, en relation avec les propriétés électroniques des différents systèmes étudiés.

En conclusion générale de ce travail, nous tenterons de dégager les principaux résultats de notre travail et les perspectives qu'il ouvre.

Ethymologie :

Le mot protéine vient du mot grec ancien *prôtos* qui signifie premier, essentiel, ceci fait référence au fait que les protéines sont indispensables à la vie, ou ils font référence au Dieu grec Protée, selon eux, qui peut changer sa forme à volonté, les protéines adoptent de multiples formes [10].

Les protéines :

Les protéines furent découvertes par le chimiste hollandais Mulder (1802-1880) [10].

Ils sont formés par l'union des chaînes peptidiques.

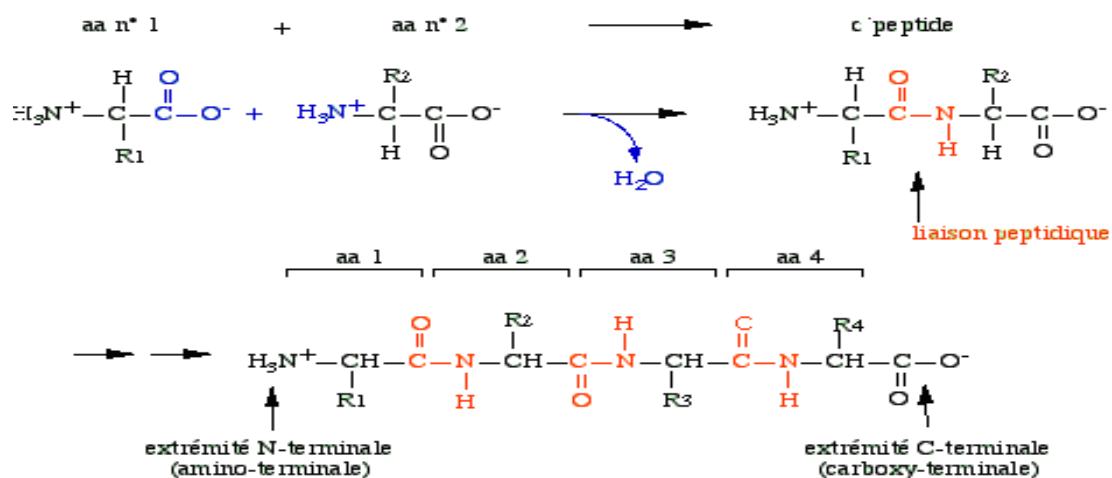
Suivant la taille de l'enchaînement polypeptidique le terme employé pour désigner ces molécules sera différent, on dit :

-Peptide pour moins de dix acides aminés α - α

-polypeptides entre dix et cent α - α .

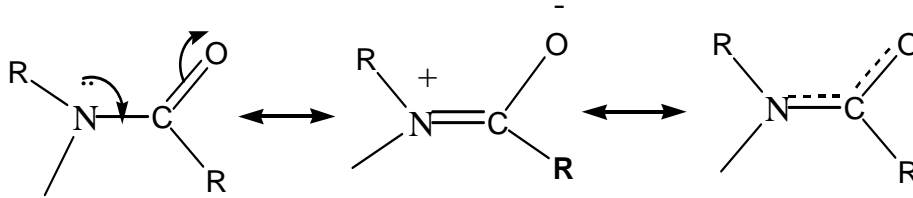
-Protéines pour plus de cent α - α

Les protéines sont des biopolymères formés de l'union d'acides aminés. Il existe une énorme variété de protéines différentes. Les acides aminés sont unis par des liaisons peptidiques. Elle résulte de la combinaison entre le groupement carboxylique d'un acide aminé et l'amine d'un autre acide aminé avec perte d'une molécule d'eau.

Formation de la liaison peptidique :

La liaison carbone – azote dans un amide présente approximativement 40% de caractère de liaison double par suite de la résonance.

La résonance empêche fortement la rotation autour de cette liaison.



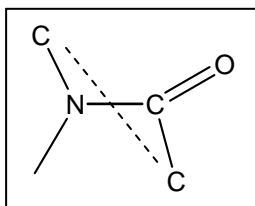
Forme hybride de résonance

Délocalisation électronique \longrightarrow la liaison peptidique est plane : C–N a un caractère de double liaison 1.32 Å au lieu de 1.47 Å

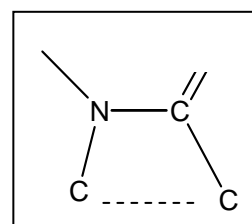
Les atomes de la liaison peptidique appartiennent au même plan.

La liaison est stabilisée par résonance, conséquence :

- caractère partiellement double.
- Longueur de liaison entre celle d'une simple liaison et double liaison
- empêchement de la libre rotation autour de cette liaison.
- caractère polaire :
- liaison polaire : moment dipolaire.
- Seulement deux configurations sont donc possibles : cis et trans.

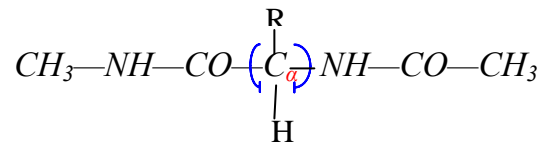


Trans : la plus stable



cis

Il y a libre rotation autour des liaisons entre les groupes amides et les carbones en α , aussi bien qu'entre les carbones en α et les carbonyles ; de nombreuses conformations sont donc possibles.

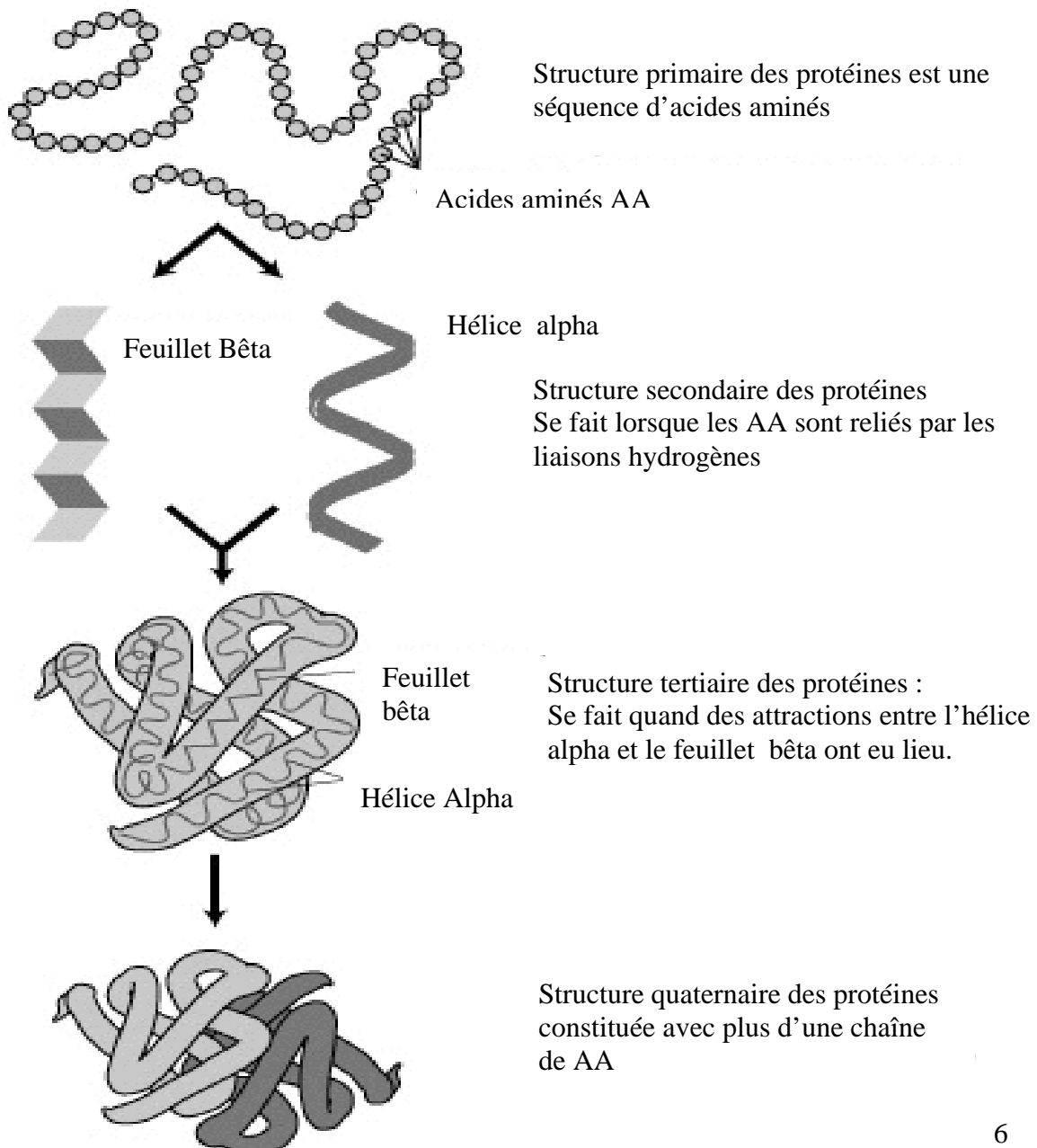


Molécule pseudo peptidique obtenue par modification sur la chaîne peptidique (voire dans le chapitre II). Les pseudo peptides sont des peptides contenant des liaisons peptidiques modifiées.

Les pseudo peptides sont de la même famille que les peptides.

Les différents niveaux d'organisation d'une structure protéique :

Les niveaux d'organisation d'une structure protéique suivent la séquence suivante : [11, 12, 13].



Méthodes de calcul

I.- Introduction :

L'approche quantique classique des propriétés physico-chimiques d'un système polyélectronique est entièrement décrite par la fonction d'onde Ψ , qui est obtenue par résolution de l'équation de Schrödinger [14] aux valeurs propres

$$H \psi = E \psi \quad (1)$$

Où H , Ψ et E sont : l'opérateur hamiltonien, fonction d'onde du système, l'énergie totale du système.

Dans les calculs pratiques des propriétés moléculaires, la résolution d'une telle équation se fait généralement :

-En considérant le mouvement électronique indépendant du mouvement lent des noyaux qui sont alors supposés fixes : c'est l'approximation de Born Oppenheimer [15] ou approximation adiabatique.

-En négligeant la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins : c'est l'approximation non relativiste.

En termes de la mécanique quantique, l'approximation de Born Oppenheimer équivaut à supposer que la fonction totale $\psi(R,r)$, fonction des coordonnées d'espace r et R respectivement des électrons et des noyaux, est exprimable, pour une molécule, sous forme d'un produit de fonctions : électronique $\psi_e(r,R)$ et nucléaire $\psi_N(R)$:

$$\psi(r, R) = \psi_e(r, R) \times \psi_N(R) \quad (2)$$

Les principaux problèmes de la théorie de la structure moléculaire se ramènent le plus souvent à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique :

$$H_e \psi_e = E_e \psi_e \quad (3)$$

L'hamiltonien électronique H_e , pour une molécule comportant N électrons et M noyaux, est défini, en ua, comme suit :

$$H_e = -\sum_i^N \left(\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i + \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{KI}} \right) + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (4)$$

Nous exposons ici la méthode ab initio de Hartree-Fock dans ses versions RHF (Restricted Hartree-Fock) et UHF (Unrestricted Hartree-Fock).

Nous présentons ensuite la méthode dite de la Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) dans laquelle la connaissance de la fonction d'onde ne constitue pas un préalable pour la détermination des différentes observables, et en fin nous exposons un bref résumé sur les méthodes semi-empiriques.

II.-Le cadre Hartree-Fock :

1-la méthode de Hartree-Fock-Roothaan pour les systèmes à couches fermées :

a.- le modèle de Hartree [16] :

Initialement mis au point pour l'étude des atomes poly électroniques, ce modèle suggère de remplacer, pour un électron i du système tous les termes de répulsion entre cet électron i et le reste des autres électrons par un champ répulsif moyen V_i :

$$V_i = \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (8)$$

Ce modèle ramène le problème (3) insoluble à n inconnues, à un système de n équations à une seule inconnue [16], décrivant chacune un électron et qui s'écrit :

$$(h_i^c(i) + V_i(i))\varphi_i(i) = e_i\varphi_i(i) \quad (9)$$

Où $h_i^c(i)$ est l'opérateur associé à l'électron i qui figure entre parenthèse dans l'expression [17] : c'est l'hamiltonien d'un électron tout seul dans le champ de M noyaux ; on l'appelle l'hamiltonien de cœur.

Des lors, la fonction d'onde ϕ_e électronique s'écrit :

$$\phi_e = \prod_{i=1}^{OCC} \varphi_i(i) \quad (10)$$

Le calcul de la fonction ϕ_e nécessite la connaissance de toutes les fonctions ϕ_i , le problème n'étant pas un problème aux valeurs propres, on le résout de manière itérative [18] :

-on résout l'équation (9) dans laquelle $V_i(i)$ est supposé nul, soit :

$$h^c(i)\phi_i(i) = e_i(i)\phi_i(i) \quad (11)$$

on obtient un premier jeu de fonctions ϕ_i qui permet une première estimation du potentiel V donné par :

$$V = \sum_{i=1}^{OCC} \sum_{j>i}^{OCC} \iint \phi_i^2(1) \frac{1}{r_{ij}} \phi_j^2(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (12)$$

-ce potentiel V est porté dans l'équation mono électronique (9) que l'on résout de nouveau pour obtenir un nouveau potentiel V .

-on répète cette opération d'injection-résolution successivement jusqu'à l'obtention de la même fonction ϕ_e ou de la même valeur de l'énergie électronique totale de Hartree donnée par l'expression :

$$E_e = \sum_{i=1}^{OCC} \left[e_i + \sum_{j \neq i}^{OCC} \iint \phi_i^2(1) \frac{1}{r_{ij}} \phi_j^2(2) d\tau_1 d\tau_2 \right] \quad (13)$$

La valeur finale obtenue du potentiel V est la vraie valeur du champ électronique répulsif de Hartree. On dit qu'on a atteint la convergence ou l'auto-cohérence : cette méthode est dite «Méthode du champ auto-cohérent» notée (Self Consistent Field).

Le modèle de Hartree souffre cependant d'une faiblesse en ce que la forme de la relation (10) suggère l'indépendance des fonctions $\phi_i(i)$ entre elles, ce qui équivaut à l'indépendance du mouvement de chacun des électrons vis-à-vis des autres électrons du système étudié : cela contredit le principe de Pauli.

b.-Le modèle de Hartree-Fock-Slater [17,18]:

Dans le but de respecter le principe de Pauli et de tenir compte de l'indiscernabilité des électrons entre eux, Slater suggère de choisir pour fonction d'onde, une fonction antisymétrique, de sorte qu'une permutation de

deux électrons quelconques du système provoque un changement de signe de cette fonction d'onde.

Slater a montré que le moyen le plus simple d'écrire une telle fonction est la mettre sous forme d'un déterminant appelé déterminant de Slater .Celui-ci s'écrit dans le cadre de la méthode de RHF (i.e. : pour un système à couches fermées où $N=2m$ étant le nombre total d'électrons de ce système), comme suit :

$$\phi_e = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\phi_2(1)\phi_i(1)\phi_N(1) \\ \phi_1(2)\phi_2(2)\phi_i(2)\phi_N(2) \\ \phi_1(n)\phi_2(n)\phi_i(n)\phi_N(n) \end{vmatrix} \quad (14)$$

La permutation de deux lignes ou de deux colonnes de ce déterminant entraîne en effet, un changement de signe de la fonction Φ où chaque fonction d'espace ϕ est appelée orbitale moléculaire (OM). Or on sait que le mouvement d'un électron ne peut être décrit uniquement à l'aide de ses coordonnées classiques et son impulsion (expérience de Stern et Gerlach), mais il possède également un moment intrinsèque : le spin S (Gouldsmit et Uhlenbech), 1925). C'est ainsi qu'afin de tenir compte des spins des électrons Fock propose de considérer une fonction d'onde Φ_e construite ,non pas sur la base des orbitales d'espace Φ_i , mais sur la base de fonctions χ_i , produits de fonction d'espace par une fonction de spin α ou β . Ces fonction χ_i sont appelées spin- orbitales :

$$X = \begin{cases} \Phi_i . \alpha \text{ notée } \Phi_i \\ \Phi_i \beta \text{ notée } \bar{\Phi}_i \end{cases}$$

Le déterminant (14) s'écrit alors, dans le cadre du modèle de Hartree –Fock-Slater (Communément appelé modèle de Hartree-Fock) , comme suit :

$$\phi_e = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\alpha(1)\phi_1(1)\beta(1)\phi_i(1)\alpha(1)\phi_i(1)\beta(1)\phi_m(1)\alpha(1)\phi_m(1)\beta(1) \\ \phi_1(2)\alpha(2)\phi_1(2)\beta(2) \\ \phi_1(N)\alpha(N)\phi_1(N)\beta(N)\phi_m(N)\alpha(N)\phi_m(N)\beta(N) \end{vmatrix} \quad (15)$$

Ou bien de façon abrégée, comme suit :

$$\Phi_e = \frac{1}{\sqrt{N!}} \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \phi_2 \bar{\phi}_2 \phi_i \bar{\phi}_i \phi_m \bar{\phi}_m \right| \quad (16)$$

Φ_1 Le déterminant de Slater traduit le fait qu'il y a N ! possibilités de placer les électrons dans les OM : $\Phi_1, \Phi_2, \dots, \Phi_m$.

-EXPRESSION DE L'ENERGIE – EQUATION DE Hartree-Fock :

L'équation électronique totale du système est donnée par la relation :

$$\mathbf{E}_e = \frac{\langle \phi_e | H_e | \phi_e \rangle}{\langle \phi_e | \phi_e \rangle} \quad (17)$$

H_e est l'opérateur hamiltonien donné par la relation (4). La fonction ϕ_e qui n'est pas fonction propre de l'hamiltonien H_e , étant normée, la relation (17) devient :

$$E_e = \langle \phi_e | H_e | \phi_e \rangle \quad (18)$$

En portant dans cette expression de E_e , les expressions de H_e et de Φ_e et en intégrant sur les variables d'espace et de spin, on obtient l'expression suivante de l'énergie :

$$\mathbf{E}_e = 2 \sum_{i=1}^m h_{ii}^c + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (19)$$

Où h_{ii}^c est l'intégrale moléculaire de cœur donné par :

$$h_{ii}^c = \langle \phi_i(v) | h^c(v) | \phi_i(v) \rangle \quad (20)$$

J_{ij} et K_{ij} sont respectivement les intégrales coulombienne et d'échange données par les relations suivantes :

$$J_{ij} = \langle \phi_i(\nu)\phi_i(\nu) \left| \frac{1}{r_{\nu\mu}} \right| \phi_j(\mu)\phi_i(\mu) \rangle \quad (21)$$

$$K_{ij} = \langle \phi_i(\nu)\phi_j(\nu) \left| \frac{1}{r_{\nu\mu}} \right| \phi_j(\mu)\phi_i(\mu) \rangle \quad (22)$$

Dans J_{ij} et K_{ij} , l'intégrale porte sur les coordonnées d'espace des électrons ν et μ .

Les meilleures OM ϕ_i peuvent être obtenues en appliquant le principe variationnel :

Les inconnues (qui sont les spin orbitales $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N$) ont été déduites du minimum de l'énergie E_e en tenant compte de la contrainte d'ortho normalité des spins orbitales

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (23)$$

Pour traiter ce problème d'extremum avec contrainte, on établit une nouvelle fonction (fonctionnelle)

$$\Phi_e = E_e - \sum_i^m \sum_j^m L_{ij} \int \phi_i \phi_j d\tau$$

ou bien
$$\Phi_e = E_e - \sum_i^m L_{ii} \int \phi_i^2 d\tau \quad (24)$$

qui fait intervenir les multiplicateurs de Lagrange L_{ij} .

Une petite variation $\delta\phi_i$ des orbitales fait passer E_e à $E_e + \delta E_e$ et la condition du minimum s'écrit :

$$\delta\phi_i = \delta E_e - \delta \left(\sum_i^m L_{ii} \int \phi_i^2 d\tau \right) = 0 \quad (25)$$

Cette condition de minimum n'est vérifiée que si les coefficients associés à toutes les variations $\delta\phi_i$ des OM ϕ_i sont simultanément nuls, c'est à dire que lorsque se vérifient les équations mono électroniques appelées équations de Hartree- Fock, données ci- dessous sous la forme canonique :

$$F(\nu) \phi_i(\nu) = e_i \phi_i(\nu) \quad (26)$$

où l'opérateur de Fock F s'exprime par :

$$F = h(\nu) + \sum_{j=1}^m (2J_j(\nu) - K_j(\nu)) \quad (27)$$

Les opérateurs de coulomb et d'échange respectivement notés J_j et K_j se définissent par leur application sur les OM comme suit :

$$J_j(\nu) \phi_i(\nu) = \left[\int \frac{1}{r_{\nu\mu}} |\phi_j(\mu)|^2 d\tau_\mu \right] \phi_i(\nu) \quad (28)$$

$$K_j(\nu) \phi_i(\nu) = \left[\int \phi_j(\mu) \phi_i(\mu) \frac{1}{r_{\nu\mu}} d\tau \right] \phi_j(\nu) \quad (29)$$

L'opérateur de Fock F dépend (par l'intermédiaire de J_j et K_j) de toutes les OM Φ_k que l'on cherche à déterminer.

De ce fait, la résolution des équations (26) ne s'effectue que par un processus itératif selon le schéma SCF cité précédemment :

En guise de fonction d'onde initiales Φ_i , on utilise les orbitales d'essai quelconques $\Phi_i^{(0)}$ avec ce lot initial Φ_i , on calcule les diverses intégrales et on résout les équations (26) pour obtenir un nouveau jeu de fonctions $\Phi_i^{(1)}$. On passe alors à l'approximation suivante qui fournit $\Phi_i^{(2)}$ et ainsi de suite jusqu'à atteindre la convergence.

c - Equation de Roothaan et Hall [19,20]

Si chaque fonction mono électronique (OM) Φ_i est développée

dans le cadre de la théorie LCAO [21], sur la base de fonctions φ_r connues :

$$\Phi_i = \sum_r C_{ri} \varphi_r \quad (30)$$

les équations de Hartree- Fock (26) prennent alors la forme matricielle suivante :

$$FC_i = e_i SC_i \quad (31)$$

ou en forme canonique :

$$\sum_i C_{ri} (F_{rs} - e_i S_{rs}) = 0 \quad (32)$$

Dans le formalisme ainsi obtenu, encore appelé formalisme d'arbre-Fock-Roothaan, S_{rs} et F_{rs} sont respectivement les éléments de la matrice des recouvrements S et de la matrice de Fock F , dont les éléments s'écrivent :

$$S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \quad (33)$$

$$F_{rs} = H_{rs} + \sum_p \sum_q P_{pq} \left[(sr/rq) - \frac{1}{2}(sp/rq) \right] \quad (34)$$

h_{rs} et P_{pq} et (sr/pq) étant respectivement les intégrales mono électroniques de cœur, les éléments de la matrice densité et les intégrales de répulsions électroniques, données par les relations suivantes :

$$h_{rs} = \langle \varphi_r | h | \varphi_s \rangle \quad (35)$$

Cette résolution ne s'effectue que par un procédé SCF, en considérant comme jeu de coefficients C_{ri}^0 de départ, les valeurs propres de l'hamiltonien de cœur par exemple.

L'auto cohérence est atteinte lorsqu'une bonne convergence sur l'énergie ou sur la matrice densité est obtenue.

Plus le nombre de fonctions de bases φ_r contenues dans la relation (30) augmente, meilleure sera la description des OM et plus basse sera l'énergie totale SCF du système. Dans le cas limite d'une base complète (infinie), l'OM est alors «exacte» et l'énergie est la plus basse : cette valeur limite de l'énergie est dite limite Hartree-Fock. Lorsque la résolution des équations de Hartree-Fock-Roothaan s'effectue sans qu'une approximation supplémentaire sur l'hamiltonien du système n'est apportée et qu'aucune intégrale n'est négligée ou approchée par une expression simplifiée ou par une fonction contenant des paramètres empiriques, la méthode est dite de type *ab initio* [22].

2- La méthode de Hartree-Fock-Roothaan pour les systèmes à couches ouvertes :

Comme signalé précédemment, la fonction d'onde est généralement utilisée pour la description des systèmes à couches fermées où deux électrons appariés, différents par leurs fonction de spin, sont contraints à occuper la même fonction d'espace : cela ne va pas de même pour les systèmes à couches ouvertes. A l'exemple d'un système (par exemple l'atome Li de configuration électronique à l'état fondamental $1s^2 2s^1$), l'électron de (spin α) occupant la même fonction d'espace $1s$: la répulsion entre les électrons $1s_\beta$ et $2s_\alpha$. IL apparaît donc raisonnable d'admettre que les deux électrons $1s$ occupent deux orbitales d'espaces différentes. Le formalisme Hartree-Fock qui en découle alors est appelé formalisme UHF (Unrestricted Hartree-Fock).

La fonction d'onde d'un système polyélectronique dans ce formalisme UHF est un déterminant de Slater construit sur ensembles orthonormés et complètement indépendant : l'un décrivant les électrons ayant α pour fonction de spin, et l'autre décrivant les électrons ayant β .

Le développement des OM ϕ^α et ϕ^β sur une base d'OA selon le schéma LCAO, soit :

$$\phi_i^\alpha = \sum_r C_{ri}^\alpha \phi_r \quad \text{et} \quad \phi_i^\beta = \sum_r C_{ri}^\beta \phi_r \quad (38)$$

Conduit aux équations de Berthier-Pople-Nesbet [23,24]

Qui s'écrivent sous forme matricielle, comme suit :

$$F^\alpha C_i^\alpha = e_i^\alpha S C_i^\alpha \quad \text{et} \quad F^\beta C_i^\beta = e_i^\beta S C_i^\beta \quad (39)$$

Les éléments de la matrice de Fock respectivement pour les électrons α et les électrons β , ont les expressions suivantes :

$$\begin{aligned} F_{rs}^\alpha &= h_{rs} + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\alpha \left[(sr/pq) - \frac{1}{2}(sp/rq) \right] + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\beta (sr/pq) \\ F_{rs}^\beta &= h_{rs} + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\beta \left[(sr/pq) - \frac{1}{2}(sp/rq) \right] + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\alpha (sr/pq) \\ F_{rs}^\beta &= h_{rs} + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\beta \left[(sr/pq) - \frac{1}{2}(sp/rq) \right] + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q P_{pq}^\alpha (sr/pq) \end{aligned} \quad 40$$

Où :

$$P_{pq}^{\alpha} = \sum_i^{\alpha occ} C_{pi}^{\alpha} \cdot C_{qi}^{\alpha} \quad \text{et} \quad P_{pq}^{\beta} = \sum_i^{\beta occ} C_{pi}^{\beta} \cdot C_{qi}^{\beta} \quad (41)$$

Les éléments de la matrice densité totale sont donc :

$$p_{pq} = P_{pq}^{\alpha} + P_{pq}^{\beta} \quad (42)$$

Ce qui permet, en regroupant les termes coulombiens, de réécrire les expressions (40) comme suit :

$$F_{rs}^{\alpha} = h_{rs} + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q [P_{pq}^{\alpha}(rs/pq) - P_{pq}^{\alpha}(sp/rq)] \quad (43)$$

$$F_{rs}^{\beta} = h_{rs} + \frac{1}{2} \sum_p \sum_q [P_{pq}^{\beta}(rs/pq) - P_{pq}^{\beta}(sp/rq)]$$

Les intégrales de recouvrements S_{rs} , mono électroniques de cœur h_{rs} et de répulsion biélectronique (sr/pq) ont les mêmes définitions que dans les équations (33) et (34).

La résolution simultanée des équations interdépendantes (39) s'effectue, comme en RHF, itérativement selon le processus SCF. L'énergie électronique du système est alors donnée par :

$$E_e = \frac{1}{2} \sum_i (e_i^{\alpha} + h_{ii}^{\alpha}) + \frac{1}{2} \sum_i (e_i^{\beta} + h_{ii}^{\beta}) \quad (46)$$

Avec :

$$e_i^{\alpha} = h_{ii}^{\alpha} + \sum_j (J_{ij} - K_{ij}^{\beta}) + \sum_j J_{ij} \quad (47)$$

$$e_i^{\beta} = h_{ii}^{\beta} + \sum_j (J_{ij} - K_{ij}^{\alpha}) + \sum_j J_{ij} \quad (46)$$

III - Les bases de fonctions :

La qualité des résultats d'un calcul ab initio dépend fortement de la taille et de la qualité de la base de fonctions considérée dans la relation (30).

IL est cependant préférable d'utiliser des fonctions qui permettent des

calculs les plus simples des intégrales et une convergence rapide. Les séries de fonctions les plus rapidement convergentes sont celles construites sur la base des orbitales atomiques : l'idée de la méthode LCAO s'avère également la meilleure du point de vue mathématique. Les meilleures fonctions atomiques sont, dans ce cas, les orbitales atomiques auto cohérentes obtenues par résolution des équations de Hartree-Fock (HF) pour les atomes libres [23]. Ces fonctions ne sont pas sous formes analytiques, ce qui les rend difficiles à manipuler.

-pour résoudre ce problème, on peut utiliser les orbitales atomiques de Slater STO (Slater Type Orbital), qui constituent une bonne approximation des orbitales de HF. L'expression générale d'une orbitale de Slater est :

$$\Phi_{n',l,m}(r,\theta,\varphi) = \frac{1}{\sqrt{2n'}} 2\xi^{n'+\frac{1}{2}} r^{n'-1} e^{-\xi r} Y_{lm}(\theta,\varphi) \quad (47)$$

Où :

- n', l, m = sont les nombres quantique principal effectif, secondaire et magnétique.

- r, θ, φ = sont les coordonnées sphériques qui repèrent l'électron.

- $Y_{lm}(\vartheta, \varphi)$ = sont des harmoniques sphériques

- ξ = exposant de Slater, $\xi = \frac{Z'}{n'a_0}, Z' = Z - \sigma$

- Z' = est la charge nucléaire effective, Z : numéro atomique,
 σ : constante d'écran, a_0 : rayon d'atome de Bohr.

-Si l'OA de HF est représentée par une seule STO, les bases sont dites « simple Zêta ».

-Si l'OA de HF est représentée par 2 STO, la base est dite « double Zêta ».

-Le problème qui se pose pour la STO est qu'elle ne fournit pas une bonne description de l'OA de HF au voisinage du noyau de l'atome, par contre l'utilisation des STO à exposant différents (ξ, ξ') conduit à une bonne description d'OA HF autour du noyau.

On note donc (STO—DZ), si l'OA HF est représentée par 2 STO, la base est dite « Double zêta » 1 seule fonction STO est utilisée pour représenter

chaque fonction interne, et que pour les fonctions de valence externe, on utilise 2, 3, 4 fonctions STO, on aura des bases dites spleet- valence double-zêta, triple zêta,..... etc....., noté : SV—DZ, SV—TZ, SV—QZ

Remarque :

L'utilisation des STO, présente un inconvénient majeur, le calcul des intégrales biélectroniques $\langle rs/tu \rangle$, est difficile et exige une place mémoire importante, le seul moyen de surmonter cette difficulté est d'utiliser la fonction Gaussienne.

2) Les fonctions Gaussiennes :

Pour faciliter le calcul des intégrales biélectroniques $\langle rs/tu \rangle$, Boys a introduit en 1950 un jeu d'orbitales atomiques de type gaussienne (Gaussian Type Orbital), GTO, pour représenter les STO.

L'expression générale d'une fonction gaussienne en coordonnées cartésiennes :

$$G_A = N(x)x_A^n y_A^l z_A^m e^{-\alpha r^2} \quad (48)$$

Où :

A = désigne le centre de la gaussienne.

α = désigne l'exposant de la gaussienne.

X, Y, Z = les coordonnées du centre A.

N = fonction de normalisation.

N, l m = leur somme s détermine la symétrie de la fonction gaussienne :

Si s = 0 : la fonction gaussienne est de symétrie S.

Si s = 1 : P

Si s = 2 :d

-Le produit de 2 fonctions gaussiennes centrées respectivement en A et B est une fonction gaussienne dont le centre C est situé sur l'axe joignant A et B.

$$G_i(rA) \times G_j(rB) = K(rc) \quad k = \text{cte} \quad (49)$$

$$e^{-\alpha_a r_a^2} \times e^{-\alpha_b r_b^2} = e^{-(\alpha_a r_a + \alpha_b r_b)} = \mathbf{K} e^{-\alpha_c r_c^2} \quad (50)$$

Conséquence :

- Le produit de 2 gaussiennes est une gaussienne.
- les intégrales biélectroniques à 4 centres se réduisent aux intégrales biélectroniques à deux centres, d'où facilité de calcul et gain de temps.
- Pour avoir une bonne approximation des OA HF, il faut beaucoup plus de GTO que de STO.
- En d'autres termes, on représente chaque STO de symétrie donnée φ_r par une combinaison linéaire de N GTO g_i de même symétrie [24,25], selon l'expression :

$$\varphi_r(n, l, m, \xi) = \sum_{i=1}^N C_i g_i(\alpha_i) \quad (51)$$

Où les C_i sont les coefficients des GTO. Cela a conduit pour les atomes de la deuxième et troisième période, aux fonctions notées STO - NG, où N est le nombre de GTO utilisées pour représenter une STO. Ainsi, dans la base notée STO-3G par exemple, chaque OA Slaterienne est approchée par trois OA gaussiennes dont les coefficients sont choisis par la méthode des moindres carrés ou mieux sur la base de l'énergie minimale totale de l'atome correspondant.

L'approximation d'une STO par plusieurs GTO présente beaucoup d'inconvénients dont les principaux sont :

- augmentation du nombre d'intégrales bi électroniques à calculer, ce qui d'une part prolonge considérablement le temps de calcul qui croit en effet très vite avec la taille de la base et d'autre part, nécessite une grande place en mémoire machine pour le stockage.
- nombre élevé de coefficients à optimiser dans le processus SCF.

Une manière de remédier partiellement à ces problèmes est de regrouper plusieurs gaussiennes en une seule formant ainsi une nouvelle base de fonctions gaussiennes appelées : base de fonctions gaussiennes contractées[24].

Chaque gaussienne contractée G (CGTO) : (Contracted Gaussian Type Orbital), s'exprime alors sous la forme d'une combinaison linéaire d'un nombre n gaussiennes g appelées primitives :

$$G_j = \sum_i^n C_{ij} g_i \quad (52)$$

C_{ij} : est le coefficient de contraction de la gaussienne primitive g_i .

Différents types de base peuvent alors être construits en faisant simplement varier le nombre de primitives dans les fonctions contractées ou bien en modifiant la façon de procéder à la contraction de ces primitives [26-31]. La contraction a pour effet de diminuer la dimension de la taille de la matrice F à diagonaliser. On peut ainsi constituer, selon le nombre de primitives utilisées dans les fonctions

- une base minimale ou simple zéta : chaque orbitale est représentée par une seule fonction Contractée.

- une base N- zéta (N=D , T....) :chaque orbitale est représentée par N fonctions contractées .une base split-valence de N zéta : où chaque OA interne est représentée par une seule gaussienne constituée de N primitives et chaque OA de valence par deux ,trois ou quatre CGTO.

Des bases de types «Split valence double zéta » plus étendue ont également été proposées par POPLE et al. [32].Celles-ci sont notées X-NLG qui signifient que la couche interne de l'atome est décrite par une fonction contractée comportant X primitives et que la la couche de valence par deux fonctions gaussiennes respectivement combinaison linéaire de N et L gaussiennes primitives (exemple : les bases : 3-21G, 4-31G, 6-31G,....).

Fonction de polarisation :

Le traitement quantique des molécules exige de tenir compte de la déformation des orbitales atomique de valence lors de la formation de la molécule. Il est nécessaire pour cela d'utiliser une base constituée, en plus des fonctions atomiques, de fonctions supplémentaires appelées fonctions de polarisations [33] Ces dernières correspondent à des orbitales inoccupées de l'atome considéré en général à l'état fondamental.

Fonctions diffuses :

Ces fonctions permettent en particulier une description des molécules ioniques ou des espèces chargées du fait que celles-ci ont une distribution électronique assez diffuse (étendue) dans l'espace. Ces fonctions diffuses sont en effet caractérisées par de faibles exposants, permettant ainsi une bonne description des électrons dans l'espace situé au-delà des orbitales de valences. L'ajout, sur les atomes lourds, d'une fonction diffuse à la base 6-31G, par exemple, conduit à la base notée 6-31+G et à la base 6-31++G si, de plus, une fonction diffuse est ajoutée sur l'atome d'hydrogène.

IV.-Les méthodes post-Hartree-Fock :

Si une base de fonctions est bien choisie, la méthode SCF-LCAO de Hartree-Fock-Roothaan décrite précédemment constitue une bonne approximation de la méthode de Hartree-fock. Mais les valeurs ainsi calculées des énergies totales de Hartree-Fock sont très élevées par rapport aux valeurs des énergies exactes des atomes et des molécules.

Les valeurs des énergies de dissociation des molécules sont ainsi toujours inférieures aux valeurs expérimentales de ces grandeurs. Ces défauts de la méthode de Hartree-Fock-Roothaan s'expliquent par le vrai potentiel

coulombien d'interaction électronique : $\sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$ est remplacé par un potentiel moyen :

$$\sum_{i>j} (2J_{ij} - K_{ij}) = \overline{\sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}} \quad (53)$$

Cette approximation fait que l'approche de Hartree-Fock ne tient pas compte du fait que le mouvement des électrons dans l'atome ou la molécule est corrélé à tout instant (et non en moyenne), de sorte que les électrons occupant chaque orbitale ont tendance à s'éloigner le plus possible l'un de l'autre : c'est la corrélation électronique. De ce fait, on dit que le modèle de Hartree-Fock, qui ne tient donc pas compte de la corrélation électronique, est un modèle à Particules indépendantes. Clémenti a donné en 1973, [34] la définition suivante de l'énergie de Corrélation : c'est la différence entre

l'énergie exacte non relativiste et l'énergie calculée par la méthode limite de Hartree-Fock : $E_{corr} = E_{exact} - E_{HF}$

Il existe plusieurs approches permettant de tenir compte, avec une précision suffisante de la corrélation électronique, comme la méthode d'interaction de configuration (CI) [35], la méthode de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4,....) [36].

V- Théorie de la fonctionnelle de la densité :

1.- les théorèmes de Hohenberg et Kohn :

Le cadre de Hartree-Fock exposé précédemment pose comme préalable le calcul de la fonction d'onde pour la détermination de toute propriété électronique d'un système moléculaire. D'autres approches, comme la théorie de Slater [36], permettent la détermination de ces propriétés électroniques sans pour autant recourir au calcul de la fonction d'onde.

Ainsi en 1964, Hohenberg et Kohn dans leur théorie dite de la fonctionnelle de la densité [37] ont montré que l'énergie E_0 , la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental peuvent être déterminées uniquement par la connaissance de la densité de probabilité électronique $\rho(x_i, y_i, z_i)$, fonction des coordonnées d'espace x_i, y_i, z_i des particules ; on écrit alors :

$$E = E|\rho| \quad (54)$$

pour exprimer une relation fonctionnelle.

A la différence d'une fonction (à une variable par exemple) qui fait correspondre un nombre à toute valeur de la variable, une fonctionnelle est une

opération qui associe un nombre à toute fonction : l'intégrale $E(\phi) = \frac{\langle \phi | H | \phi \rangle}{\langle \phi | \phi \rangle}$

par exemple est une fonctionnelle de la fonction Φ puisqu'elle fait correspondre une valeur de E à toute fonction ϕ prédéterminée.

Théorème de Hohenberg et Kohn :

L'introduction de la densité électronique ρ comme variable d'état est rendue possible grâce aux deux théorèmes suivants :

- la densité électronique est suffisante pour déterminer à une constante additive près le potentiel V dans lequel ces électrons se déplacent.
- la densité ρ exacte d'un système poly électronique est celle qui minimise l'énergie de ce système.

Ainsi, tout autre densité ρ' telle que :

$$E[\rho'] \geq E_0[\rho] \quad (55)$$

Tout comme la connaissance de la fonction d'onde ψ , dans les méthodes ab initio classiques, suffit pour déterminer l'énergie exacte E du système, et par suite la densité ρ par intégration, les théorèmes de Hohenberg et Kohn montrent que la densité ρ suffit pour atteindre les propriétés de l'état fondamental du système à N électrons. En effet, ρ détermine le nombre total N d'électrons ($N = \int \rho d\tau$) et le potentiel V (celui des noyaux) dans lequel ces électrons se déplacent et par conséquent, l'hamiltonien complet du système. Hohenberg et Kohn [38] montrent que l'énergie totale E s'écrit comme :

$$E[\rho] = \int \rho(r) \cdot v(r) dr + F_{HK}[\rho(r)] \quad (56)$$

Où $F_{HK}[\rho(r)]$ est la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn qui est indépendante du potentiel $V(r)$ mais dont l'expression analytique ou approchée est inconnue. De la sorte, les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne nous indiquent pas comment trouver l'énergie E à partir de la densité ρ ou comment déterminer ρ avant d'avoir trouvé la fonction d'onde ψ .

2.- Formalisme de Kohn et Sham :

Pour rendre possible le calcul d'énergie, Kohn et Sham [38] ont en 1965, reformulé le problème (56) en introduisant des orbitales $\varphi(x_i, y_i, z_i)$, fonctions des coordonnées x, y, z d'espace des électrons : ces orbitales sont appelées orbitales de Kohn Sham. Celles-ci n'ont aucune signification physique réelle si ce n'est celle de permettre le calcul de la densité exacte ρ d'électrons

qui pour un système de N particules supposées non interagissantes, est définie par la relation suivante établie par kohn et Sham [39] :

$$\rho_{KS} = \sum_{i=1}^N |\varphi_i|^2 \quad (57)$$

On sait que les contributions à la fonctionnelle E sont :

- L'énergie cinétique $T_{KS}[\rho] = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i(\nu) | \Delta | \varphi_i(\nu) \rangle$ (58)
- Les énergies potentielles d'interaction coulombienne $J[\rho_{KS}]$
- Le potentiel $\nu(r)$ externe du au champ dans lequel se déplacent les électrons.

A ces contributions s'ajoutent un terme supplémentaire noté $E_{XC}[\rho_{KS}]$, appelé : énergie d'échange –corrélation qui, d'une part contient les composantes non classiques de l'interaction électronique et d'autre part, corrige l'écart entre l'énergie cinétique réelle $T[\rho]$ et l'énergie cinétique donnée par la relation (58). Aussi, Kohn et Sham ont établi la relation suivante de la fonctionnelle d'énergie totale :

$$E_{KS}(\rho_{KS}) = T_{KS}(\rho_{KS}) + J(\rho_{KS}) + \int \nu(r) \rho_{KS}(r) dr + E_{XC}(\rho_{KS}) \quad (59)$$

Pour autant que ρ_{KS} puisse être considéré comme une bonne approximation de la densité ρ exacte, l'énergie $E_{KS}[\rho_{KS}]$ de Kohn-Sham peut être assimilée à celle de Hohenberg et Kohn :

Le calcul d'énergie totale nécessite la connaissance de la fonctionnelle $T_{KS}[\rho_{KS}]$.

Il est cependant préférable, pour des raisons de simplicité, de minimiser E_{KS} par rapport aux orbitales φ_i , plutôt que de chercher T_{KS} . La condition de minimisation en tenant compte de l'orthonormalité des orbitales φ_i , s'écrit alors :

$$\frac{\partial}{\partial \varphi_i} \left[E_{KS}[\rho_{KS}] - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \xi_{ij} \int \varphi_i^*(r) \varphi_j(r) dr \right] = 0 \quad (60)$$

Où ξ_{ij} : est le coefficient de Lagrange.

Cette condition n'est satisfaite que lorsque les n équations mono électroniques de Kohn-Sham suivantes, sont vérifiées :

$$F_{KS} \varphi_i = e_{i,KS} \varphi_i \quad (61)$$

L'opérateur de Kohn-Sham F_{KS} est donné par

$$f_{KS}(v) = -\frac{1}{2} \Delta_v - \sum_K \frac{Z_K}{r_{vK}} + \sum_{j=1}^n J_j(v) + V_{XC}(v) \quad (62)$$

Dans cette relation, $J_j(v)$ est l'opérateur de coulomb défini comme (28) et $V_{XC}(v)$ le potentiel dit d'échange-corrélation et qui s'exprime comme la dérivée de E_{XC} par rapport à la densité ρ_{KS} :

$$V_{XC} = \frac{\partial E_{XC}[\rho_{KS}]}{\partial \rho_{KS}} \quad (63)$$

L'opérateur F_{KS} dépend de la densité ρ_{KS} via V_{XC} , la résolution des équations (61) est itérative : on se donne une densité de départ qui permet de construire F_{KS} et de résoudre les équations (61) pour définir une nouvelle densité ρ et ainsi jusqu'à la convergence. L'énergie totale est calculée à partir de formule suivante :

$$E_0 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (\varphi_i(\mu) | \Delta_\mu | \varphi_i(\mu)) - \sum_K \int \frac{Z_K \cdot \rho(\mu)}{r_{K\mu}} d\tau_\mu + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(v)\rho(\mu)}{r_{\mu v}} d\tau_\mu d\tau_v + E_{XC}(\rho) \quad (64)$$

L'unique difficulté pour le calcul de E_0 et ρ selon le schéma de Kohn – Sham est l'absence d'une expression analytique de $E_{xc}[\rho]$. Il existe actuellement plusieurs approches possibles de la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation $E_{cx}[\rho]$: la validité de l'une de ces approches étant appréciée par comparaison des résultats de calculs aux valeurs expérimentales. Nous nous limitons ici aux approximations les plus couramment utilisées.

3.- Approximation de la fonctionnelle d'échange – corrélation E_{XC} :

a.- Approche locale :

L'approche locale la plus simple de $E_{XC}[\rho]$ est celle dite LDA (Local Density Approximation) où on montre que si la densité ρ varie très lentement avec la position des électrons (distribution sphérique des charges), $E_{XC}[\rho]$ est donnée par la relation suivante :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \xi_{XC}(\rho) dr \quad (65)$$

Où l'intégrale porte sur les coordonnées d'espace et $\xi_{XC}(\rho)$ et l'énergie d'échange–Corrélation par électron dans un gaz homogène de densité électronique ρ .

Rappelons qu'un gaz homogène d'électrons est un système hypothétique neutre, constitué d'un nombre infini d'électrons en mouvement dans un espace où les charges positives sont Continûment et uniformément distribués.

L'expression (64) peut se scinder en la somme de l'énergie d'échange E_x et l'échange de Corrélation E_c comme suit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho \xi_x(\rho) dr + \int \rho \xi_c(\rho) dr \quad (66)$$

Où l'énergie d'échange –corrélation par électron ξ_x est donnée [39] par

$$\xi_x = \frac{0.4582}{r_e} \quad (67)$$

Où r_e est le rayon de la sphère représentant le volume d'un électron soit :

$$\frac{4}{3} \pi r_e^3 = \frac{1}{\rho} \quad (68)$$

Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation). Celle –ci utilise différentes orbitales et différentes densités ρ^α et ρ^β pour les électrons de spins différents. Elle utilise la relation suivante pour ξ_x :

$$\xi_x^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} A_X \rho^{1/3} \left[(1 + \xi)^{4/3} + (1 - \xi)^{4/3} \right] \quad (69)$$

Où $A_x = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{1/3}$ et ξ est la polarisation de spin donnée par :

$$\xi = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\alpha + \rho^\beta} \quad (70)$$

La meilleure expression pour l'énergie d'échange –corrélation par électron est celle de Vosko, Wilk et Nusair [40](VWN) donnée par :

$$\xi_e = \frac{A}{2} \left[\ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \arctg \frac{Q}{2x+b} - \frac{bx_0}{X(x)} \left(\ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b+2x_0)}{Q} \arctg \frac{Q}{2x+b} \right) \right] ($$

71)

$$x = \sqrt{r_e}, \quad X(x) = x^2 + c(b+1), \quad Q = (4c - b^2)^{1/2}$$

A, x_0 , b et c sont des paramètres dont les valeurs sont ajustées empiriquement.

Les valeurs suivantes sont généralement utilisées :

$$A = 0.0621814 ; \quad x_0 = -0.743294 ; \quad b = 20.1231 \text{ et } c = 101.578.$$

Dans une molécule, la charge positive n'obéit pas à une distribution uniforme, mais est localisée sur le seul noyau. De ce fait, ρ varie rapidement avec la position de l'électron dans la molécule. L'approximation locale n'est par conséquent qu'une façon très approchée de E_x dans le cas de l'étude des propriétés moléculaires. D'autres méthodes dites de densité non locale ont de ce fait, été proposées.

b.- Approches non locales :

Les plus importantes de ces méthodes sont les méthodes du gradient généralisé : GGA (GENERALISED Gradient Approximation). Les plus utilisées sont :

Les fonctions d'échanges GGA :

Mises au point successivement par Perdew et Wang [41] en 1986 puis par Becke [42] en 1988, ces fonctionnelles sont une modification des énergies d'échange respectivement LDA et LSDA et s'expriment par les relations (72) et (73) ci-dessous :

$$\xi_x^{PW} = \xi_x^{LDA} \cdot F[s] \quad (72)$$

Avec
$$F[s] = (1 + as^2 + bs^4 + cs^6)^{1/5} \quad (73)$$

Ou a, b et c sont des contraintes valant respectivement 1.296 ,14 et 0.2 et s est donné par

$$S = \frac{\Delta\rho}{6\pi^2 \rho^{4/3}} \quad (74)$$

Et :

$$E_X^{B88} = E_X^{LDA} - b \sum_{\sigma} \int \rho_{\sigma}^{4/3} \frac{x_{\rho}^2}{1 + 6bx_{\sigma} \sinh^{-1} x_{\sigma}} dr \quad (75)$$

$$\sigma = \alpha \text{ ou } \beta \text{ et } b = 0.0042u.a$$

Citons enfin, la nouvelle fonctionnelle énergie d'échange (PW91) mise au point par Perdrew et Wang en 1991 et qui, basée sur celle de Becke (B88), a pour expression

$$E_X^{PW91} = E_X^{LDA} \left(\frac{1 + a.s.\sinh^{-1}(bs) + (c + de^{-100s^2}).s^2}{1 + a.s.\sinh^{-1}(b.s) + es^5} \right) \quad (76)$$

Où s est donnée par le relation (89) et ou les différentes valeurs des paramètres a, b , etc....sont : a = 0.19645, b = 7.7956, c = 0.2743 d = 0.1508 et e 0.004.

-Les fonctionnelles de corrélation GGA :

La fonction de corrélation (E_C^{LYP}) la plus utilisée est celle proposée par Lee, Yang et Parr [43] . Celle-ci n'a aucun lien avec l'approche LDA et a pour expression :

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{\rho}{1 + d\rho^{-1/3}} dr - ab \int \omega \rho^2 \left[c\rho^{8/3} + |\nabla\rho|^2 \times \left(\frac{5}{12} - \delta \frac{7}{12} \right) \right] - \frac{11}{24} \rho^2 |\nabla\rho|^2 dr \quad (77)$$

Avec :

$$\omega = \frac{e^{-c\rho^{-1/3}}}{1 + d\rho^{-1/3}} \rho^{-11/3} \quad (78)$$

$$\delta = c\rho^{-1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1 + d\rho^{-1/3}} \quad (79)$$

Et :

$$A = 0.04918, \quad b = 0.132, \quad c = 0.2533 \quad \text{et } d = 0.349$$

c.- Approche hybride :

le formalisme de Kohn et Sham suppose le système d'électrons non interagissant alors que le système réel physique d'électrons est complètement interagissant. La connection dite adiabatique : ACM (Adiabatique Connections Méthode) tente d'exprimer la fonctionnelle énergétique d'échange –corrélation $E_{XC}[\rho]$ comme une intégration qui relie les deux limites : système non interagissant système interagissant. Ceci est possible par l'introduction d'un paramètre λ de couplage électronique : ce paramètre valant 0 dans le cas où le système est non interagissant et 1 lorsque le système est interagissant. Becke [44] a montré que la plus simple approximation de $E_{XC}[\rho]$ était une formule en deux points [half-And half formula]:

$$E_{XC}^{ACM} = \frac{1}{2} [E_{XC,\lambda=0} + E_{XC,\lambda=1}] \quad (80)$$

Avec

$$E_{XC,\lambda=0} = E_X^{HF} \quad (81)$$

$$E_{XC,\lambda=1} = E_{XC}^{LDA} \quad (82)$$

Où E_X^{HF} est l'énergie d'échange donnée par la méthode Hartree-Fock.

Becke [45] a, en 1993 proposé une version généralisée de la méthode half and half en introduisant des paramètres semi-précieuses pour coupler les fonctionnelles d'échange-Corrélation GGA à l'énergie d'échange Hartree-Fock. L'expression de la fonctionnelle E_{XC} la plus populaire est la fonctionnelle hybride B3LYP (ou Becke 3 LYP) qui associe la Fonctionnelle d'échange de Becke B88 et la fonctionnelle de corrélation LYP définie

Précédemment : elle est donnée par :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_1)E_X^{LSDA} + a_1E_X^{HF} + a_2\Delta E_X^{B88} + E_C^{VWN} + a_3\Delta E_C^{LYP} \quad (82)$$

a_1 , a_2 et a_3 étant trois paramètres semi empiriques.

Il est important de noter que du fait de l'absence d'une expression exacte de la fonctionnelle E_{XC} , la théorie de la fonctionnelle de la densité n'est, strictement parlant, pas une méthode ab initio.

VI. Les méthodes semi empiriques :

L'application des méthodes ab initio reste réservée au traitement des molécules de petites tailles.

Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, ce qui diminue ainsi le nombre n d'OA à utiliser et néglige la plus part des intégrales de répulsions bielectroniques [46].

Les intégrales restantes sont ajustées au moyen des paramètres de façons à reproduire des grandeurs mesurables.

Les méthodes semi empiriques ont été proposées pour réduire le temps de calcul, simplifier les calculs d'intégrales et diminuer le coût de calcul [47]. Elles sont fondées sur les approximations suivantes :

-La base d'orbitales utilisée est construite par les orbitales de Slater sur la couche de valence.

-Toutes les intégrales bioélectroniques à 3 ou 4 centres sont négligées ou paramétrées pour réduire le nombre d'intégrales à calculer.

-Elles sont basées sur l'approximation de RDN (recouvrement différentiel nul) [48], qui consiste à négliger toutes les intégrales de recouvrement entre les orbitales atomiques différentes ϕ_r et ϕ_s .

$$\int \phi_r(i) \phi_s(i) d\tau = \int \phi_r(i) \phi_s(i) d\tau_i \delta_{rs} \quad (83)$$

δ_{rs} : symbole de kroneker.

Il existe trois niveaux d'approximations :

-CNDO (Complet neglect of Differential Overlap) [49]

-INDO (Intermediate Neglect of Differential overlap) [50]

-NDDO (Neglect of diatomic Differential overlap) [51]

La méthode NDDO est utilisée pour l'étude des analyses conformationnelles des molécules, elle s'avère supérieure à CNDO et INDO.

-MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) : développé par Dewar et Thiel [52] pour les éléments H, C, O et N, ensuite pour les éléments Xi, P, S et Cl.

Cette méthode décrit mal la liaison hydrogène. Dewar a introduit (1985) de nouveaux paramètres pour modifier l'expression d'énergie de répulsion dans

le but d'améliorer la méthode MNDO et a développé la méthode AM1 (Austin Model1) [53].

AM1 a été paramétrée pour les éléments H, B, Al, C, Si, Ge, Sn, N, O, F, Cl, Br, I, Zn.

Elle est plus précise que MNDO dans l'étude des composés azotés et oxygénés (peptides).

Dans un test effectué sur 207 séries de molécules contenant les éléments H, N, C, D, F, AL, S, P, Cl, Br, I, [54] les erreurs moyennes dans la prédiction du potentiel d'ionisation pour MNDO et AM1 sont 0.7 et 0.6 eV respectivement.

Dans un autre test de performance des méthodes MNDO et AM1 sur les paramètres géométriques [54] :

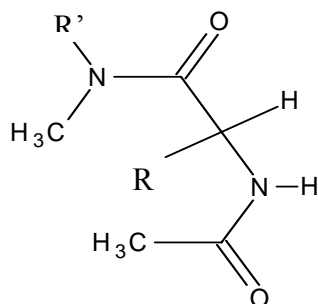
Erreurs moyennes sur 460 liaisons est de 0.054 Å en MNDO et 0.0 Å 5 en AM1.

Pour les angles de valence : l'erreur moyenne est de 4.3° en MNDO et 3.3° en AM1.

Pour les angles dièdres : elle est de 21.6° en MNDO et 12.5° en AM1.

Conformations des dérivés pseudo peptidiques substitués

1.-Présentation des composés étudiés dans ce travail :

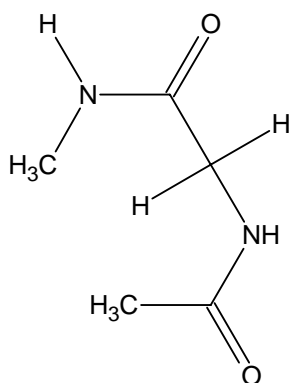


Où les groupements R et R' sont des substituants, pouvant être des atomes d'hydrogène ou des groupements alcoyles.

Suivant ces groupements, on obtient les séries de molécules suivantes :

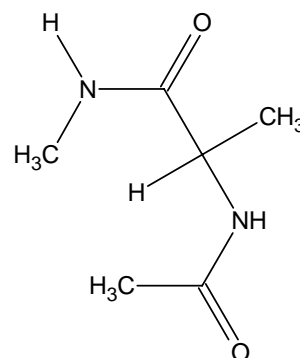
1^osérie: (a)

1a) R = H et R' = H:



-(acetylamino)-N-methylacetamide

2a) R = CH₃ et R' = H

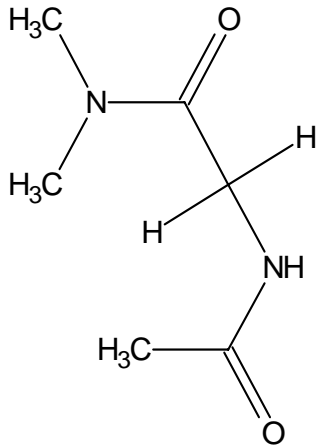


2-(acetylamino)-N-methylpropanamide

2^o série : (b)

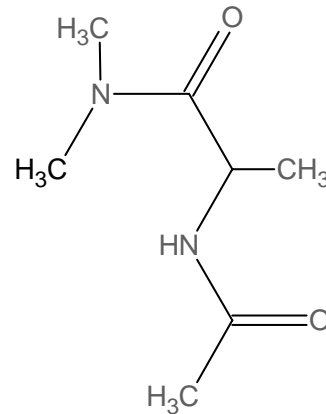
La deuxième série de composés est obtenue par N-méthylation, on diminue les atomes d'hydrogènes disponibles à la formations de la liaison hydrogène on obtient des "semi peptides".

1b) R= H et R' =CH₃



2-(acetylamino)-N,N-dimethylacetamide

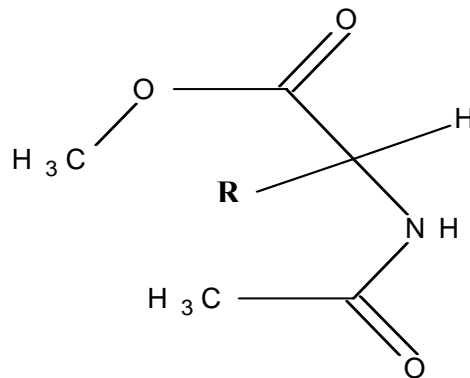
2b) R=CH₃, R' = CH₃



2-(acetylamino)-N,N-dimethylpropanamide

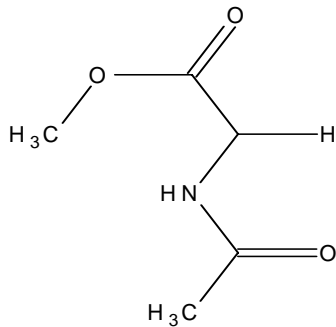
3° série : (c)

On fait des substitutions sur la chaîne principale (main chaîne) : on remplace le groupement NH par un atome d'oxygène -O- on obtient des psi peptides (ester peptides).



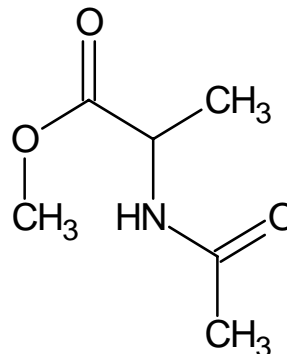
Suivant le groupement R on obtient, dans ce cas, des depsipeptides suivants :

1c) R = H



methyl (acetylamino)acetate

2c) R = CH₃



méthyl 2-(acetylamino)propanoate

2.- Introduction :

L'étude du repliement des peptides, peut être faite par les méthodes de chimie computationnelle (quantique et théorique). Nous avons utilisé préalablement la méthode AM1 pour obtenir une première description des molécules étudiées.

Pour avoir des résultats plus précis, nous avons utilisé la méthode DFT/B3LYP

[39]. Les calculs DFT sont de plus en plus utilisés en raison de leur précision et du temps moins long que celui nécessité par les méthodes ab initio. Nous avons utilisé la base 3-21G [47] qui est de type Split valence double zêta pour décrire les interactions intramoléculaires qui sont responsables de la stabilité des molécules étudiés. Compte tenu de la taille des systèmes étudiés et des moyens informatiques disponibles, il ne nous a pas été possible d'utiliser une base de fonction plus étendue. Néanmoins, nous pensons que le niveau théorique utilisé ici est suffisant pour rendre compte de façon suffisamment précise des phénomènes que nous comptons étudier ici.

Les molécules citées précédemment, suivant la nature des groupements alcoyles R et R', peuvent se trouver sous diverses conformations, leur conférant des propriétés physiques différentes.

Les molécules étudiées considérées à l'état gazeux, contiennent deux liaisons amides

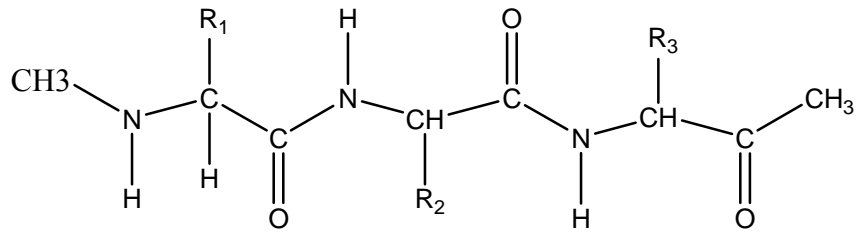
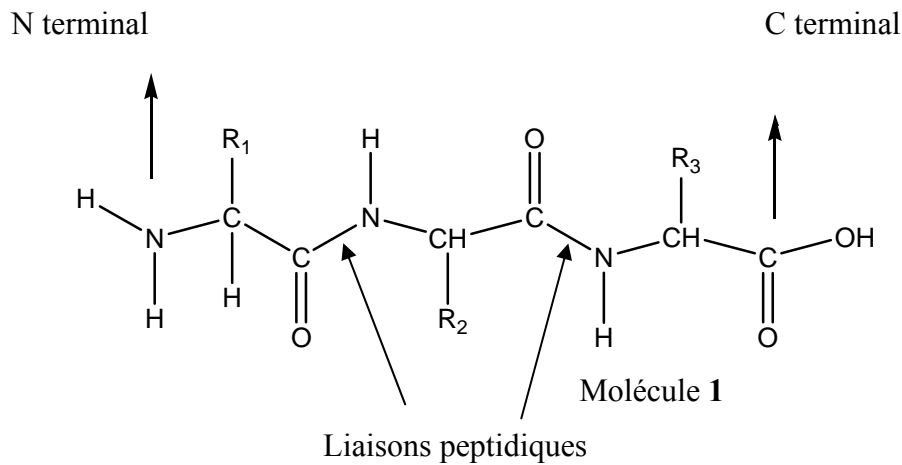
– (H-N-CO)-. Leur formule générale est :



Site actif de la molécule

Dans ces molécules, nous avons bloqué le N terminal et le C terminal par des groupements méthyle CH₃, pour diminuer les sites actifs, et ne laissant que les liaisons amides comme centre actif, le blocage des N et C terminaux peut être intéressant pour augmenter la résistance, améliorer l'activité, la spécificité et la durée d'action des peptides [55, 56]. La cyclisation des peptides par la formation des liaisons S-S, CO...H-N ou la modification des structures déjà cycliques, ont conduit à l'obtention des dérivés très actifs d'hormones peptidiques [57].

Schéma d'un peptide à deux liaisons peptidiques

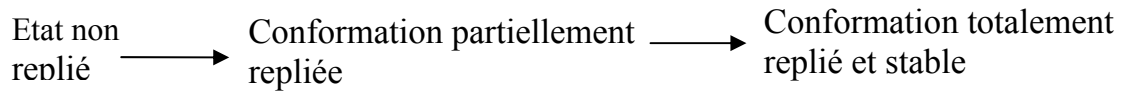


Si dans la molécule **1** précédente, on remplace NH₂ et COOH par un atome d'hydrogène H et on prend R₁ = R₃ = H, et on la fait subir une rotation de 180.0° on obtient les molécules étudiées avec le substituant R₂.

Dans le but d'étudier la stabilité de la liaison amide, et chercher à améliorer les facteurs contribuant à cette stabilité nous avons fait l'étude quantique des propriétés structurales et énergétiques pour ses molécules, ces propriétés dépendent des structures (conformations) qu'elles peuvent adopter par suite de leur repliement.

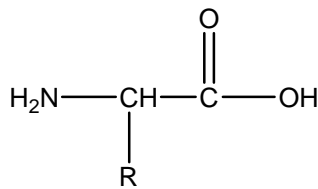
Le chemin de repliement des molécules étudiées peut être simulé selon de nombreux critères : des critères stériques d'encombrements des groupements R et R' dans l'espace, des critères de répulsions électrostatiques entre les liaisons covalentes et non covalentes (les forces de Wan Der Waals) [58]. Les conformations les plus stables ou repliées sont celles d'énergie minimale [59]. Les molécules étudiées passent par des transitions conformationnelles pendant le repliement et le dépliage, facilité par les interactions intramoléculaires. Le modèle de repliement implique le passage des états « dénaturés » (non repliés) à des états « natifs » (repliés), la différence d'énergie entre ces états est faible : de l'ordre de quelques dizaines de kcal/mol : l'équivalent de

l'énergie d'une liaison hydrogène [60]. Ce repliement s'effectue selon le schéma suivant :



Ces molécules repliées, à l'état gazeux, ont un cœur constitué de résidus polaires et de périphérie hydrophobe.

Nous nous sommes intéressés à l'étude conformationnelle d'interaction appliquée, en phase gazeuse, à des pseudo peptides simples, contenant des résidus de glycine et d'alanine et nous avons donné beaucoup d'importance à la liaison hydrogène intramoléculaire.



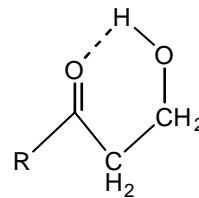
Si R = H on a la glycine, Si R = CH₃ on a l'alanine

3.- Rappel succinct sur la liaison hydrogène :

Il existe deux types de liaisons hydrogènes :

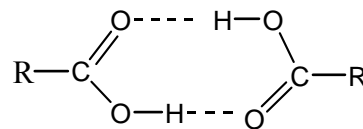
-Liaison hydrogène intramoléculaire : elle s'établit entre deux groupements polaires d'une même molécule donnant naissance à :

un monomère cyclique.



-Liaison hydrogène intermoléculaire :

donnant naissance à un dimère.

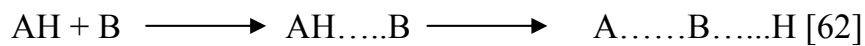


La liaison amide permet la formation efficace de la liaison hydrogène qui est responsable de la stabilité des peptides de façon intramoléculaire (hélices alpha) et intermoléculaire (feuillet bêta).

Elle entre en jeu dans de nombreux domaines, l'eau est liquide à température ordinaire grâce à cette liaison, elle maintient l'édifice de la matière vivante stable et assure sa cohésion, et par sa faible énergie elle peut être rompue et reconstituée aisément dans le processus biologique.

Sans la liaison hydrogène la vie n'existerait pas ou aurait une forme étrangère à celle que nous connaissons.

La liaison hydrogène A---H...B est due à une attraction électrostatique entre le pôle positif de la liaison A---H et un centre négatif B [61]



A, donneur de proton, doit être un atome électronégatif (N, O, F...). L'atome accepteur de protons doit avoir un doublet libre (O, N, F...).

La liaison hydrogène est une faible interaction interatomique, plus faible qu'une liaison covalente, mais son pouvoir dans la déviation de la chaîne peptidique est important.

La longueur de liaison, les charges portées par les atomes engagés dans cette liaison, l'angle de valence A....HB et la position du proton H entre les atomes A et B sont quelques caractéristiques de la liaison hydrogène.

La liaison hydrogène s'accompagne d'une diminution de liaison R_{H-B} et une augmentation de la liaison R_{A-H} [61, 62], cette relation a permis de classer les liaisons hydrogènes. La liaison hydrogène forte lorsque cette distance R_{H-B} est entre (2.45 et 2.60) Å, le proton H a tendance à se transférer de A vers B.

Enfin la liaison hydrogène très forte lorsque la distance R_{H-B} est inférieure à 2.45 Å, le proton H est situé à la mi- distance entre A et B [61].

L'énergie est une donnée importante pour la liaison hydrogène dans la phase gazeuse [60-66], elle dépend de la distance R_{H-B} . Plus la liaison hydrogène est courte plus l'énergie est importante [61].

4.- L'analyse NBO :

Pour bien expliquer l'effet des substituants sur les effets électroniques, sur le transfert de charge et sur la stabilité des molécules étudiées nous avons effectué une analyse NBO [67] au moyen de la méthode DFT/B3LYP/3-21G.

L'énergie de transfert de charge est une énergie de perturbation du deuxième ordre E^2 qui représente l'énergie de stabilisation associée à la délocalisation des électrons. Elle décrit l'interaction entre les centres donneurs et accepteurs de proton, plus cette énergie est relativement grande plus l'interaction donneur-accepteur est grande [67]. L'énergie de stabilisation due aux interactions donneur-accepteur entre les orbitales $\sigma_i \longrightarrow \sigma_j^*$, est donnée par la relation suivante :

$$E^2 = - \frac{\langle \langle \sigma_i | F | \sigma_j \rangle \rangle}{\varepsilon_j^* - \varepsilon_i}$$

F : Opérateur de Fock ou de kohn et Sham et :

$$\varepsilon_i = \langle \sigma_i | F | \sigma_i \rangle$$

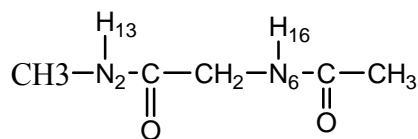
$$\varepsilon_j^* = \langle \sigma_j^* | F | \sigma_j^* \rangle$$

sont les énergies des orbitales NBO donneurs et accepteurs respectivement d'électrons [68]. La quantité de charge transférée du donneur vers l'accepteur est Δq .

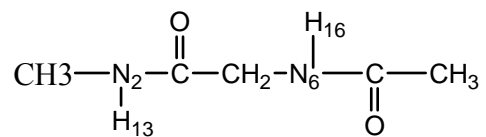
La formation de la liaison Hydrogène implique un certain transfert de charge de l'atome accepteur de proton vers l'atome donneur de proton, suivi d'un appauvrissement électronique autour de ce proton [69] et d'un réarrangement de la densité électronique sur les deux atomes donneurs et accepteurs de proton.

Dans notre cas, ce transfert de charge se fait du doublet non liant de l'atome accepteur de proton vers l'orbitale anti-liante N-H donneur de proton [67].

5.- Conformations des molécules étudiées suivant l'angle dièdre 2-3-5-6 :



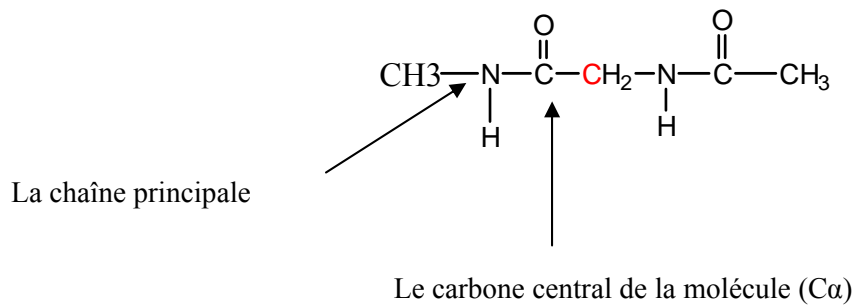
L'angle dièdre 2-3-5-6 = 0.00°
Forme cis



L'angle dièdre 2-3-5-6 = ±180.00°
Forme trans étendue

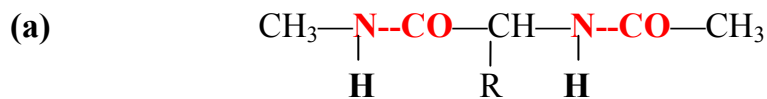
Lorsque l'angle dièdre 2-3-5-6 est au voisinage de la valeur 0.00° les atomes d'hydrogènes H_{13} et H_{16} liés aux atomes d'azote N_2 et N_6 respectivement sont du même côté de la chaîne peptidique, ainsi que les deux groupements CO de la liaison peptidique, on obtient une forme cis.

Lorsque cet angle vaut $\pm 180.00^\circ$ les atomes H_{13} et H_{16} et les groupements CO sont de part et d'autres de la chaîne peptidique principale, on obtient la forme trans : C'est la forme étendue par convention [70].

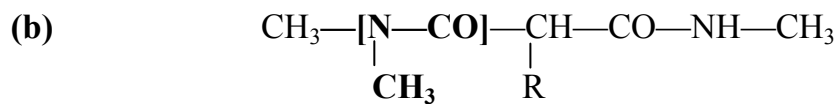


6.- Résultats et discussion :

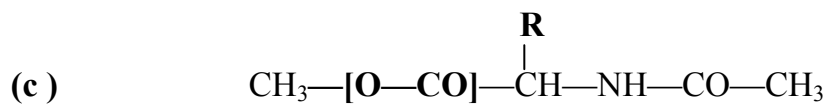
Dans les trois séries de molécules présentées précédemment, il faut signaler qu'ils s'y trouvent trois types de liaisons amides qui sont les suivants :



Liaisons amides



La liaison amide N-méthylé



La liaison depsi (liaison ester)

Première série (a) :

Molécule (1a) : R = H, R' = H

Dans la première série, (a), nous avons considéré le cas non substitué c'est-à-dire : R = R' = H, molécule (1a), Nous donnons, dans la figure 1 ci-dessous, la représentation spatiale de la molécule ainsi considérée, avec la numérotation des différents atomes :

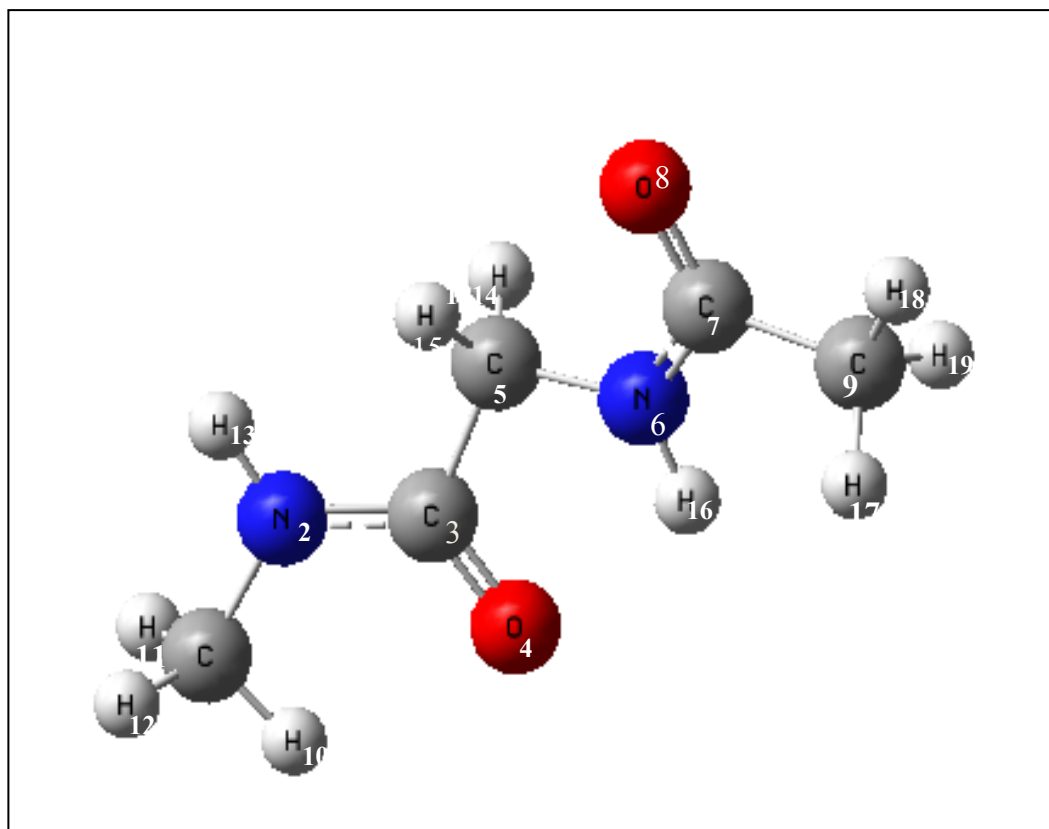
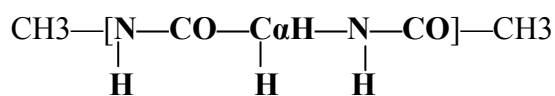


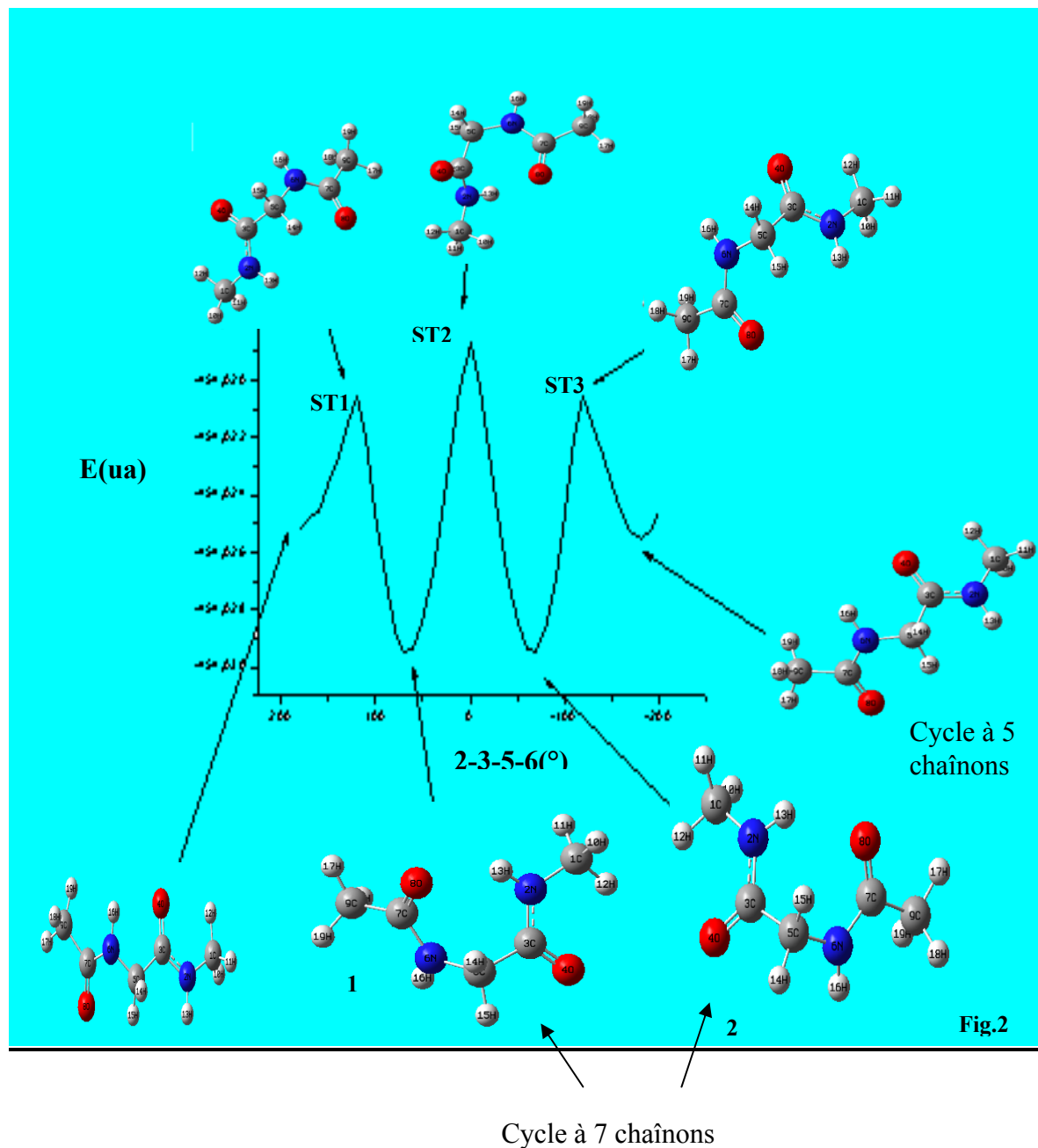
Fig. 1

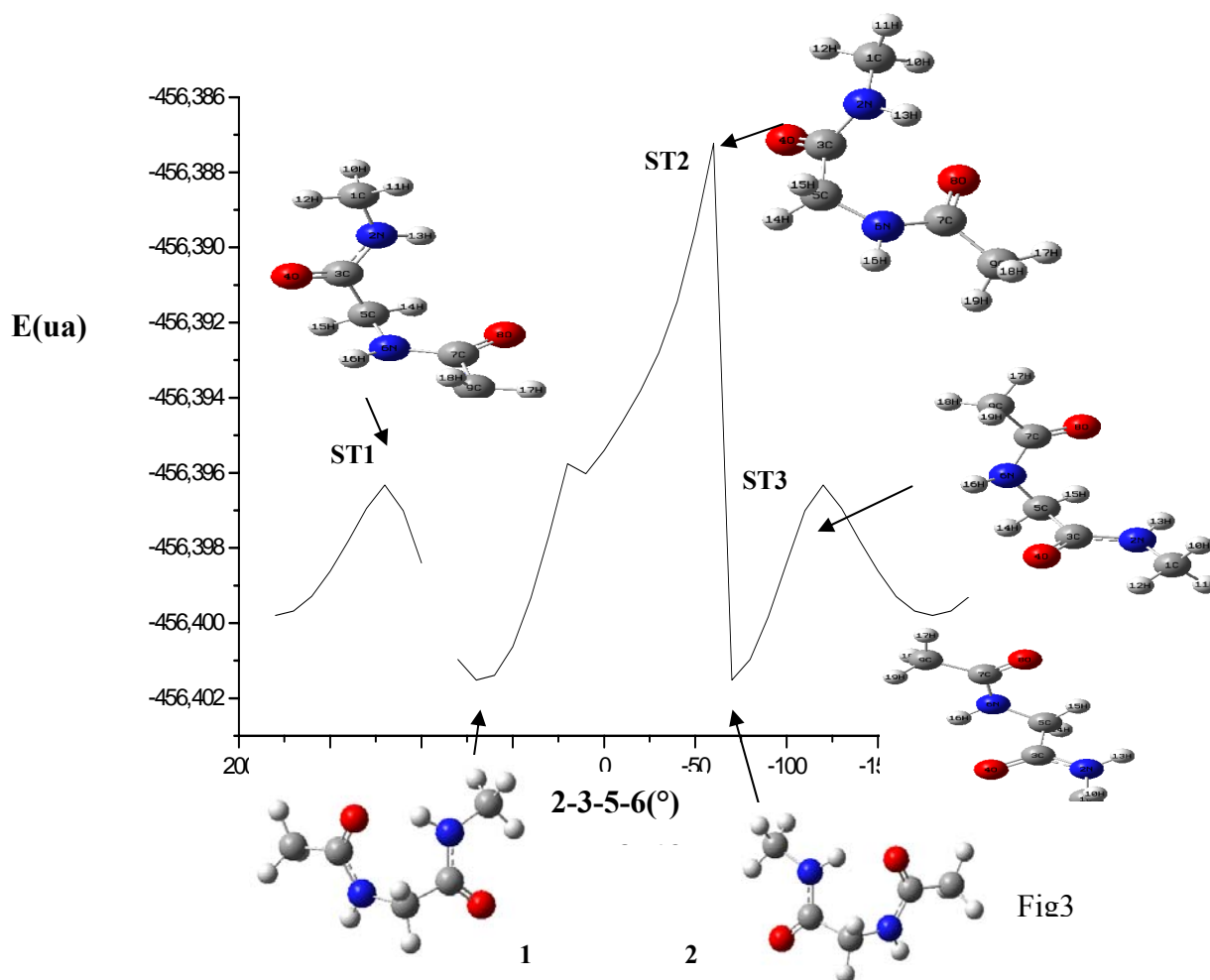


Le site actif de la molécule

Nous avons pris une forme géométrique étendue de départ pour cette molécule et nous nous sommes proposés d'étudier ses conformations. Pour cela, nous considérons que cette dernière dépendrait de l'angle dièdre (2-3-5-6) plutôt que de toute autre coordonnée de réaction, car c'est le degré de liberté le plus flexible, les molécules choisies sont de petites tailles relativement, et encore la modification d'un angle dièdre coûte moins chère que la déformation d'un angle de valence, à son tour est plus facile que l'élongation d'une liaison [71]. Nous avons alors fait varier cet angle, balayant

l'intervalle $+180^\circ$ à -180° , avec un pas de 10° , en utilisant la chaîne de programmes Gaussian 2003 [72]. Nous obtenons les surfaces d'énergie potentielle PES représentées sur les figures 2 et 3 respectivement en méthode AM1 et en méthode DFT/B3LYP.





Nous avons fait une analyse conformationnelle qui consiste à prendre en considération les minima et les points de selle sur la PES qui sont les caractéristiques les plus importantes : les minima correspondent à des conformations d'énergie minimale et les points de selle correspondent à des états de transitions (STi) associés à des interconversions conformationnelles [73].

PES :

C'est l'ensemble des points générés par la fonction $E(x_1, x_2, \dots)$, où x_1, x_2, \dots sont des variables géométriques de la molécule étudiée, E étant son énergie potentielle.

Les conformations énergétiquement privilégiées se trouvent sur les surfaces d'énergie potentielle PES précédentes.

Interprétation des résultats :

En analysant les résultats obtenus, nous voyons que nous avons trois conformations stables : deux d'entre elles sont des cycles à sept chaîons (voir figure A), soient (1) et (2) sur les PES des figures 2 et 3.

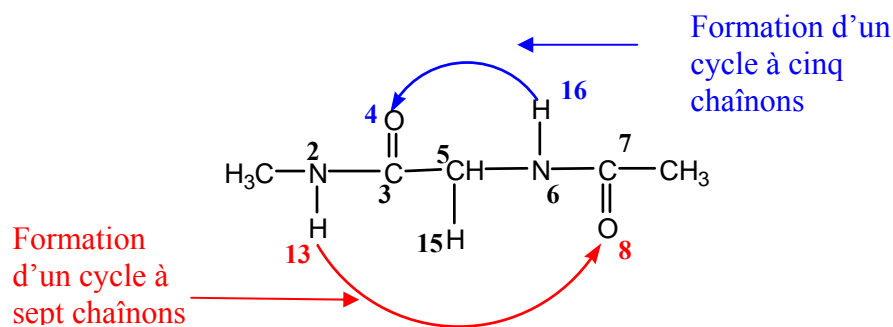
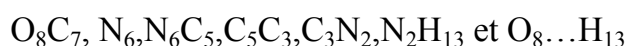


Fig. A

Ces cycles à sept chaîons sont formés par les atomes :



Ces cycles probables se trouvent sur deux minima globaux, d'énergies équivalentes. Ces énergies valent -454.03 ua en DFT, les énergies de formation valent -0.13745 ua en AM1.

La liaison hydrogène intramoléculaire $O_8 \dots H_{13}$ est de 1.76 Å en DFT/B3LYP, et 3.507 Å en AM1, l'énergie de cette liaison vaut -3.14 kcal/mol et -2.22 kcal/mol respectivement en DFT et en AM1. Cette énergie est calculée en faisant la différence entre l'énergie de la molécule avant la formation de cette liaison hydrogène et l'énergie de la molécule après formation de cette liaison. La valeur de l'angle dièdre (2-3-5-6) est de 70 degrés en DFT. Cet angle vaut 60 degrés en AM1. Ces deux énantiomères montrés dans la figure 4, sont les plus stables pour cette molécule, à l'état isolé, s'interconvertissent de l'un à l'autre par rotation de 180°.

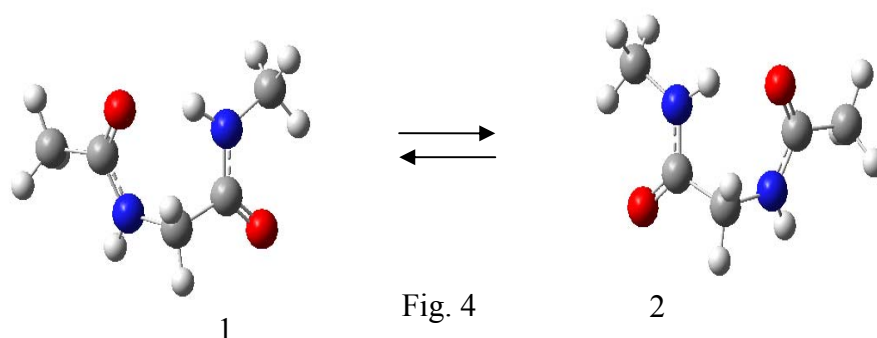


Fig. 4

Afin de vérifier le bien fondé de la formation de la liaison hydrogène, nous avons effectué un calcul de constante de couplage entre les atomes O₈ et H₁₃ avant et après la formation de la liaison hydrogène. Nous avons trouvé les résultats suivants :

-0.884994 10⁻² Hertz avant la formation de la liaison hydrogène.

- 0.171189 10⁺¹ Hertz après la formation de cette liaison.

Ces résultats confirment bien la formation d'une liaison hydrogène entre les atomes O₈...H₁₃. Le second cycle 3 probable est celui à cinq chaînons, formés par : O₄C₃-C₃C₅-C₅N₆-N₆H₁₆, comme le montre la figure 5 (voir également la figure A précédente).

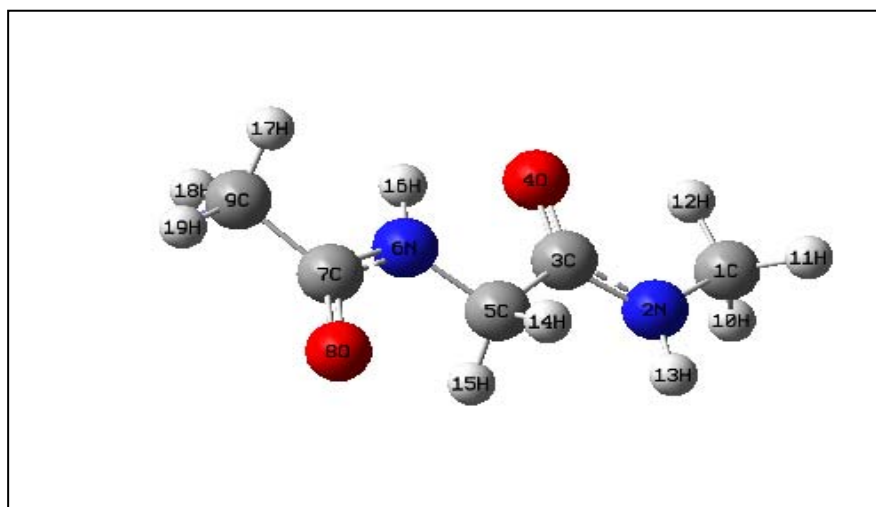


Fig.5

La liaison hydrogène intramoléculaire, dans ce cas, est O₄...H₁₆. L'angle dièdre vaut en DFT 120 degrés, en AM1 cet angle vaut 150 degrés et l'énergie totale de la molécule est -454.025 ua en DFT/B3LYP et l'énergie de formation calculée en méthode AM1 vaut -0.13445 ua.

La longueur de la liaison Hydrogène O₄...H₁₆ dans cette conformation est 2.1 Å, et l'énergie de cette liaison est -0.26 kcal/mol. La valeur de l'angle O₄...H₁₆N₆ vaut 126.35degrés.

D'après l'énergie on voit bien que le cycle à sept chaînons est plus stable que le cycle à cinq chaînons à l'état isolé.

Dans ce cas aussi on a procédé à un calcul de constante de couplage en (hertz) avant et après la formation de la liaison Hydrogène. Les résultats trouvés sont les suivants : Entre les atomes O₄ H₁₆ :

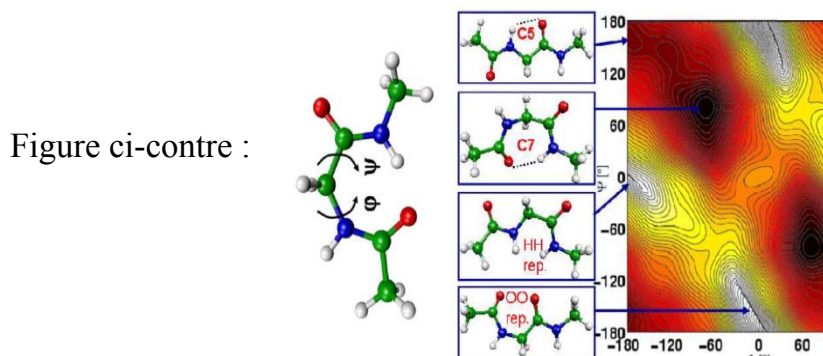
- avant la formation de cette liaison elle vaut 0.770 10⁻¹ , après la formation, elle vaut 0.186.

Le passage de l'état initial à l'état final se fait par le passage des états de transitions ST1 ST2 ST3 : ST2 correspondant au maximum global caractérisé par les grandeurs suivantes : énergie de la molécule dans cet état vaut -450.019 ua et -0.12683 ua en DFT et AM1 respectivement. L'angle dièdre 2-3-5-6 vaut -70° en AM1 et -60° en DFT.

La barrière d'énergie E_a est la différence d'énergie entre l'état initial (molécule linéaire) et l'état de transition. $E_a = E_{ST} - E_I$, E_{ST} : l'énergie à l'état de transition et E_I énergie à l'état initial. Pour le cycle à sept chaîons vaut 0.004 ua Nous trouvons cette même valeur de la barrière d'énergie dans le cas du cycle à cinq chaîons. Ces deux conformations stables dans le cas de ce dérivé de la glycine où le groupement R lié au carbone en position alpha (C en α ou carbone central) est un atome d'hydrogène H s'expliquent par le fait que ce dernier est moins encombrant qu'une chaîne carbonée.

Nous remarquons que pour la molécule étudié il y a un fragment (site actif) de cette molécule qui se replie : c'est celui qui se trouve sur les deux cotés du carbone en position alpha C_α . Le changement des valeurs des angles et des longueurs de liaison est bien accentué sur ces derniers appartenants à ce fragment.

Ces mêmes résultats ont été trouvés par Eilike Meerbach et al.[74], avec un calcul fait au moyen des Modèles Markove Caché (Hidden Markov Model) (HMM).



Dans les tableaux I à III sont présentées les valeurs des paramètres géométriques obtenus au moyen de la méthode AM1 et DFT, pour l'étape initiale, de transition et finale, où les longueurs de liaisons sont exprimées en (Å), les angles en degrés, pour la molécule étudiée du dérivé glycine R = H cas du cycle à cinq chaîons C_5 .

Tableau I : Longueurs de liaison (Å) de la molécule étudiée, cas du cycle C₅

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1--2)	1.4283	1.4709	1.4286	1.4699	1.4285	1.4709
(2—3)	1.3777	1.3601	1.3776	1.3633	1.3756	1.3603
(5—6)	1.4340	1.4528	1.4359	1.4679	1.4325	1.4527
(6—7)	1.3938	1.3629	1.3939	1.3743	1.3922	1.3648
(3—4)	1.2479	1.2472	1.2479	1.2452	1.2486	1.2472
(7—8)	1.2464	1.2441	1.2462	1.2426	1.2465	1.2436
(3—5)	1.5385	1.5346	1.5370	1.5342	1.5403	1.5349
(7—9)	1.5078	1.5281	1.5074	1.5266	1.5078	1.5289
(1—10)	1.1239	1.0951	1.1241	1.0953	1.1234	1.0952
(1—11)	1.1233	1.0951	1.1233	1.0954	1.12399	1.0951
(1—12)	1.1231	1.0913	1.1231	1.0919	1.1231	1.0913
(5—14)	1.1295	1.0988	1.1292	1.0953	1.1278	1.0985
(5—15)	1.1292	1.0984	1.1303	1.0910	1.1292	1.0985
(9—17)	1.1172	1.0947	1.1172	1.0958	1.1172	1.0958
(9—18)	1.1168	1.0922	1.1167	1.0999	1.1167	1.0901
(9—19)	1.1167	1.0946	1.1168	1.0958	1.1168	1.0958
(2—13)	0.9912	1.0144	0.9912	1.0135	0.9912	1.0144
(6—16)	0.9975	1.0187	0.9978	1.0155	0.9969	1.0191

Nous remarquons une légère variation des longueurs de liaisons. La liaison 6—16 est de 1.0187 à 1.0191Å après la formation de la liaison hydrogène en DFT.

Tableau II : Angles de valence, en (°), de la molécule étudiée pour le cycle C₅.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	122.7579	121.0033	122.7259	120.68182	122.8492	120.9923
2-3-4	121.7086	123.6880	121.6789	123.8634	121.9051	123.6678
4-3-5	121.9801	121.5410	121.8103	120.9777	120.8446	121.5755
5-6-7	120.7491	120.4279	120.2325	120.5468	121.1767	120.5763
6-7-8	121.0511	121.6635	120.9561	122.3862	121.0636	121.5934
8-7-9	121.7866	123.8212	121.8592	123.9571	121.7916	124.3647
1-2-13	117.5023	119.1282	117.4957	119.3577	117.5120	119.1403
5-6-16	115.1693	114.1608	115.4083	116.2588	115.2488	114.2017
3-5-6	113.7219	106.8504	113.3865	107.8622	113.1317	106.8910
2-1-10	110.6173	111.1063	110.6718	111.0833	109.5707	111.1251
2-1-11	109.4920	111.1284	109.4394	111.3045	110.5398	111.1245
2-1-12	110.1329	106.0678	110.1193	105.8001	110.1380	106.0650
3-5-14	107.5525	110.1695	109.2927	108.8261	111.2253	110.0853
3-5-15	109.2647	110.1881	108.0526	113.5973	106.1311	110.0812
1-2-13	108.7738	108.8825	108.7791	110.6719	108.7667	110.5154
7-9-18	110.3828	112.8124	110.5856	108.4801	110.3695	108.4919
7-9-19	110.5051	108.8832	110.2797	110.3011	110.5271	110.5042

L'angle 3-5-6 a augmenté lors du passage de l'état initial à l'état final en passant de 113.72° à 115.00° à cause de la flexibilité du dérivé glycine et absence de gêne stérique. L'angle 3-5-15 est passé de la valeur 109.30° à 106.82° lors de cyclisation : quand le repliement se fait, l'atome H₁₃ s'approche de l'atome d'oxygène O₈ l'angle H₁₃-N₂-C₃ diminue ce qui influe sur l'angle 3-5-15

Tableau III: Angles dièdres en (°) de la molécule étudiée cas du cycle C₅.

Angles dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
2-3-4-5)	177.2092	80.0387	178.0734	183.1550	182.7124	180.0076 -
(2-3-5-6)	180.0000	180.0000	160.0000	-120.0000	150.0000	180.0000
(3-5-6-7)	116.3677	179.8143	127.0551	477.2094	252.8211	539.9598
(6-8-7-9)	183.7349	180.0334	183.6005	180.9055	176.6017	180.0098
(3-2-1-10)	250.2357	240.9135	252.2434	240.7853	229.6042	241.0069
(1-2-3-4)	-4.99434	0.06561	-5.8243	1.0287	2.9563	-0.0141
(5-6-7-8)	13.6641	0.04751	13.7377	5.0776	-12.5182	0.0137
(10-1-2-3)	60.0527	60.9356	61.9966	58.6380	58.1435	60.992
(8-7-9-17)	357.4179	418.7737	360.1613	596.6523	360.4615	599.7882
(14-5-6-6)	85.8425	120.3033	98.9514	428.3618	169.3514	480.2234
(8-7-9-18)	476.9631	540.3620	479.8540	716.9069	480.0716	719.8761
(8-7-9-19)	237.7254	301.9770	240.6053	476.7407	240.8241	479.9482
(3-2-1--11)	130.5368	118.9332	132.5445	118.7208	109.9202	119.0102
(13-3-5-14)	63.9378	59.0404	42.6846	-239.9379	23.2727	-301.0162
(3-2-1-12)	10.567787	-0.0825	12.5865	-0.3634	-10.3628	0.0094
(13-3-5-15)	-53.6809	-59.0542	-74.7598	-363.1279	-94.7875	-418.9994

Nous remarquons que l'angle dièdre est passé de 180.00° dans l'état étendu à -150.00° en AM1 et à -180.00° en DFT à l'état replié.

Dans les tableaux IV à VI sont présentés les valeurs des paramètres géométriques obtenus au moyen des méthodes AM1 et DFT /B3LYP/3-21G, pour l'étape initiale, de transition et finale de la molécule du dérivé glycine R=H cas du cycle à sept chaînons C₇.

Tableau IV : Longueurs de liaisons (Å) pour la molécule étudiée cas du cycle C₇.

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1--2)	1.4283	1.4701	1.4356	1.4704	1.4284	1.4668
(2—3)	1.3777	1.3601	1.3875	1.34590	1.3736	1.3623
(5—6)	1.4340	1.4529	1.4328	1.4887	1.4299	1.4772
(6—7)	1.3938	1.3629	1.3826	1.3618	1.3843	1.3633
(3—4)	1.2479	1.2472	1.2449	1.2475	1.2473	1.24344
(7—8)	1.2464	1.2441	1.2463	1.2511	1.2489	1.2526
(3—5)	1.5385	1.5346	1.5356	1.5569	1.5408	1.5474
(7—9)	1.5078	1.5281	1.5114	1.5316	1.5075	1.5244
(1—10)	1.1239	1.0951	1.1238	1.0961	1.1241	1.0965
(1—11)	1.1233	1.0951	1.1221	1.0953	1.1232	1.0956
(1—12)	1.1231	1.0913	1.1223	1.0918	1.1229	1.0923
(5—14)	1.1295	1.0988	1.1319	1.0979	1.1287	1.0894
(5—15)	1.1292	1.0984	1.1307	1.0952	1.1274	1.0939
(9—17)	1.1172	1.0947	1.1175	1.0956	1.1175	1.0959
(9—18)	1.1168	1.0922	1.1164	1.0957	1.1166	1.0898
(9—19)	1.1167	1.0946	1.1166	1.0895	1.1168	1.0956
(2—13)	0.9912	1.0144	0.9981	1.0335	0.9966	1.0251
(6—16)	0.9975	1.0188	0.9947	1.0176	0.9920	1.0140

Nous remarquons que la liaison 6—16 a subi une très faible augmentation en passant de 1.01 (Å) à 1.02 (Å)

Nous remarquons également que lors de la formation de la liaison hydrogène, toutes les liaisons ont subi des variations en augmentant ou en diminuant; cette variation est bien accentuée sur les liaisons avoisinantes des sites de la liaison hydrogène.

Dans la forme optimisée l'atome H₁₃ est orienté vers l'atome O₈ et les liaisons 2—3 et 7—8 sont allongées.

Tableau V : Angles de valence (°) cas du cycleC7

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	122.7579	121.0033	119.5947	119.5339	122.8851	120.6140
2-3-4	121.7086	123.6880	122.9862	125.6712	123.0646	125.1343
4-3-5	121.9801	121.5410	118.8297	114.8298	120.1253	122.6347
5-6-7	120.7491	120.4279	127.4070	132.9682	121.6749	120.8906
6-7-8	121.0511	121.6635	122.2332	126.0893	120.5688	121.9800
8-7-9	121.7867	123.8212	121.0511	120.7807	121.8409	123.0518
1-2-13	117.5023	119.1282	114.6518	120.7496	117.9548	121.3531
5-6-16	115.1693	114.1601	113.9413	111.9001	117.3749	118.5669
3-5-6	113.7212	106.8504	117.8874	126.0664	113.5775	112.9785
2-1-10	110.6173	111.1063	111.9471	110.9684	110.5692	111.3876
2-1-11	109.4920	111.1284	108.2856	110.6288	109.5512	111.0636
2-1-12	110.1329	106.0678	109.6573	106.9814	110.2546	106.4694
3-5-14	107.5525	110.1695	105.8118	104.1865	106.8315	107.5770
3-5-15	109.2647	110.1881	107.7766	103.5069	109.4648	109.3728
1-2-13	108.7738	108.8825	108.5664	110.8092	108.7438	110.5855
7-9-18	110.3828	112.8124	110.8214	110.5310	110.4857	108.3323
7-9-19	110.5051	108.8831	110.3220	108.0334	110.4842	110.5986

La flexibilité de la molécule rend facile le changement des angles de liaisons pendant le repliement.

Les angles de valence suivants : 2-3-4, 4-3-5, 5-6-7, 12-1-2, 5-6-16, 3-5-6, 2-1-11, 2-1-12, 3-5-14, 3-5-15, 1-2-13, ont augmenté de valeur, ceci est dû à la non existence d'empêchement stérique.

L'angle 3-5-14 est passé de 110.1695° à 107.5770°, il en est de même pour l'angle 3-5-15 qui passe de 110.1881° à 109.3728° à cause du repliement.

L'angle 3-5-6 est passé de 106.8504° à 112.9785° à cause d'absence d'empêchement stérique en DFT, il subit un changement insensible en AM1.

Les autres angles sont insensibles à la cyclisation.

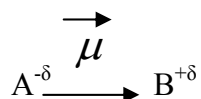
Tableau VI : Angles dièdres de la molécule étudiée cas du cycle à C7.

Angles Dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(2-3-4-5)	177.2092	180.0387	170.5968	177.32974	177.96729	179.0539
(2-3-5-6)	180.0000	180.0000	-70.0000	0.000000	-80.00000	70.0000
(3-5-6-7)	116.3677	179.81429	350.8716	338.08167	439.50679	440.9889
(6-8-7-9)	183.7349	180.03363	182.2631	180.49794	181.77078	180.4698
(3-2-1-10)	250.2357	240.91352	277.3267	245.43470	250.16101	243.7840
(1-2-3-4)	-4.9944	0.06561	-13.8589	-1.61949	-2.78181	-2.3126
(5-6-7-8)	13.6641	0.04751	12.5894	7.65588	3.84055	-3.5106
(10-1-13)	60.0523	60.93575	59.9839	51.67599	61.77194	56.7179
(8-7-9-17)	357.4178	418.77364	361.0314	483.12998	359.94264	597.6739
(14-5-16)	85.8425	120.30328	307.1903	287.72707	394.84370	382.3308
(8-7-9-18)	476.9631	540.36203	480.6883	603.66045	479.50281	717.5284
(8-7-9-19)	237.7254	301.97703	241.7455	363.28541	240.33270	477.4949
(3-2-1-11)	130.5368	118.93316	157.1643	124.40216	130.63437	122.2224
(13-3-5-4)	63.9377	59.04045	-78.1418	-119.82429	196.61361	187.7389
(3-2-1-12)	10.5677	-0.08251	37.8454	4.76225	10.54297	3.04606
(13-3-5-5)	-53.6809	-59.0542	-293.2920	-230.7764	-314.5040	-307.7785

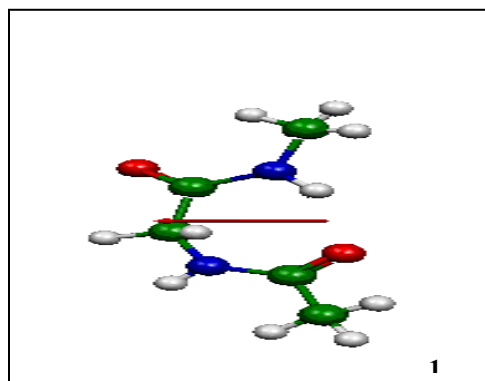
L'angle dièdre (2-3-5-6) représente la coordonnée de réaction que nous avons choisie pour étudier l'espace conformationnel de la molécule en question.

La molécule peut se plier de part et d'autre de la forme linéaire en arrivant à $+70.00000^\circ$ (1) et à -70.00000° (2) en DFT : elle est à l'état le plus stable avec une énergie minimum de -455.03 ua. Le dérivé de la glycine est plus souple au repliement car le radical R étant l'atome H, l'encombrement stérique est moindre.

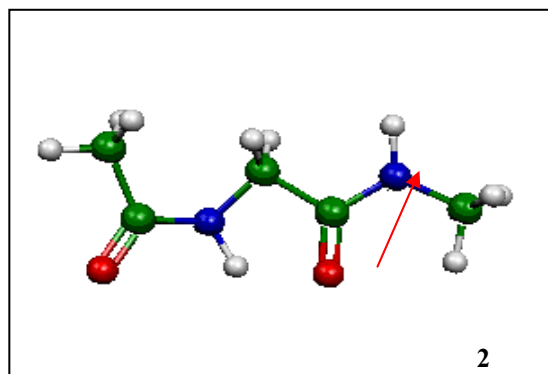
Les peptides renferment les éléments électronégatifs tel que l'oxygène et l'azote dans les liaisons CO et NH : elles sont polaires. L'état de polarisation d'une liaison est caractérisé par un moment dipolaire μ exprimé en (Debyes),



L'image suivante montre la molécule étudiée dans son état optimisée cas du cycle à sept et cinq chaînons 1 et 2 respectivement avec l'orientation du moment dipolaire total μ .

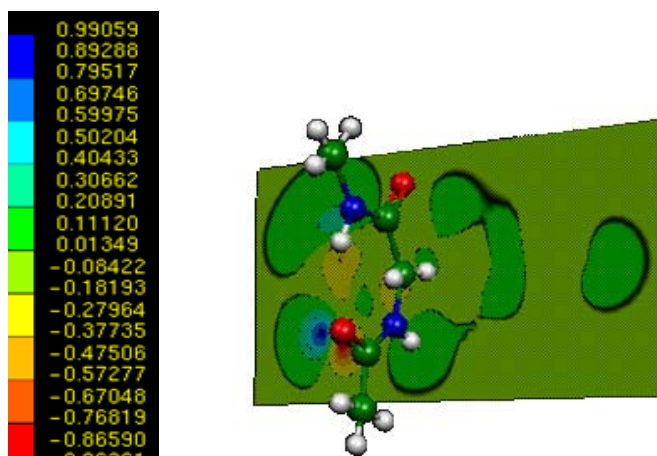


$$\mu = 3.3048 \text{ Debye}$$



$$\mu = 3.2373 \text{ Debye}$$

L'image suivante montre la carte de la distribution de charge du dérivé de la glycine R=H cycle à sept chaînons avec la légende, cette distribution est importante dans la région fonctionnelle, (site actif).



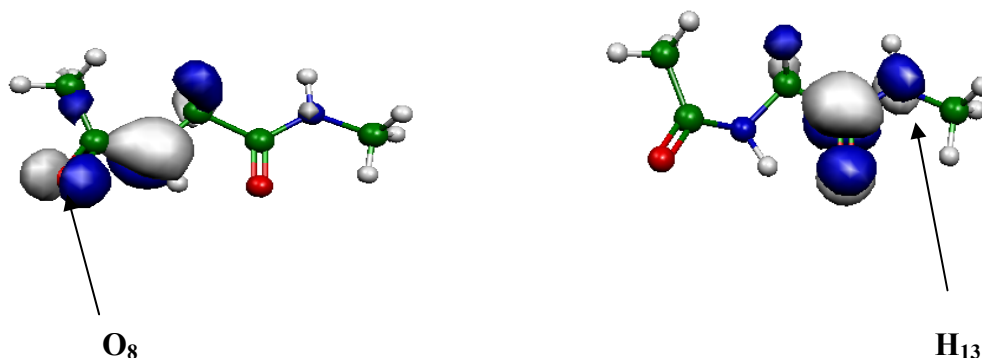
D'après la légende les traits rouges indiquent les régions de forte densité électronique, les traits en bleu indiquent les régions pauvres en électrons.

Les traits verts, de faibles densités électroniques, se trouvent autour de l'atome d'hydrogène H₁₃ engagé dans la liaison Hydrogène.

Pour le H₁₃ cette densité varie entre 0.20 à 0.30 pour O₈ cette densité varie entre -0.37 à -0.44.

Les figures suivantes montrent les orbitales frontières la HOMO et la LUMO de la molécule étudiée : et les atomes qui participent à l'OM frontière la HOMO, la plus haute OM occupée, centrée sur l'atome d'oxygène O₈ de plus grand coefficient, celui de l'OA Pz, donneur d'électrons vaut 0.11933.

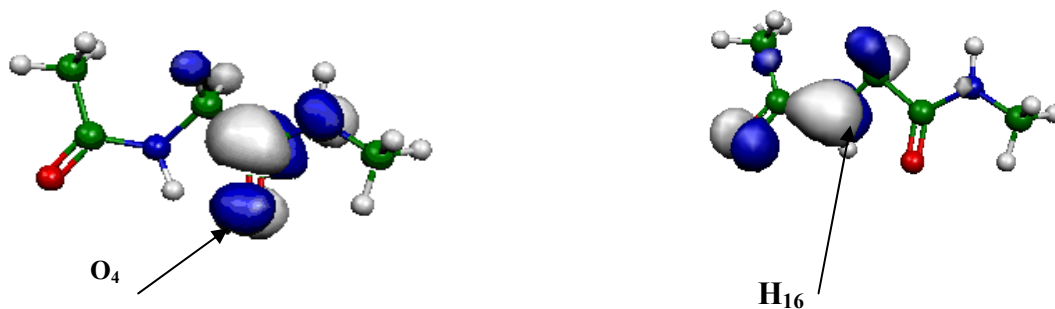
Cette orbitale décrit qualitativement le doublet non liant de l'oxygène O_8 qui contribue à la formation de la liaison hydrogène. $O_8 \dots H_{13}$.



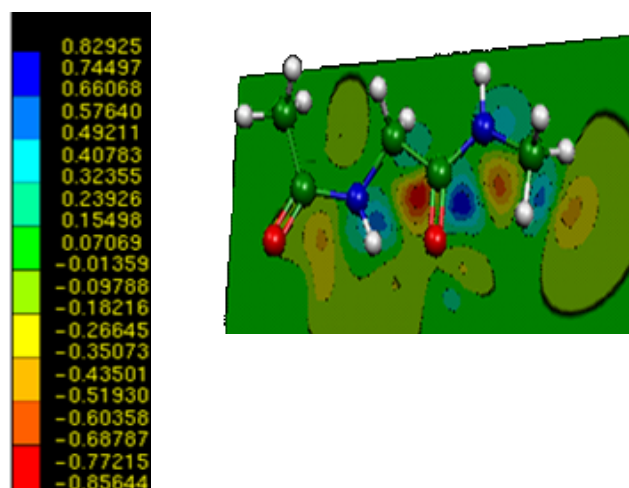
Sur cette figure, les atomes qui constituent l'OM frontière la LUMO centrée sur le H_{16} accepteur d'électrons, qui a le coefficient de plus grande valeur, c'est celui de l'OA $1s$ de l'atome H_{16} , qui vaut 0.17550.

Le recouvrement $\langle Pz/1s \rangle = 0.012510$

Les figures suivantes montrent les OM frontières la HOMO centrée sur l'atome d'oxygène O_4 et la LUMO centrée sur l'atome d'hydrogène H_{16} du cycle à 5 chaînons.



La figure suivante illustre la carte de la densité électronique du dérivé de la glycine $R=H$ cas du cycle à cinq chaînons.



Les sites rouges indiquent les régions de forte densité électronique, les bleus indiquent les régions pauvres en électrons, ceux-ci se trouvent au voisinage de l'atome d'hydrogène engagé dans la liaison Hydrogène. La densité électronique autour de H₁₃ est de 0.236926, pour O₄ elle est de -0.435010.

Dans le tableau A1 suivant, sont groupées les charges naturelles (NBO) et des charges de Mulliken (M) pour le dérivé de la glycine R=H à l'état initial, de transition et final Tableau A1 :

tomes	N°	Etat initial		Eta de transition		Etat final	
		Mulliken(M)	NBO	Mulliken(M)	NBO	Mulliken(M)	NBO
C	1	0.30756	-0.38052	-0.322840	-0.38588	-0.315581	-0.38070
N	2	-0.04305	-0.60243	-0.039229	-0.61264	-0.056871	-0.61502
C	3	0.36232	0.64515	0.178038	0.63912	0.247209	0.62922
O	4	-0.46340	-0.64513	-0.398360	-0.60023	-0.432585	-0.63742
C	5	-0.38108	-0.26264	0.256078	-0.28542	-0.357622	-0.26426
N	6	-0.02804	-0.61516	-0.190823	-0.47563	-0.033459	-0.59440
C	7	-0.06842	0.55536	-0.080912	0.46587	0.210443	0.65423
O	8	-0.44042	-0.64846	-0.382312	-0.59532	-0.436389	-0.66817
C	9	-0.32103	0.19288	-0.351755	-0.62597	-0.386178	-0.65513
H	10	0.11965	0.19288	0.126502	0.18843	0.119691	0.19187
H	11	0.12144	0.19318	0.113268	0.19579	0.117459	0.19001
H	12	0.15688	0.23437	0.160013	0.23569	0.153036	0.22776
H	13	0.195999	0.38569	0.188143	0.37967	0.256338	0.41846
H	14	0.169609	0.22040	0.184927	0.23583	0.173846	0.22103
H	15	0.164671	0.21847	0.151445	0.22148	0.150608	0.22239
H	16	0.217108	0.41224	0.517182	0.33147	0.224622	0.39319
H	17	-0.142986	0.17685	0.122126	0.22252	0.133989	0.23182
H	18	0.159796	0.19017	0.140442	0.24128	0.093869	0.20108
H	19	0.528502	0.14438	0.140222	0.22393	0.137576	0.23404

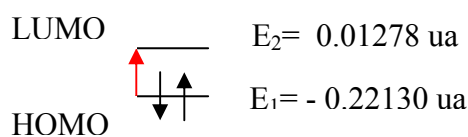
Pour le cycle à sept chaîons, nous remarquons que la charge négative d'oxygène O_8 a diminué en passant de -0.44042 à l'état initial à -0.43639 à l'état final cela est dû à la formation de la liaison hydrogène $O_8 \dots H_{13}$. L'atome d'oxygène O_8 a mis en commun une partie de sa charge négative avec l'atome d'hydrogène H_{13} dont la charge positive a augmenté à son tour, suivant le même chemin.

Pour le cycle à cinq chaîons, dans la liaison hydrogène $O_4 \dots H_{16}$ formée la charge d'atome d'oxygène O_4 a diminué de -0.46340 à -0.43259, la charge d'atome d'hydrogène H_{16} a augmenté de 0.21711 à 0.22462.

La charge positive des atomes H_{13} dans le cycle à sept chaîons et H_{16} dans le cycle à cinq chaîons est plus importante à l'état final optimisé qu'à l'état initial.

La formation de la liaison hydrogène est toujours accompagnée d'un appauvrissement en électrons au voisinage de l'hydrogène engagé dans la liaison hydrogène.

Le schéma suivant montre le diagramme énergétique des orbitales frontières avec leurs énergies E_1 et E_2 pour les deux cycles à sept et à cinq chaîons :



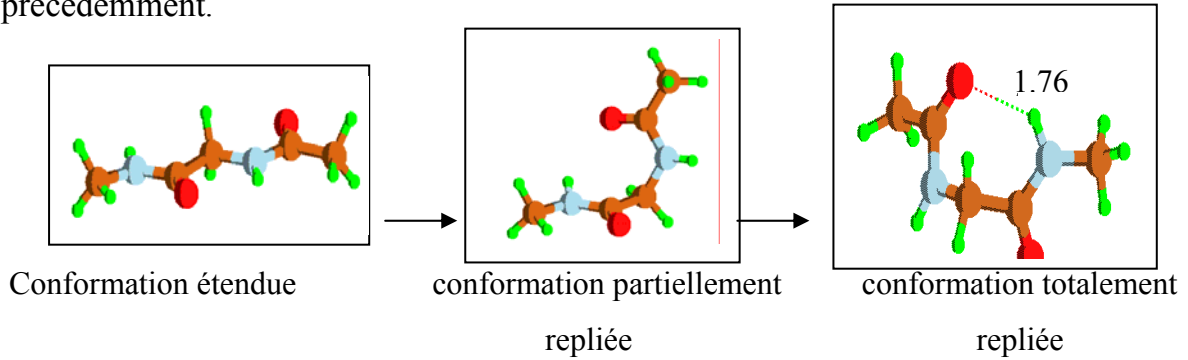
Le transfert de charge ΔQ se fait de la HOMO vers la LUMO En particulier du doublet non liant p_z d'oxygène O_8 vers l'orbital antiliante N_2-H_{13} pour le cycle à sept chaîons $\sigma_{nl}(2) O_8 \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ avec une énergie de stabilisation E^2 de 4.99 kcal/mol. E^2 représente l'énergie de perturbation du deuxième ordre, associée à la délocalisation des électrons de l'agent donneur des électrons vers l'agent accepteur de ces électrons. Plus cette énergie est grande plus l'interaction entre le couple donneur-accepteur (HOMO-LUMO) est grande.

Le potentiel d'ionisation PI correspond à l'énergie la plus faible nécessaire pour arracher un électron à un atome ou à une molécule selon le théorème de Koopman [75], il est égal à l'énergie de la l'OM frontière HOMO changée de signe ici il vaut 0.2213ua, ΔQ indique la différence entre la charge de l'état initial et l'état

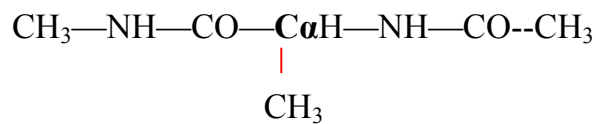
final optimisé, d'atome d'oxygène O₈ engagé dans la liaison hydrogène O₈...H₁₃, elle vaut - 0.00403.

Plus PI est relativement grand plus la charge transférée Δq est petite.

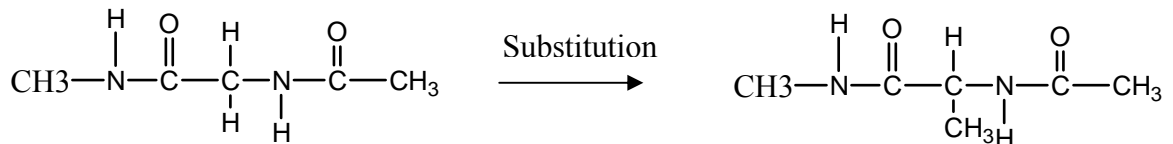
Les figures ci-dessous montrent le chemin du repliement suivi par la molécule étudiée précédemment.



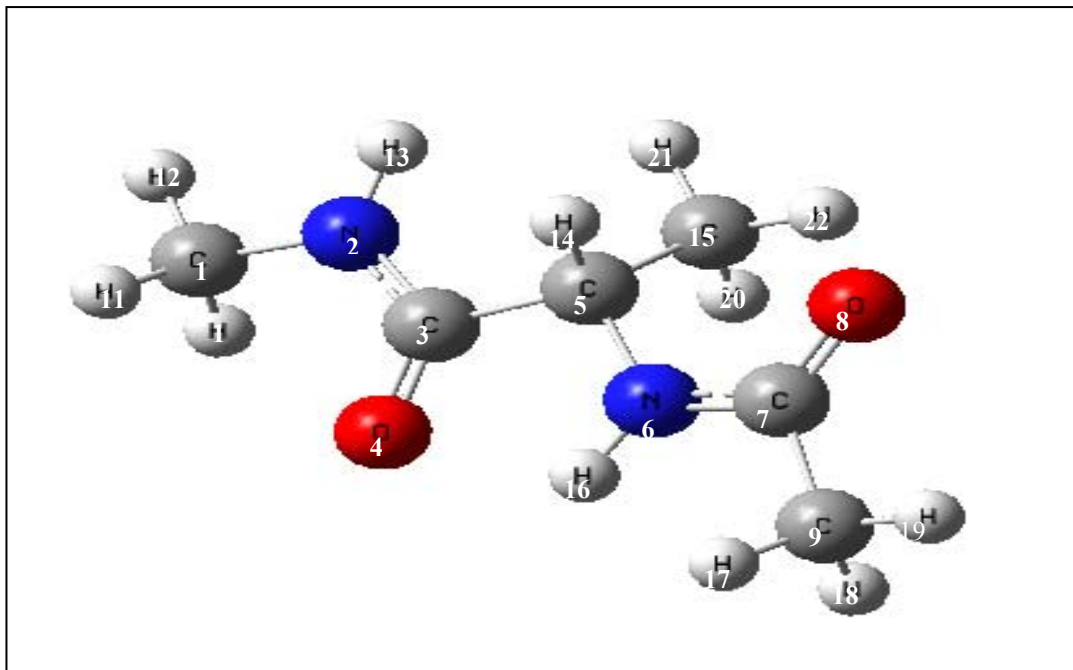
-Molécule (2a): R=H, R'=CH₃ :



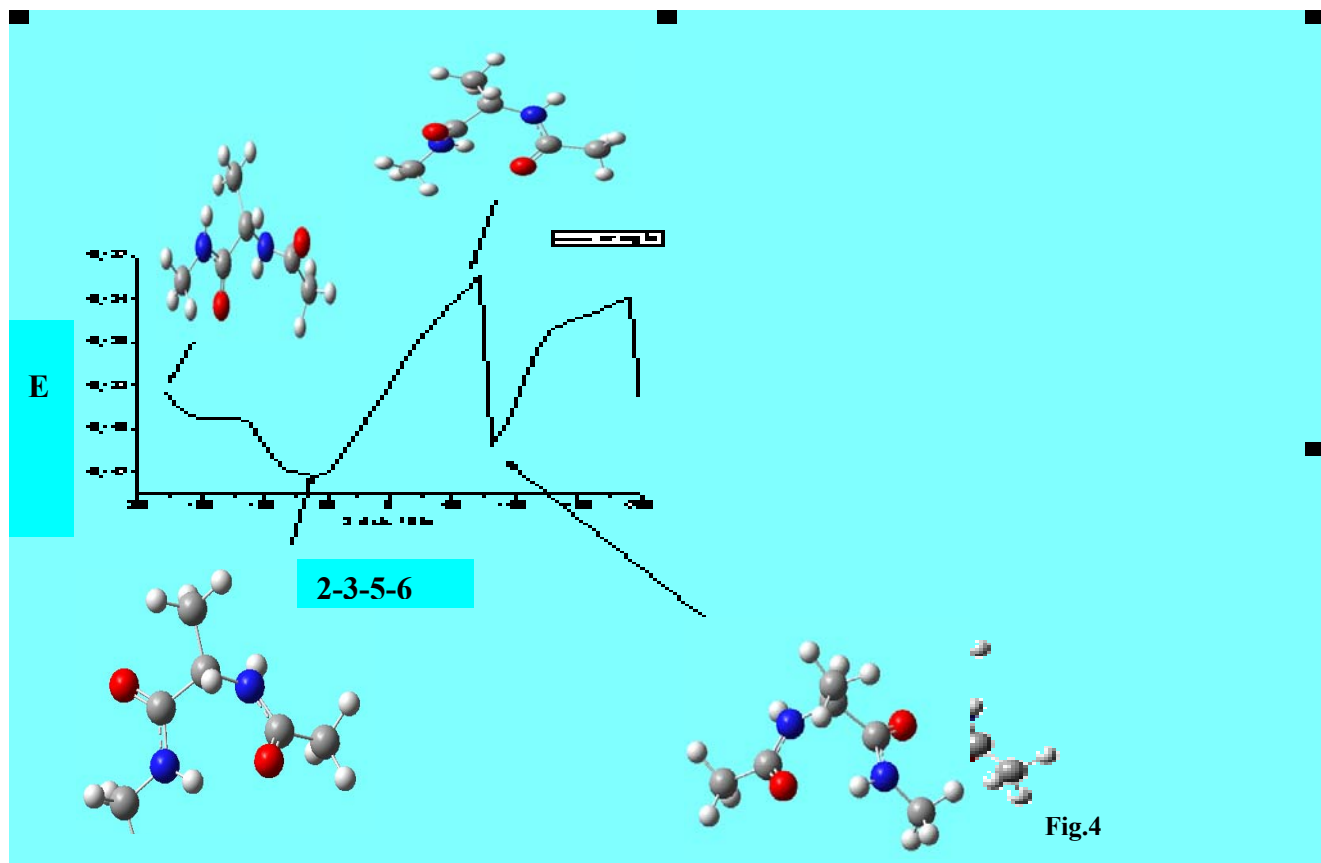
La molécule est obtenue en substituant un atome d'hydrogène H du carbone C en position α par un CH₃, (C-méthylation) en gardant la même géométrie de la molécule initiale avec R = H pour étudier l'effet de la substitution.



Représentation spatiale de la molécule :



En partant de la forme étendue, et pour balayer tout l'espace conformationnel de la molécule étudiée on fait varier l'angle dièdre 2-3-5-6 de 180° à -180.0° avec un pas de 10° , on obtient les PES suivantes au moyen des méthodes AM1 et DFT présentées dans les figures 4 et 5 respectivement :



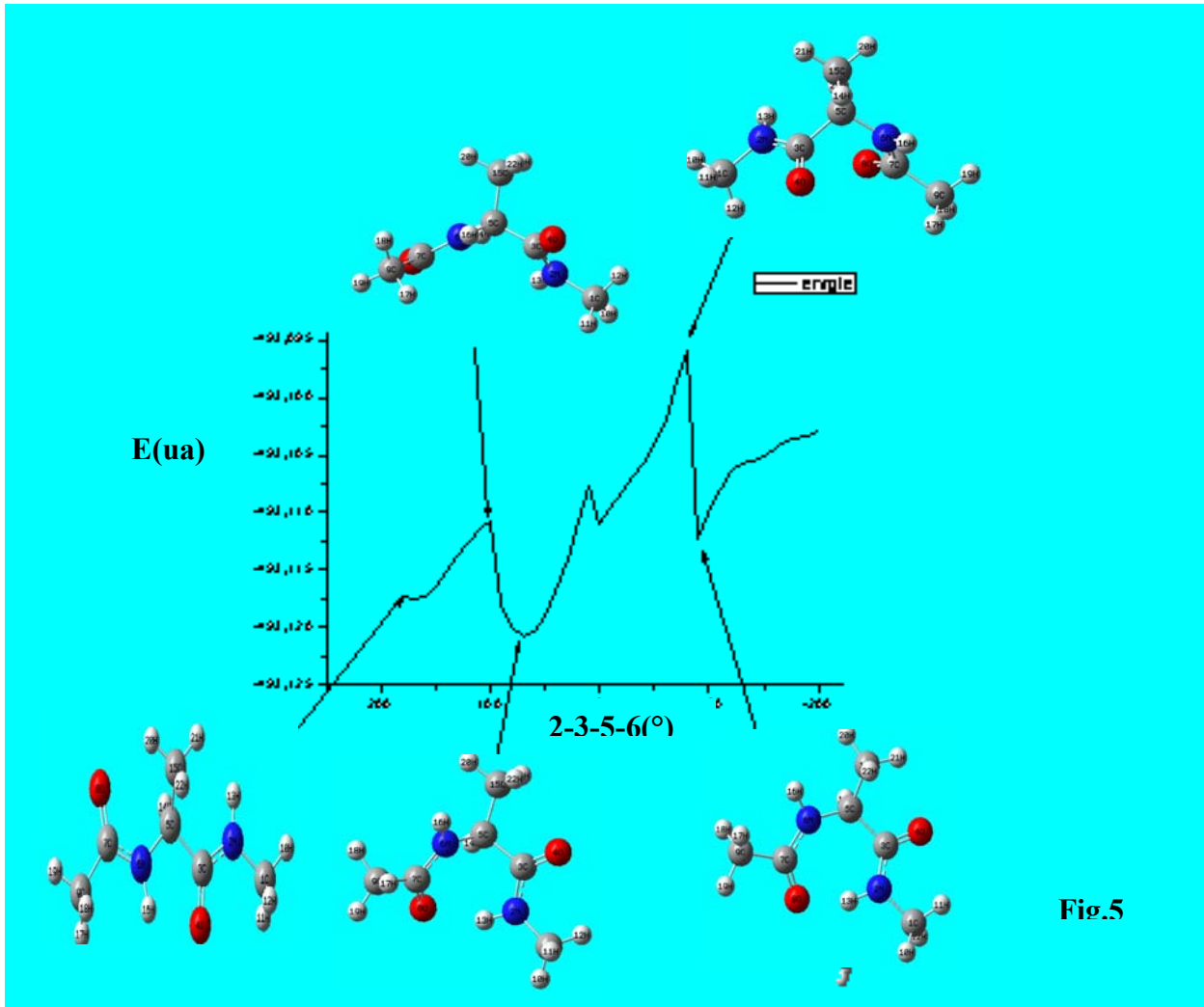


Fig.5

Les conformations privilégiées y sont présentées.

Analyse des résultats :

Le remplacement de l'atome H par le groupement CH₃, dans le dérivé de la glycine R=H, ne conduit qu'à des cycles à sept chaîons formés par les chaîons : H₁₃N₂ N₂C₃ C₃C₅ C₅N₆ N₆C₇ C₇O₈ O₈H₁₃. Le groupement méthyle CH₃ volumineux empêche, en effet, l'atome H₁₆ lié à N₆ de s'approcher de l'atome O₄ lié à C₃ (empêchement stérique) pour former d'autres cycles, (voir figure B).

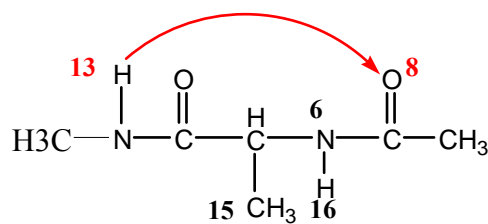


Fig.B

La liaison hydrogène intramoléculaire dans les cycles à sept chaînons formés est H₁₃... O₈, sa longueur vaut 1.876Å, son énergie vaut -0.0024 ua (DFT).

Parmi les trois cycles formés, il y a un qui est plus stable que les autres, il s'agit du conformère présenté sur le minimum global, son énergie vaut :

-493.12073 ua en DFT, et l'énergie de formation vaut -0.142181 ua en AM1, les autres conformations ont des énergies -493.113ua et -493.110 ua, en DFT, leur énergie de formation valent -0.14080 ua et -0.139338 ua en AM1.

Le résultat de calcul de constante de couplage (hertz) entre les atomes O₈ et H₁₆ formant la liaison hydrogène O₈...H₁₆ a donné les valeurs suivantes :

* 0.60284 10⁻¹ hertz, avant la formation de la liaison hydrogène.

* 0.668156 10⁻¹ hertz après la formation de cette liaison.

La barrière d'énergie est de 0.005 ua en DFT, comparée à celle de la molécule précédente où R= H nous remarquons que la substitution d'un H par CH₃ a diminué la barrière d'énergie.

Le coefficient de plus grande valeur de l'OA Pz de l'atome O₈ contribuant à la formation de l'orbitale frontière, HOMO, donneur d'électrons a pour valeur 0.11306, et celui de la LUMO de l'atome H₁₃ accepteur d'électrons est de l'OA 1s vaut 0.17798. Le recouvrement entre les OA de O₈ et H₁₃ <p_zO/1sH> vaut 0.12754.

Le recouvrement entre l'OA 2p_y de l'atome O₄ participant à la formation de la HOMO a un coefficient de plus grande valeur 0.04022 et l'OA 1s de l'atome H₁₆ participant à la LUMO a un coefficient de plus grande valeur 0.08798, vaut 0.00265, qui est relativement faible. On conclut que l'interaction du couple HOMO-LUMO se fait au niveau des atomes d'oxygène O₈ d'hydrogène H₁₃, ce qui confirme bien la formation du cycle à sept chaînons.

Dans les tableaux VII, VIII et IX sont regroupés les paramètres géométriques de la molécule (2a) calculés avec les méthodes AM1 et DFT, où les longueurs de liaisons sont exprimées en (Å) et les angles en degrés pour les trois états : initial, de transition et final.

Tableau VII : Longueurs de liaisons de la molécule (2a).

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1—2)	1.4300	1.47317	1.42990	1.47214	1.43620	1.46853
(2—3)	1.3785	1.35653	1.37560	1.35828	1.38845	1.35718
(5—6)	1.4449	1.46058	1.44110	1.47296	1.44253	1.48454
(6—7)	1.3917	1.36399	1.38070	1.37240	1.38032	1.36164
(3—4)	1.2477	1.24858	1.24653	1.24649	1.24393	1.24456
(7—8)	1.2466	1.24624	1.24968	1.24302	1.24665	1.25398
(3—5)	1.5503	1.53889	1.55233	1.53438	1.54524	1.55318
(7—9)	1.5082	1.52885	1.50813	1.52839	1.51146	1.52525
(1—10)	1.1191	1.09150	1.11835	1.09234	1.11902	1.09311
(1—11)	1.1199	1.09510	1.12015	1.09580	1.11956	1.09514
(1—12)	1.1195	1.09362	1.12024	1.09367	1.11978	1.09371
(5—14)	1.1343	1.09845	1.13506	1.09156	1.13811	1.09421
(5—15)	1.5319	1.54660	1.52638	1.53866	1.53043	1.52928
(9—17)	1.1168	1.09581	1.11665	1.09616	1.11625	1.09598
(9—18)	1.1166	1.09576	1.11667	1.09537	1.11661	1.09556
(9—19)	1.1179	1.09012	1.11742	1.09004	1.11745	1.08982
(2—13)	0.9919	1.01268	0.99606	1.01340	0.99730	1.02610
(6—16)	0.9964	1.02072	0.99141	1.01642	0.99328	1.01535

En passant de l'état initial à l'état final, nous remarquons que la liaison 5—6 a augmenté et cela pour que l'interaction entre l'atome H₁₆ et les atomes d'hydrogène du groupement CH₃ soit minimale, il en est de même pour les liaisons 5—14 et 5—15.

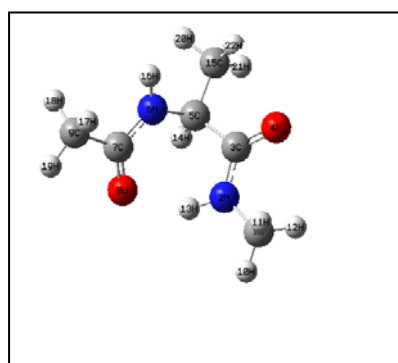
La liaison 3—5 a augmenté pour permettre au repliement, qui se fait à la suite de l'attraction entre les atomes H₁₃ et O₈ dans la LH O₈....H₁₃ de s'établir.

Tableau VIII : Angles de valence pour la molécule (2a).

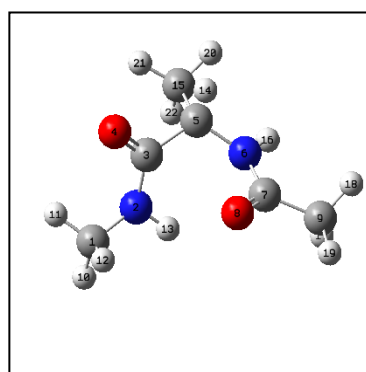
Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	121.4309	122.4089	121.3109	119.8264	121.3205	119.8364
2-3-4	121.0398	123.5779	121.9115	123.0301	122.0080	124.2814
4-3-5	121.9955	121.0441	120.4188	120.7019	121.1518	122.6130
5-6-7	120.8201	122.0277	121.8179	121.2460	122.5999	121.67005
6-7-8	121.2355	121.5185	121.0263	122.3976	120.8587	122.0793
8-7-9	121.7189	121.6360	121.7824	123.9204	121.6688	122.9085
1-2-13	117.8638	118.0327	117.8555	119.6212	118.0912	121.5502
5-6-16	115.1157	115.1640	116.3332	115.7783	117.3504	117.6261
3-5-6	111.6376	113.7905	110.3048	105.9770	112.5484	110.1600
2-1-10	109.9234	108.8312	110.0086	109.4059	109.8238	109.6912
2-1-11	110.4626	111.2688	110.0459	111.0384	109.2244	110.8990
2-1-12	110.2293	107.9496	110.1036	108.9084	111.1988	109.4682
3-5-14	107.8214	109.8786	110.5889	113.3212	106.6610	108.6165
3-5-14	108.6001	111.1502	106.9075	109.2309	108.5651	109.9785
1-2-13	110.2807	109.2688	110.4449	110.4188	110.4853	110.5410
7-9-18	110.5905	113.3789	110.5307	110.5010	110.5287	110.6069
7-9-19	108.7522	109.9429	108.6934	108.4827	108.6732	108.3160

Nous remarquons que l'angle 5-6-16 a augmenté de 115.1157° à 117.3504° , en AM1, lors de la cyclisation les autres angles ne sont pas sensibles à la cyclisation. L'angle 3-5-6 a subi une légère augmentation de 111.6376° à 112.5484° lors du repliement, de la même manière l'angle 5-6-7 passe de 120.8201° à 122.5999° pour les mêmes raisons en AM1.

Nous remarquons que l'angle 3-5-6 a diminué en passant de 113.7905° à 110.1600° en DFT à cause de l'orientation des atomes dans l'espace qui diffère entre les méthode DFT et méthode AM1, comme est montré dans les figures suivantes :



DFT



AM1

L'angle 1-2-3 est passé de 122.4089° à 119.8364° après le repliement.

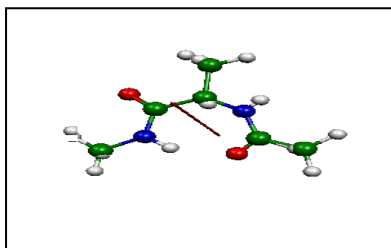
L'angle 5-6-16 est passé de 115.1640° à 117.626° en DFT à la suite d'un réarrangement des atomes dans l'espace, lors du repliement.

Tableau IX : Angles dièdres (degré) pour la molécule (2a)

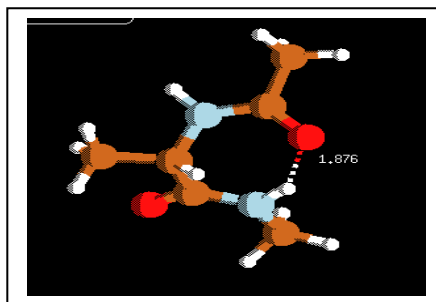
Angles	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(2-4-3-5)	182.8289	181.1693	182.8289	120.0000	179.1285	
(2-3-5-6)	180.0000	180.0000	180.0000	234.3700	60.0000	70.0000
(3-5-6-7)	247.3315	188.7424	247.3315	179.8791	276.1821	60.7941
(6-8-7-9)	176.6762	185.0274	176.6762	190.6832	179.1511	179.7136
(3-2-1-10)	191.7257	183.9518	191.7258	1.2994	170.8129	190.2095
(1-2-3-4)	7.9626	0.1676	7.9626	-2.0635	-6.4619	2.6064
(5-6-7-8)	-14.0081	-3.0592	-14.0081	16.7395	-0.4493	4.6605
(10-1-2-3)	27.4405	5.4087	27.4405	477.8848	-24.2460	19.6421
(8-7-9-17)	479.5243	-8.2565	479.5242	167.4291	479.3632	481.8275
(14-5-6-6)	156.4914	121.3111	156.4914	597.7903	206.0901	215.6696
(8-7-9-18)	600.2862	111.2595	600.2862	358.0053	600.2519	601.9828
(8-7-9-19)	359.9756	64.0243	359.9756	69.9049	359.8016	361.9790
(3-2-1-11)	71.9006	60.6852	71.9006	3.07512	50.8391	69.7114
(13-3-5-4)	56.9166	-56.3281	56.9166	-49.2784	-53.7547	-48.8051
(3-2-1-12)	-48.0304	-60.1783	-48.0304	122.619	68.1712	-48.7589
(13-3-5-5)	-60.6793		-60.6793		170.6130	-171.6301

La molécule est passée de la forme linéaire où l'angle (2-3-5-6) vaut 180.0° à la forme angulaire où il vaut 60.0° en AM1 et 70.00° en DFT.

La figure suivante montre la molécule étudiée à l'état repliée avec le moment dipolaire total μ calculé en DFT.

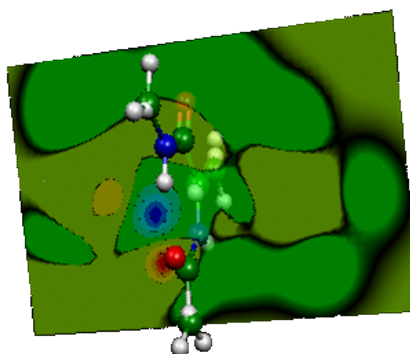
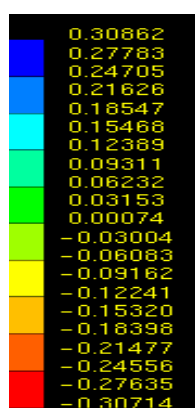


$$\mu = 3.2660 \text{ Dbye}$$



La molécule optimisée

La figure suivante montre la carte de la densité électronique avec sa légende sur la colonne gauche.



Comme c'est montré sur la légende, les surfaces rouges indiquent les zones de forte densité électronique autour de l'oxygène engagé dans la liaison hydrogène O_8 , les surfaces bleues indiquent les zones de faibles densité électronique qui se trouvent autour d'atome d'hydrogène H_{13} .

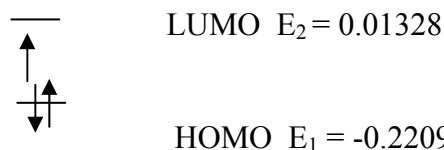
Dans le tableau A2 suivant sont groupées les charges de Mulliken (M) et NBO pour le dérivé d'alanine $R=CH_3$ calculées aux états initial, de transition et final avec la méthode DFT.

Tableau A2 :

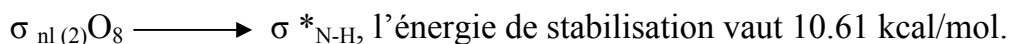
Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charges M	Charges NBO	Charges M	Charges NBO	Charges M	Charges NBO
C	1	-0.387612	-0.47955	-0.38200	-0.4819	-0.380313	-0.48032
N	2	0.698954	-0.65255	-0.68666	-0.6462	-0.719006	-0.66625
C	3	0.660105	0.62839	0.575279	0.5320	0.702260	0.61046
O	4	-0.51235	-0.55947	-0.55032	0.5985	-0.52201	-0.55911
C	5	-0.080200	-0.15084	-0.761764	-1.0329	-0.160286	-0.15206
N	6	-0.706170	-0.64394	-1.56837	-0.0005	-0.667396	-0.64062
C	7	0.634049	0.60583	-0.265437	-0.0924	0.648538	0.63834
O	8	-0.52099	-0.56458	-0.416975	-0.4638	-0.51683	-0.57361
C	9	-0.628987	-0.76850	-0.566950	-0.7452	-0.636029	-0.77442
H	10	0.206360	0.22809	0.187128	0.2250	0.194370	0.22983
H	11	0.204110	0.22588	0.203187	0.2242	0.20317	0.22364
H	12	0.242805	0.25766	0.225895	0.2430	0.219432	0.23897
H	13	0.322777	0.40947	0.313324	0.4061	0.33992	0.42161
H	14	0.237573	0.26284	0.196184	0.2219	0.23501	0.26642
C	15	-0.545833	-0.67948	2.921921	1.3419	-0.54915	-0.69454
H	16	0.323267	0.41318	-0.070273	-0.0191	0.323045	0.40877
H	17	0.230993	0.26116	0.227985	0.2453	0.216456	0.25112
H	18	0.187401	0.23228	0.196357	0.22929	0.219105	0.25245
H	19	0.22840	0.26035	0.249390	0.2778	0.236149	0.26556
H	20	0.228368	0.25813	0.069445	0.0921	0.183323	0.23161
H	21	0.198949	0.23919	0.042424	0.1242	0.214172	0.25362
H	22	0.175933	0.21646	-0.139753	-0.0826	0.216048	0.24852

Nous remarquons que la charge d'atome d'oxygène O₈ a diminué de -0.52099 - 0.51683, en revanche la charge d'atome d'hydrogène H₁₃ a augmenté de 0.32278 à 0.33992 et cela lors de la formation de la liaison hydrogène O₈...H₁₃.

Le schéma suivant montre le schéma du diagramme énergétique de la molécule étudiée :



Le transfert de charge se fait de l'atome d'oxygène O₈ appartenant à la HOMO vers l'atome d'hydrogène H₁₃ appartenant à la LUMO. La charge transférée vaut Δq vaut -0.00416 lors de la formation de la liaison hydrogène O₈....H₁₃.



L'énergie de transfert de charge $\Delta E = E_2 - E_1 = 0.23426$, PI vaut 0.22098 ua

Les tableaux 1 à 3 présentent les comparaisons entre les paramètres structuraux des molécules (1a) et (2a) à l'état final.

Tableau 1 : Comparaisons des longueurs de liaisons pour les molécules 1a et 2a:

Longueurs de liaisons	Dérivé de glycine R=H		Dérivé d'alanine R = CH ₃	
	DFT	AM1	DFT	AM1
(1—2)	1.45934	1.42844	1.46853	1.42990
(2—3)	1.36168	1.37361	1.35718	1.37560
(5—6)	1.46989	1.42994	1.48454	1.44110
(6—7)	1.36453	1.38427	1.36164	1.38070
(3—4)	1.25342	1.24735	1.24456	1.24653
(7—8)	1.26002	1.24894	1.25398	1.24968
(3—5)	1.53703	1.54084	1.55318	1.55233
(7—9)	1.51263	1.50751	1.52525	1.50813
(1-10)	1.09551	1.12415	1.09311	1.11835
(1-11)	1.09663	1.12325	1.09514	1.12015
(1-12)	1.09132	1.12289	1.09371	1.12024
(5-14)	1.09378	1.12869	1.09421	1.13506
(5-15)	1.09029	1.12742	1.52928	1.52638
(9-17)	1.09448	1.11746	1.09598	1.11665
(9-18)	1.09360	1.11665	1.09556	1.11667
(9-19)	1.0942 7	1.11681	1.08982	1.11742
(2—13)	1.01800	0.99657	1.02610	0.99606
(6—16)	1.00880	0.99000	1.01535	0.99141

Nous constatons que la liaison 5—6 intra cyclique est inférieure dans le dérivé glycine R = H à celle dans le dérivé d'alanine R = CH₃ à cause de l'interaction des atomes d'hydrogènes du groupement CH₃ lié à C₅ avec H₁₆ lié à l'atome N₆.

La liaison 5-15 change lors de la substitution d'un atome H par CH₃.

On remarque aussi que la liaison 2—13 entre N₂ et H₁₃, siège de la liaison hydrogène est passée de 1.0101 Å à 1.0180 Å dans la conformation finale du peptide de la glycine.

Dans le peptide de l'alanine la liaison 2—13 s'allonge puisqu'elle passe de 1.0127 Å à 1.0261 lors de la formation de la liaison Hydrogène.

Les liaisons 3-5 et 5-6 dans le peptide de la glycine (R=H) valent 1.5370Å et 1.4699 Å respectivement. Dans le peptide d'alanine la liaison 5--6 vaut 1.4845Å cela est dû à la rotation qui se fait autour de la liaison 5—6, pour éviter l'interaction entre les atomes d'hydrogène du groupement CH₃, qui sont distribués dans l'espace, et l'atome d'hydrogène H lié à l'atome d'azote N₆ au moment de la rotation.

Tableau 2 : comparaison des angles de valence pour les molécules 1a et 2b

Angles de valence	Dérivé de glycine		Dérivé d'alanine	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1-2-3	122.40890	122.58381	119.83638	121.32050
2-3-4	124.57793	122.86998	124.28138	122.00796
4-3-5	121.04410	119.79463	122.61302	121.15176
5-6-7	122.02773	122.40388	121.67005	122.59988
6-7-8	121.51847	120.68457	122.07929	120.85866
8-7-9	121.63595	121.78169	122.90850	121.66882
1-2-13	120.03269	117.61382	121.55021	118.09197
5-6-16	118.16401	117.34517	117.62610	117.35040
3-5-6	113.79046	114.96672	110.16005	112.54835
2-1-10	110.83118	110.72594	109.69117	109.82378
2-1-11	111.26880	109.40463	110.89902	109.22444
2-1-12	107.94959	110.24466	109.46820	111.19877
3-5-14	106.87855	107.93693	108.61654	106.66101
3-5-15	107.15020	106.82235	109.97854	108.56512
1-2-13	109.26884	108.72217	110.541	110.48528
7-9-18	113.37892	110.49190	110.60690	110.52869
7-9-19	108.94288	110.49925	108.31605	108.67323

L'angle 3-5-6 vaut 113.79° dans le dérivé glycine R = H et 110.16° dans le dérivé d'alanine pour les deux formes repliées à cause du groupement CH₃ existant dans ce dernier qui empêche l'ouverture de cet angle.

Tableau 3 : comparaisons des angles dièdres des molécules 1a et 2a.

Angles dièdres	Dérivé de glycine R=H		Dérivé d'alanine R=CH3	
	DFT	AM1	DFT	AM1
(2-4-3-5)	180.0000	179.6375	180.0000	179.12850
(2-3-5-6)	70.0000	60.0000	70.0000	60.000
(3-5-6-7)	287.6769	278.2289	80.0000	276.18207
(6-8-7-9)	180.0016	178.4247	190.20947	179.15110
(3-2-1-10)	236.4780	253.5614	2.60639	170.81290
(1-2-3-4)	1.5098	-4.5820	4.66046	-6.46188
(5-6-7-8)	3.1725	-2.4823	19.64210	-0.44929
(10-1-2-13)	61.2658	61.9649	481.82752	-24.2460
(8-7-9-17)	420.5256	359.9592	215.66958	479.36319
(145616)	219.3999	205.8587	601.98285	206.09008
(8-7-9-18)	542.2613	479.5578	361.97900	600.25187
(3-2-1-11)	303.6833	240.4142	69.71143	359.80162
(13-3-5-14)	115.5260	134.0029	-48.80508	50.83911
(3-2-1-12)	-53.0087	-58.9023	-48.75892	-53.75468
(13-3-5-15)	-4.0468	13.9458	-171.63013	-68.17116
	-171.7849	-176.0548		-170.61296

Lors de la formation de la liaison hydrogène, la molécule s'enroule sur elle-même de façon à ce que l'angle dièdre (2-3-5-6) passe de 180° dans la forme linéaire à 70° (ou -70°) forme angulaire, ce repliement se fait librement dans les deux sens pour le dérivé glycinique.

L'angle dièdre passe de 180° de l'état initial à -60.0°. On voit les possibilités de rotation (repliement) limitées à cause de groupement CH₃, il y a un seul sens de rotation, d'où la limitation du nombre de conformations.

Les groupements hydrophiles sont à l'intérieur de la molécule et les groupements hydrophobes à l'extérieur.

Tableau 4 : des comparaisons des énergies des molécules 1a et 2a à l'état stable :

Molécules (*)	AM1	DFT
1a : Cycles à 7 chaînons	-0.137438	-454.02949
Cycle à 5 chaînons	-0134438	- 454.02525
2a : Cycle à 7 chaînons	-0.142209	-493.13700

(*) 1a : Dérivé glycinique, 2a : Dérivé d'alanine.

Nous voyons que l'énergie a diminué en passant du dérivé glycinique au dérivé d'alanine.

La substitution d'un atome H par un CH₃ a stabilisé la molécule, en comparant E des cycles à sept chaînons.

Dans les tableaux 5 et 6 sont résumés les paramètres géométriques et les charges (M) des atomes des molécules A dérivé de la glycine et B dérivé d'alanine avant et après la formation de la liaison hydrogène respectivement, calculés en DFT, et pour les atomes engagés dans la liaison hydrogène.

Tableau 5 : Quelques paramètres de la molécule avant la formation de la liaison Hydrogène.

Molécules	Charges		Liaisons	Angles de valences	Angles dièdres
	O ₈	H ₁₃	N—H ₁₃	3-5-6	(2-3-5-6)
A	- 0.44077	0.19560	1.0101	108.4921	180.0
B	-0.52096	0.32277	1.0127	110.1601	180.0

Tableau 6 : Quelques paramètres de la molécule après la formation de la liaison hydrogène

Molécules	Charges		Liaisons	Angles de valences	Angles dièdres
	O ₈	H ₁₃	N—H ₁₃	3-5-6	(2-3-5-6)
A	-0.43639	0.25634	1.0181	113.7906	70 .000
B	-0.51683	0.33992	1.0260	110.1601	-60.

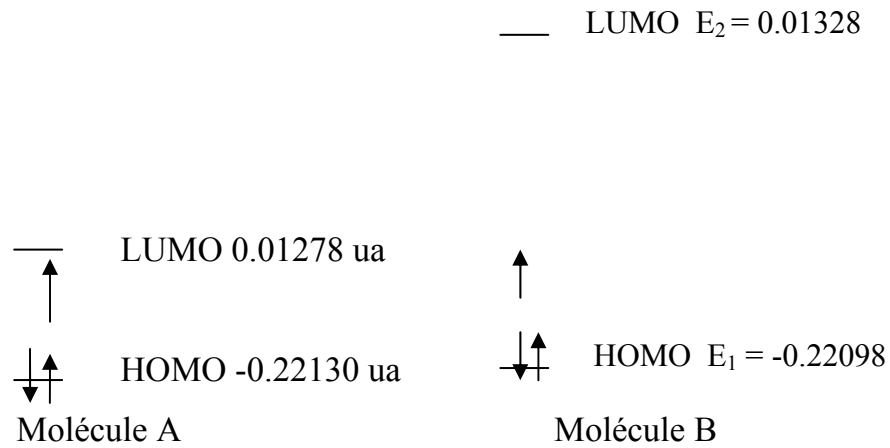
On peut tirer les conclusions suivantes :

-La substitution d'un atome H par un CH₃ stabilise la molécule et agmente la barrière d'énergie.

-Le transfert de charge sera facilement dans la molécule B. Il est de -0.00416 pour la molécule B et de-0.00403 pour la molécule A, relation inverse avec les PI.

- Dans la molécule B, on a noté l'absence de cycle à cinq chaînons.

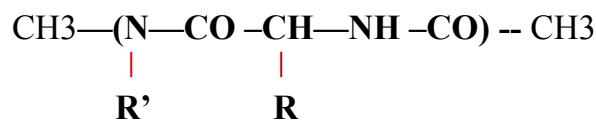
-L'introduction du groupement CH₃ a changé l'énergie des OM frontières et les niveaux d'énergie.



-Les OA qui interagissent entre elles dans les OM frontières pour les deux molécules A et B sont des OA P_z .

Deuxième série (b) :

Molécule (1b): $R=H$, $R'=CH_3$



Site actif de la molécule

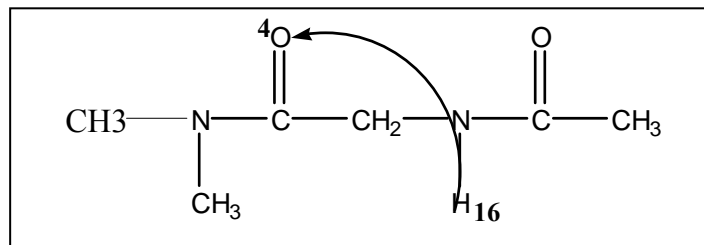
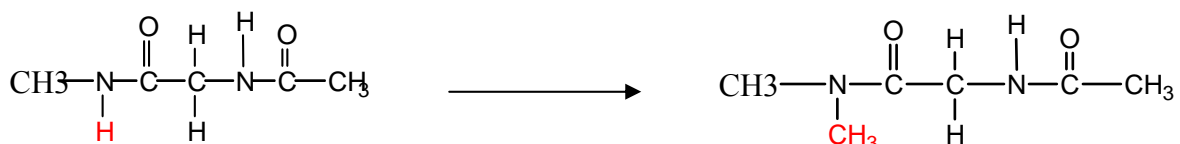


Fig C

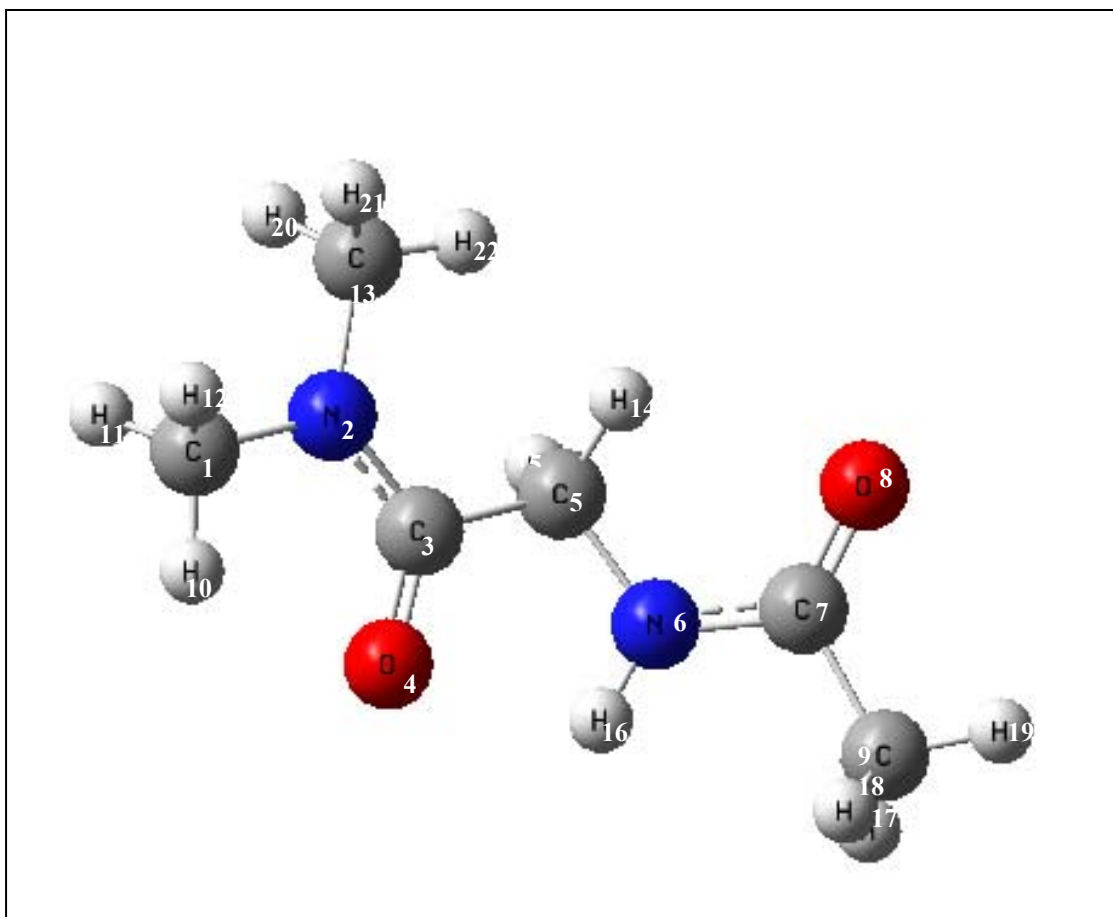
Nous voyons les possibilités des déplacements du proton H_{16} sur les atomes du site actif. Il y a une seule liaison hydrogène qui peut se former.

Ici nous effectuons des changements sur les chaînes latérales en substituant l'atome d'Hydrogène H du groupement amide par un groupement CH_3 , comme il est montré sur le schéma ci-dessous, on obtient un peptide N-méthylé, en gardant la molécule initiale glycine $R=H$ inchangée, on obtient un semi peptide [76], on diminue ainsi le nombre de liaisons d'hydrogène.



Ici aussi on ne s'intéresse qu'au changement sur le centre actif.

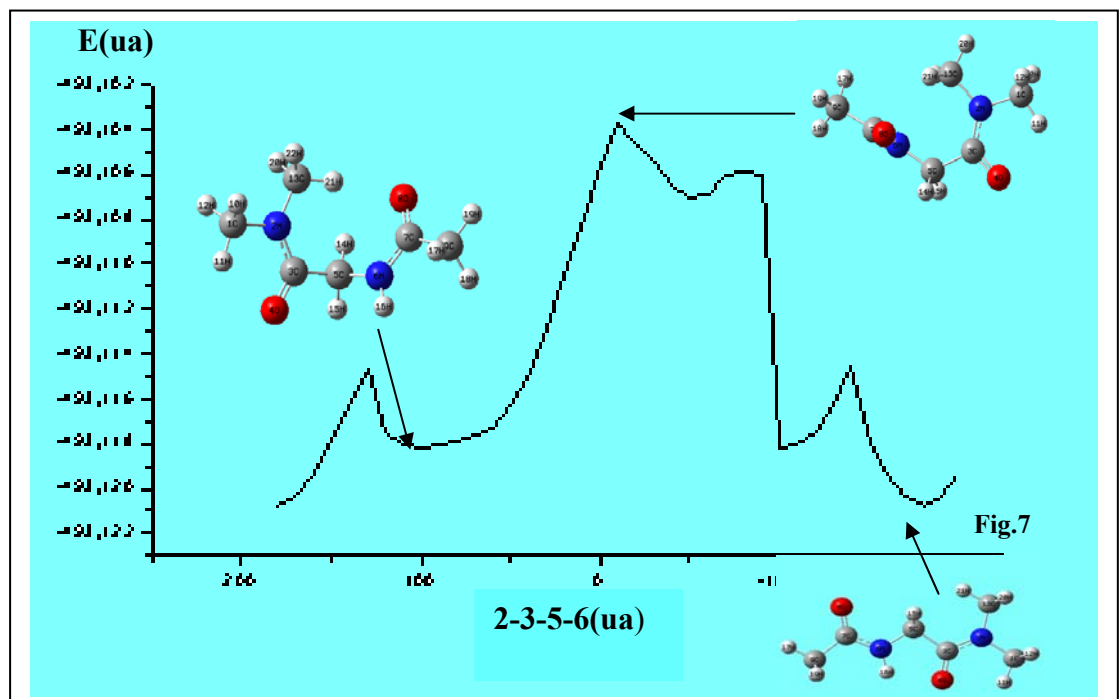
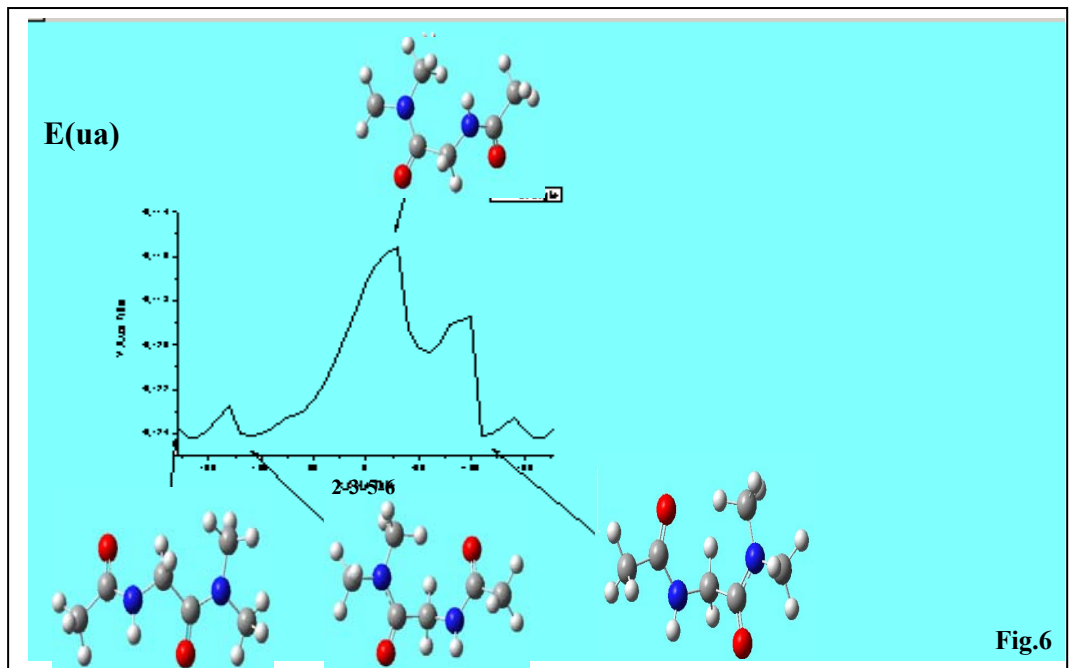
Représentation spatiale de la molécule:



L'espace conformationnel de cette molécule est décrit par l'angle dièdre défini sur la chaîne principale par les atomes suivants : 2, 3, 5 et 6

En partant de la forme linéaire étendue et en faisant varier l'angle dièdre 2-3-5-6 de 180° à -180° avec un pas de 10° , pour balayer tout l'espace conformationnel de la molécule étudiée. On a obtenu les surfaces d'énergie potentielle (PES) suivantes :

$E = f(2-3-5-6)$ au moyen des méthodes AM1 et DFT représentée sur les Figures 6 et 7 respectivement.



Analyse des résultats :

Dans la deuxième série de molécules à étudier, nous n'avons obtenu que des cycles à cinq chaînons et cela est dû à la non existence d'atome H lié à l'atome d'azote N₂, comme est montrée sur la figure C.

Il n'y a qu'une possibilité de déplacement du proton H₁₆ sur la chaîne.

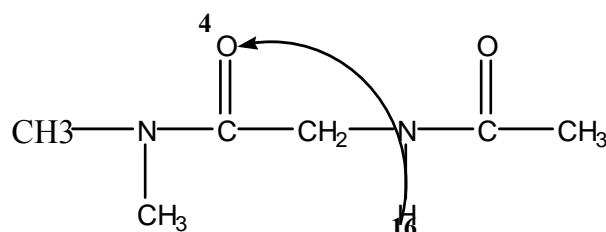


Fig c

Le cycle est formé par les chaînons O₄C₃ C₃C₅ C₅ N₆ N₆H₁₆ et la liaison hydrogène O₄---H₁₆, ce résultat a été trouvé en DFT et en AM1.

En DFT l'angle dièdre 2-3-5-6 vaut -180.00000 degrés ; l'énergie totale de la molécule vaut -493.12075au, en AM1 l'énergie de formation de la molécule vaut -0.124209ua, l'angle N₆...H₁₆...O₄ = 114.67°.

La barrière d'énergie vaut 0.019 ua en DFT et 0.0011 ua en AM1.

Par comparaison on remarque que la C-méthylation diminue l'énergie de la molécule et augmente la barrière d'énergie, la N-méthylation diminue encore plus l'énergie de la molécule et augmente la barrière d'énergie, en considérant comme référence la molécule du dérivé glycine R =H non substituée de la série 1.

Les tableaux de X à XII regroupent les longueurs de liaisons (Å) et les angles de valence et dièdres en degrés pour le dérivé glycinique R=H, R' = CH₃, pour les états initial, de transition et final, au moyen des méthodes AM1 et DFT.

Tableau X : Longueurs de liaisons pour la molécule (1b)

Longueurs de liaison	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1—2)	1.4380	1.4737	1.4439	1.4799	1.4369	1.4711
(2--3)	1.3835	1.3650	1.3919	1.3696	1.3836	1.3654
(5--6)	1.4353	1.4535	1.4229	1.4615	1.4338	1.4534
(6—7)	1.3945	1.3638	1.3872	1.3740	1.3928	1.3638
(3—4)	1.2497	1.2515	1.2490	1.2482	1.2493	1.2511
(7—8)	1.2463	1.2441	1.2449	1.2411	1.2464	1.2441
(3—5)	1.5369	1.5379	1.5352	1.5520	1.5380	1.5383
(7—9)	1.5076	1.5282	1.5090	1.5279	1.5079	1.5282
(1—10)	1.1240	1.0964	1.1228	1.0953	1.1224	1.0891
(1—11)	1.1233	1.0899	1.1234	1.0897	1.1239	1.0969
(1—12)	1.1217	1.0964	1.1226	1.0970	1.1230	1.0969
(5—14)	1.1299	1.0978	1.1329	1.0940	1.1293	1.0979
(5—15)	1.1299	1.0978	1.1308	1.0937	1.1292	1.0979
(9—17)	1.1172	1.0958	1.1175	1.0967	1.1172	1.0902
(9—18)	1.1168	1.0958	1.1165	1.0954	1.1167	1.0958
(9--19)	1.1167	1.0902	1.1166	1.0900	1.1168	1.0958
(2—13)	1.4336	1.4681	1.4343	1.4788	1.4342	1.4706
(6---16)	0.9978	1.0194	0.9912	1.0141	0.9975	1.0194

D'après ce tableau on peut faire les commentaires suivants:

La liaison 1—2 a diminué car le groupement CH₃ est donneur d'électrons.

La liaison 2—3 a augmenté : liaison peptidique a le caractère d'une double liaison.

la liaison 3—4 a diminué à cause du processus de résonance :

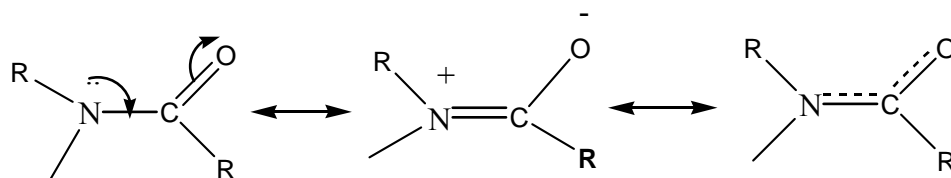


Tableau XI : Angles de valence pour la molécule 1b

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	119.9231	118.6041	119.1260	119.8264	119.7041	118.6057
2-3-4	120.2068	122.6058	122.9417	123.0301	120.5006	122.5676
4-3-5	121.0260	119.9728	118.7507	120.7019	120.9319	119.9361
5-6-7	120.5372	120.3925	126.9513	121.2460	120.9885	120.3941
6-7-8	121.0878	121.6500	122.1565	122.3977	121.1408	121.6538
8-7-9	121.7660	124.2913	121.1225	123.9204	121.7441	124.2902
1-2 -13	116.4828	116.1215	114.6571	119.6212	117.8110	116.0281
5-6 -16	115.0389	113.9866	114.4893	115.7783	115.1575	113.9616
3-5-6	113.6954	106.4508	115.4664	105.9770	113.3696	106.4210
2- 1- 10	110.1484	110.2396	109.4022	109.4059	109.7696	109.0808
2-1- 11	109.5645	107.0375	109.0302	111.0384	110.4119	110.2018
2-1- 12	111.0023	110.2411	111.8515	108.9084	110.4517	110.2018
3-5- 14	109.2275	110.7636	104.5919	113.3212	106.7212	110.8013
3-5- 15	107.7007	110.7704	108.7069	109.2309	110.3368	110.8036
7-6- 17	108.7979	110.5198	110.8610	110.4188	108.7764	108.4775
7-9 -18	110.2501	110.5080	110.2970	110.5011	110.5672	110.5067
7-9- 19	110.5972	108.4778	108.5430	108.4827	110.3115	110.5221

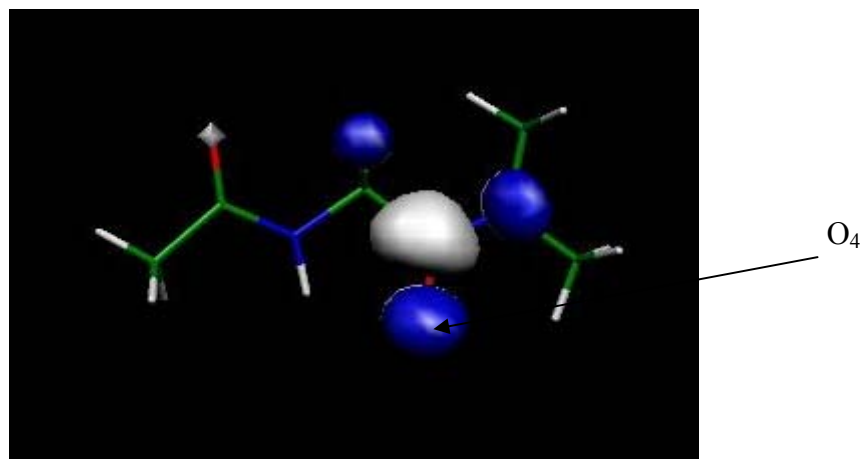
L'angle 3-5-14 a diminué de 109.2275° à 106.7212° lors du repliement, par contre l'angle 3-5-15 a augmenté de 107.7007° à 110.3368° à cause de l'orientation des atomes d'hydrogène des groupements CH₃ et l'atome H lié à l'azote N₆ lors du repliement.

Tableau XII : Angles dièdres de la molécule 1b.

Angles Dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	DFT	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(2-4- 3-5)	181.6234	179.9880	172.7029	108.4064	180.1313	179.99885
(2-3-5-6)	180.000	180.0000	-30.0000	110.6067	-160.0000	-180.00000
(3-5-6-7)	243.411	180.0037	255.9685	107.4279	112.2997	539.98276
(6-8-7-9)	176.2216	179.9909	178.934049	112.0275	183.5960	180.01461
(3-2-1-10)	259.7603	119.8007	401.9400	174.3464	568.3790	360.00090
(1-2-3-4)	1.4621	0.0014	-0.4897	-10.0000	0.1121	-0.00139
(5-6-7-8)	-14.5171	-0.0151	-2.2732	276.3187	13.6949	0.00053
(10-1-2-3)	182.0038	-60.1917	202.0054	181.7078	394.3519	179.99923
(7-8-9-17)	359.7593	120.1922	360.4633	129.8257	359.8583	59.83857
(14-5-6-6)	154.6632	120.4757	192.3822	-1.0023	79.7760	480.52386
(8-7-9-9)	479.3173	240.0201	479.9759	7.4035	479.534	479.91299
8-7-9-18	240.0458	0.0987	240.9567	-63.2854	240.2754	239.74091
(3-2-1-11)	140.2961	0.0288	281.0034	114.5935	448.3909	239.95754
(13-3-5-4)	55.7929	59.4402	-139.4098	222.7943	282.2328	-00.52754
(3-2-1-12)	20.2143	-119.7412	161.3821	234.7495	328.2229	120.04433
(13-3-5-5)	-62.2876	479.9130	-253.9000	474.2405	-400.345	-419.4723

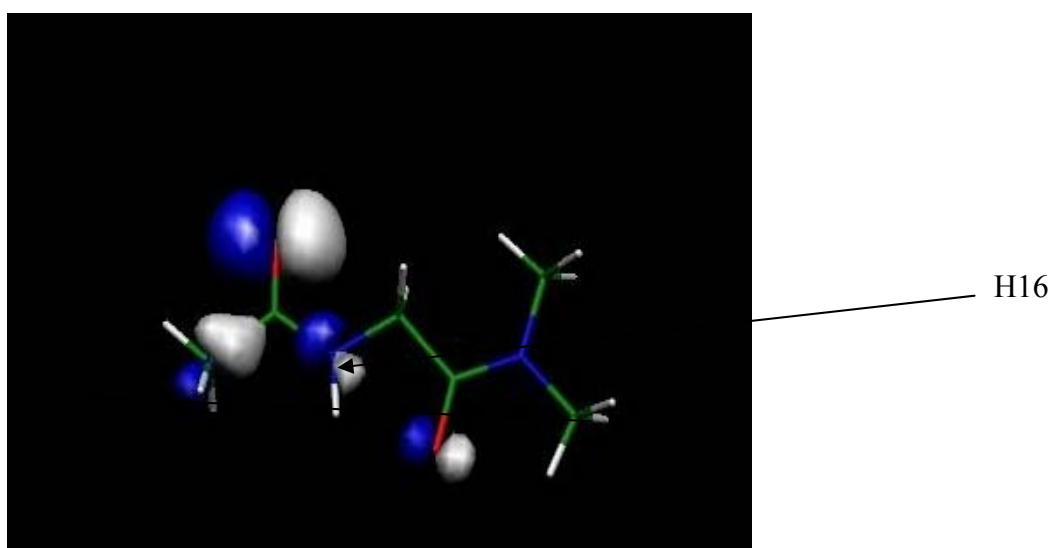
On remarque que la molécule étudiée arrive à l'état final en AMI -160.00° avant DFT-180.00°.

Le couple des OM frontières HOMO-LUMO interagissent entre elles pour donner la liaison hydrogène $O_4 \dots H_{16}$ si leur recouvrement est maximum. La figure suivante montre la HOMO de la molécule étudiée, les atomes qui la constituent, elle est centrée sur l'atome d'oxygène O_4



Le coefficient de plus grande valeur de l'OA constituant cette HOMO est celui de l'OA (p_z) de l'atome O_4 , il vaut 0.1114.

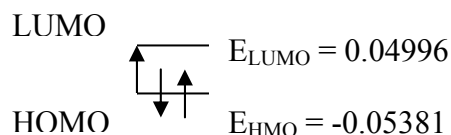
Cette OA, qui décrit le doublet non liant de l' O_4 , qui contribue à la formation de la liaison hydrogène $O_4 \dots H_{16}$.



Le coefficient La LUMO de la même molécule de plus grande valeur est celui de l'OA 1s d'atome d'hydrogène H_{16} , il vaut 0.0488, leur recouvrement vaut 0.0524.

C'est l'orbital anti-liante, le transfert de charge se fait de la HOMO vers la LUMO.

Le schéma suivant représente le diagramme énergétique des OM HOMO-LUMO avec leur énergie E_{HOMO} et E_{LUMO} .



L'énergie de transition (gap) l'écart entre deux niveaux énergétique en général, $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} = 0.10377$ a.u.

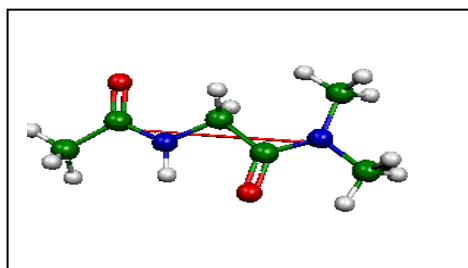
La charge transférée Δq de O_4 vers H_{16} est calculée en faisant la différence entre la charge d'atome d'oxygène O_4 de l'état initial et l'état final, elle vaut -0.0004.

Le potentiel d'ionisation $PI = -E_{\text{HOMO}}$, il vaut 0.05381 au

Les liaisons CO et NH sont polaires, le moment dipolaire μ caractérise leur polarité.

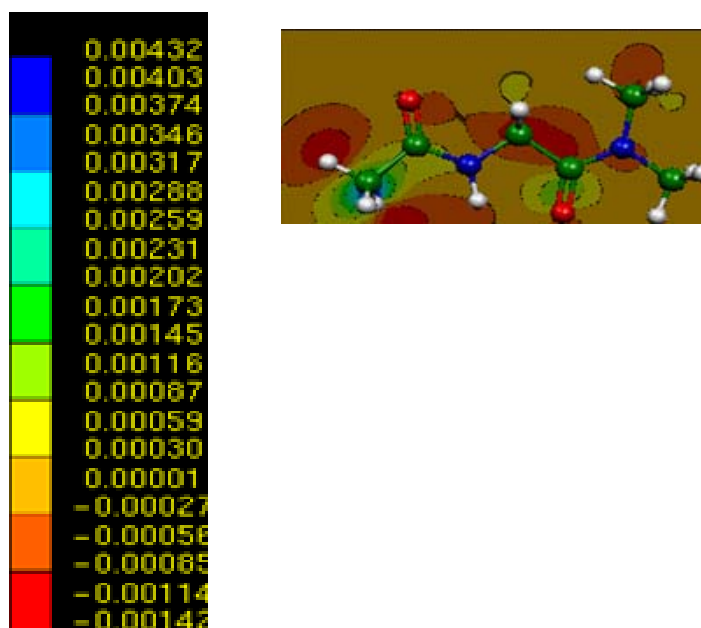
L'image suivante illustre la molécule optimisée avec l'orientation de son moment dipolaire total μ .

$$\mu = 3.7570 \text{ Debye.}$$



Nous constatons qu'il y a une légère augmentation de ce moment dipolaire μ .

Le schéma suivant illustre la carte de distribution de charge, Cas du dérivé de glycine
 $R = H, R' = CH_3$:

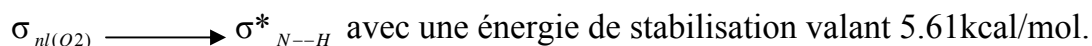


Les régions en rouge sur cette carte indiquent les sites de plus forte densité électronique qui se trouvent autour des atomes (O) et (N). Les régions en bleu indiquent les régions déficitaires en électrons, qui se trouvent surtout autour d'atome d'hydrogène engagé dans la liaison hydrogène. Plus on s'éloigne de ces atomes plus les couleurs s'abaissent et la densité des charges diminuent.

Tableau A3 suivant regroupe les charges Mulliken (M) et NBO (N) du dérivé glycinique R=H, R' = CH₃ pour les états initial, de transition et final

Tableau A3		Etat initial		Etat de transition		Etat final	
Atomes	N°	ChargesM	Charges NBO	ChargesM	Charges NBO	ChargesM	Charges NBO
C	1	-0.386500	-0.47819	-0.38214	-0.47815	-0.386561	-0.47815
N	2	-0.648626	-0.47309	0.635548	-0.47335	-0.649209	-0.47335
C	3	-0.667071	0.62978	-0.679180	0.63028	0.666472	0.63028
O	4	-0.511284	-0.56737	-0.513689	-0.56670	-0.510884	-0.56670
C	5	-0.243823	-0.35545	-0.259840	-0.35577	-0.240208	-0.35577
N	6	-0.710900	-0.66516	-0.694072	-0.66544	-0.715110	-0.66544
C	7	0.632463	0.62376	0.637419	0.62378	0.634227	0.62378
O	8	-0.516282	-0.55795	-0.498297	-0.55802	-0.517022	-0.55802
C	9	-0.635775	-0.77453	-0.643869	-0.77455	-0.635935	-0.77455
H	10	0.199619	0.22366	0.205854	0.26129	0.244254	0.6129
H	11	0.200970	0.22467	0.186558	0.22426	0.200473	0.22426
H	12	0.244269	0.26130	0.229787	0.22426	0.200472	0.22426
C	13	0.384330	-0.47110	-0.395065	-0.47150	0.384994	-0.47150
H	14	0.234012	0.25652	0.256518	0.25364	0.231731	0.25364
C	15	0.229775	0.25110	0.229452	0.25366	0.231749	0.25366
H	16	0.330080	0.41626	0.313814	0.41647	0.330781	0.41647
H	17	0.224528	0.25809	0.235515	0.25796	0.224335	0.25796
H	18	0.212057	0.24790	0.212033	0.24719	0.210786	0.24719
H	19	0.209860	0.24669	0.210940	0.24709	0.210609	0.24709
H	20	0.213079	0.23226	0.188931	0.23944	0.228611	0.23944
H	21	0.211984	0.23169	0.201186	0.23208	0.212711	0.23208
H	22	0.227753	0.23916	0.235335	0.23208	0.212712	0.23208

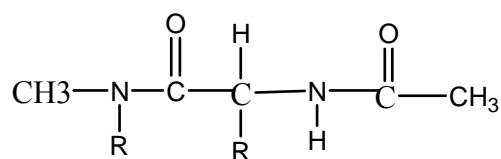
La charge de l'O₄ a diminué de -0.51129 à -0.51088 lors de la formation de la liaison hydrogène avec l'H₁₆, dont la charge a augmenté, à son tour, de 0.33008 à 0.33078. Le transfert de charge se fait de la HOMO vers la LUMO et plus précisément de l'OA Pz qui décrit le doublet non-liant d'oxygène O₄ (appartenant à la HOMO) vers l'orbital non liante (N-H)* (appartenant à la LUMO) :



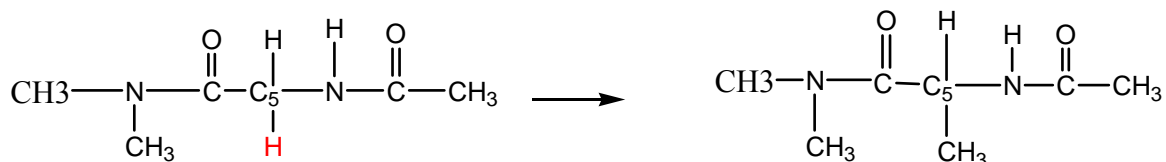
O₄ : sa charge a diminué, il est engagé dans la liaison hydrogène, en passant de la valeur -0.51129 à -0.51088, pour H₁₆ la charge est passée de 0.33008 à 0.33078

La charge transférée Δq vaut -0.00041, PI = 0.0538.

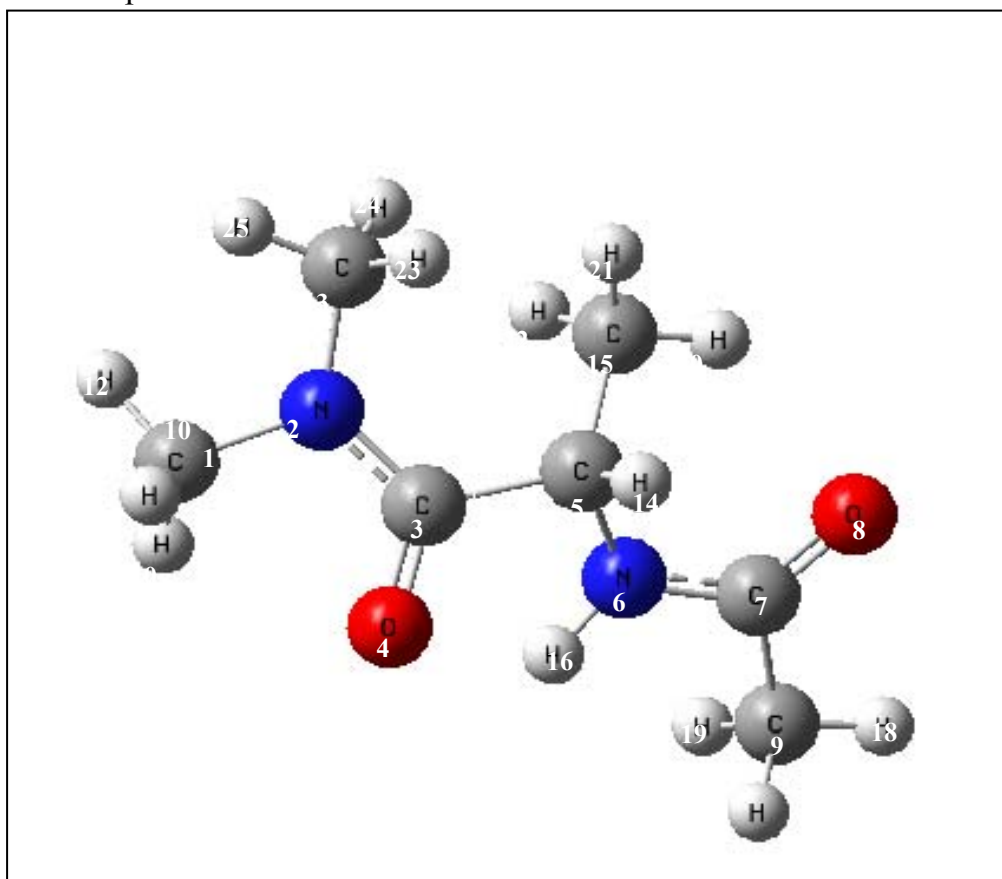
Molécule (2b) : R = R' = CH₃ :



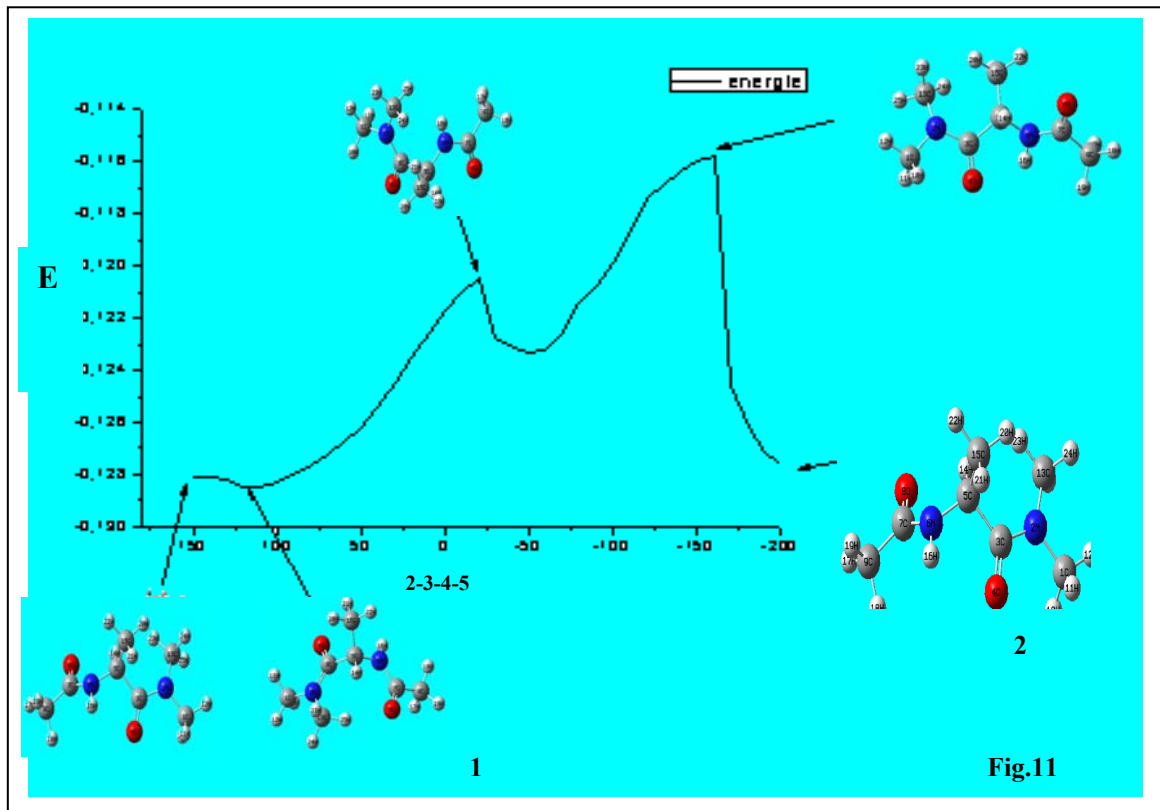
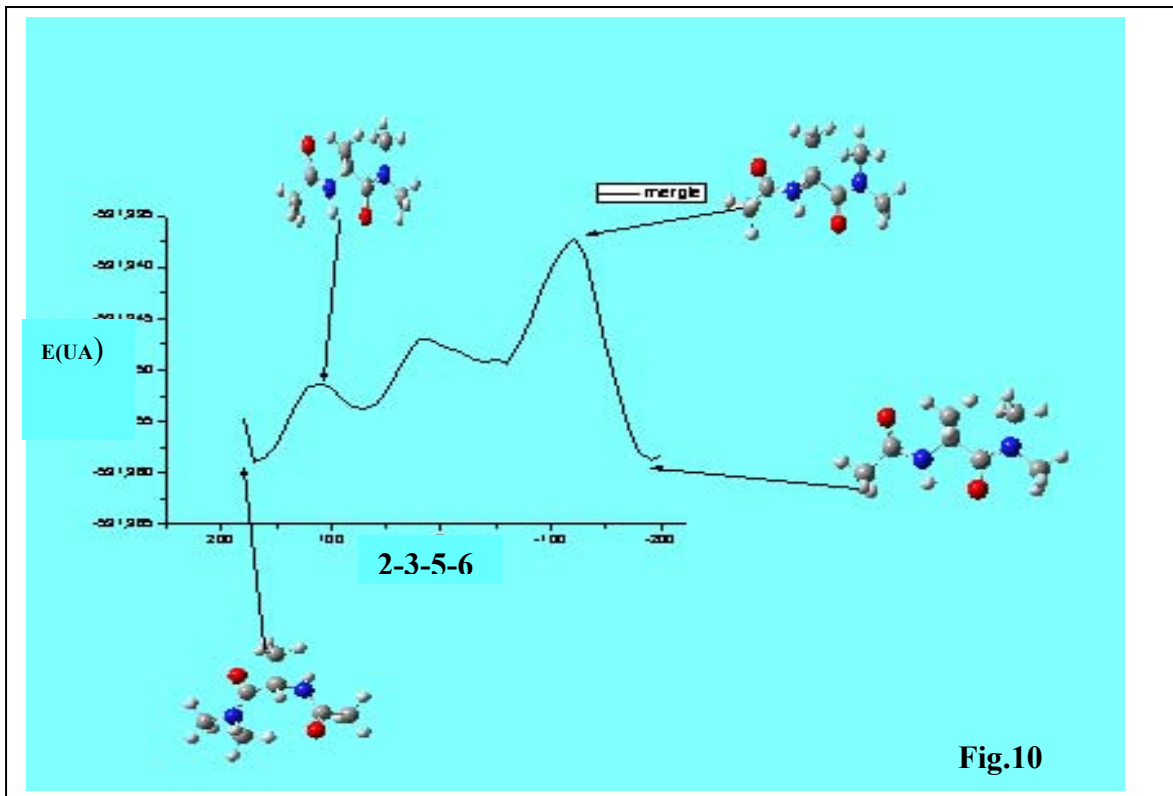
Nous obtenons cette molécule en substituant un atome d'hydrogène H lié à C₅ par un groupement CH₃ (Substitution sur la chaîne latérale) dans la molécule précédente.



Représentation spatiale de la molécule :



Nous sommes partis de la forme étendue et en faisant varier l'angle dièdre de 180° à -180° avec un pas de 10° on a obtenu les courbes suivantes en méthode DFT/B3LYP et en AM1. Fig. 10 et Fig. 11 respectivement.

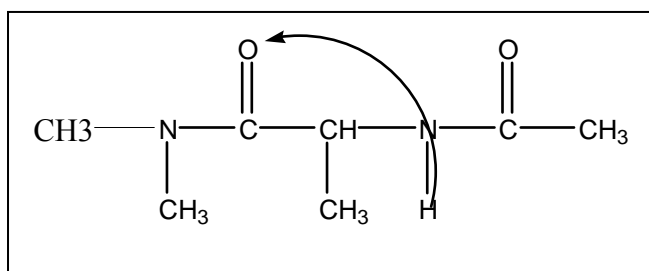
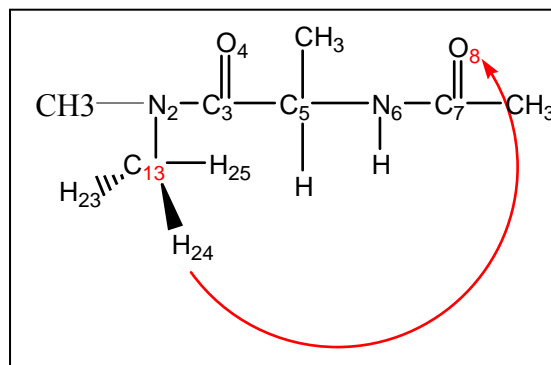


Analyse des résultats:

Ces PES présentent beaucoup de minima et maxima locaux :

Cela montre qu'en passant de l'état initial non replié à l'état final replié, la molécule prend plusieurs conformations avant de se stabiliser.

Les cycles formés sont de cycles à cinq chaînons comme celui numéroté **2**, formé par les atomes : $O_4C_3 C_3C_5 C_5N_6 N_6H_{16}$ fermé par la liaison hydrogène intramoléculaire $O_4 \dots H_{16}$, voir figure (C).

**Fig.C****Fig D**

D'énergie totale valant -532.22304ua, et l'énergie de formation de la molécule -0.12749 ua en AM1, Cette molécule ne possède pas d'atome d'hydrogène H sur l'atome d'azote N_2 . L'autre cycle à 8 chaînons le plus stable numéroté **1** formé par les chaînons suivants : $H_{24}N_2 N_2C_3 C_3C_5 C_5N_6 N_6C_7 C_7O_8$, voir figure (D), avec une énergie totale de -532.23861 ua en DFT, l'énergie de formation de la molécule vaut -0.12881ua en AM1 la liaison hydrogène $O_8 \dots H_{24}$, d'énergie qui vaut -0.00236 ua, sa longueur vaut 2.1530Å, l'angle $O_8H_{24}C_{13}$ vaut 164.776°. L'atome d'hydrogène H_{24} engagé dans cette liaison hydrogène est différent des autres. Il est lié à un atome de carbone C_{13} . On peut dire que même le carbone comme l'atome d'azote peut donner des liaisons hydrogènes, résultat différent dans les autres molécules étudiées où les atomes d'hydrogènes engagés dans les liaisons hydrogènes sont tous des hydrogènes liés à l'atome d'azote N_6 ou N_2 .

Dans le cycle le plus stable, l'interaction entre les atomes de la molécule est minimum.

En DFT la longueur de la liaison hydrogène $O_4 \dots H_{16}$ vaut 2.0789

Å.

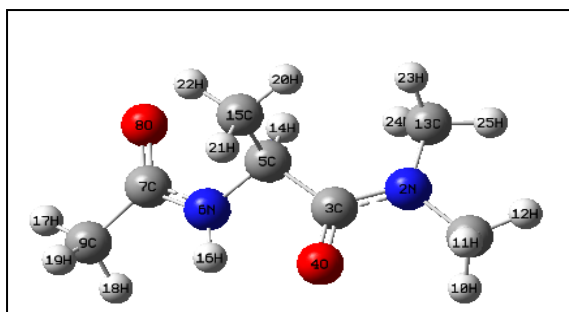
L'angle formé par les trois atomes, sièges de la liaison hydrogène O₄... H₁₆N₆ vaut 109.460 degrés dans le cas du cycle le plus stable.

La barrière d'énergie = 0.0199 ua en DFT et = 0.00564 ua en AM1.

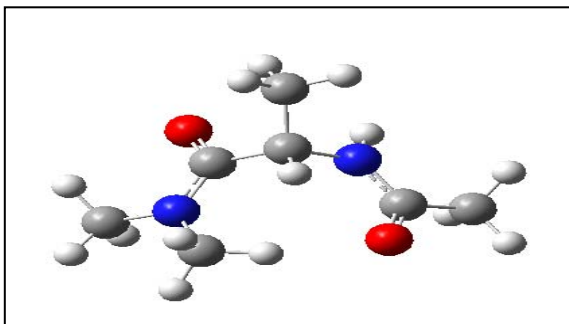
On remarque que l'énergie de la molécule a encore diminué par contre la barrière d'énergie a augmenté, par comparaison avec la molécule glycine R = H toujours, prise comme référence.

Quelques conformations :

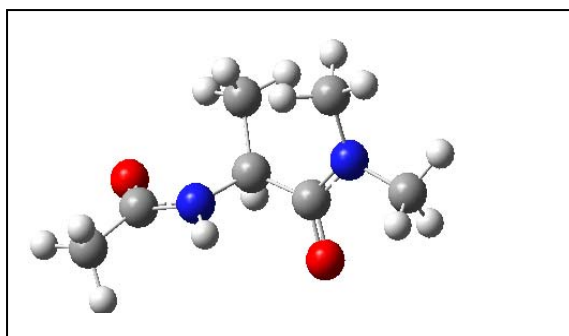
Nous donnons quelques conformations par lesquelles la molécule étudiée passe au cours du repliement.



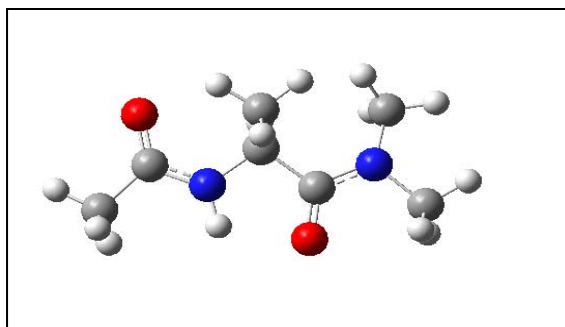
Etat de transition 1
E = -532.22046 ua
2-3-5-6 = 140.000°



Cycle à huit chaînons
E = -532.23386 ua
2-3-5-6 = 100.000°



Etat de transition 2
E = -532.20144 ua
2-3-5-6 = -110.000°



Cycle à cinq chaînons
E = -532.95883 ua
2-3-5-6 = -190.000°

Tableaux XIII à XV groupant les paramètres géométriques du dérivé de glycine R = R' = CH₃ où les liaisons en (Å), les angles en degrés calculés avec AM1 et en DFT pour les états initial, de transition et final.

Tableau XIII : Longueurs de liaisons pour la molécule 2b.

Liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1—2)	1.4421	1.4658	1.4469	1.4816	1.4421	1.4805
(2-3)	1.3885	1.3799	1.4001	1.3725	1.3821	1.3629
(5-6)	1.4470	1.4567	1.4344	1.4853	1.4447	1.4633
(6-7)	1.3924	1.3635	1.3845	1.3742	1.3901	1.3634
(3-4)	1.2495	1.2506	1.2470	1.2496	1.2504	1.2525
(7-8)	1.2468	1.2488	1.2463	1.2427	1.2470	1.2464
(3-5)	1.5497	1.5398	1.5469	1.5477	1.5493	1.5350
(7-9)	1.5065	1.5261	1.5077	1.5289	1.5068	1.5288
(1-10)	1.1194	1.1391	1.1198	1.0928	1.1197	1.0947
(1-11)	1.1193	1.0965	1.1193	1.0935	1.1198	1.0941
1-12)	1.1188	1.1184	1.11855	1.0919	1.1183	1.0913
(6-16)	1.1328	1.0953	1.1375	1.0978	1.1330	1.0939
(5-15)	1.5331	1.5701	1.5340	1.5369	1.5312	1.5482
(9-17)	1.1186	1.0905	1.1201	1.0900	1.1182	1.0901
(9-18)	1.1207	1.0948	1.1204	1.0964	1.1207	1.0956
(9-19)	1.1207	1.0966	1.1194	1.0953	1.1208	1.0959
(2--13)	1.4351	1.4959	1.4404	1.4813	1.4330	1.4796
(5-14)	0.9966	1.0185	0.9912	1.0154	0.9963	1.0197

Nous remarquons que la liaison 2—13 (N₂—H₁₃) a augmenté lors de la substitution de H par CH₃. Il en est de même pour la liaison 5—15(C₅—C₁₅). La liaison 2—3 a diminué

En passant de 1.3799 à 1.3629Å en DFT, la liaison 5—6 a augmenté de 1.4567 1.4633 Å : à la suite du repliement, par contre en AM1 elle n'a pas changé.

La liaison 6—16 n'a pas subi de changement remarquable car la liaison hydrogène O₄...H₁₆ s'établit par la suite de vibration du groupement carbonyle C₃O₄ pendant laquelle la liaison CO s'allonge et se rétréci, en s'allongeant l'oxygène O₄ s'approche du proton H₁₆ et la liaison hydrogène O₄...H₁₆ s'établit.

Tableau XIV : Angles de valence pour la molécule 2b.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(1-2-3)	117.6931	117.380	115.8937	114.9699	117.8715	115.9187
(2-3-4)	119.2056	120.1497	119.7260	120.9873	119.1210	121.4026
(4-3-5)	120.6869	119.8196	116.9118	115.4778	120.2975	120.4201
(5-6-7)	120.7395	119.6992	122.9895	121.7264	121.2462	121.0508
(6-7-8)	121.2409	121.4893	121.1891	121.7567	121.2482	121.9463
(8-7-9)	121.7281	123.8891	121.5911	124.0326	121.7076	123.9425
(1-2-13)	116.0420	118.9497	114.8777	116.7956	116.7939	120.1877
(5-6-16)	115.0160	114.8424	117.3854	117.7556	115.2079	113.7502
(3-5-6)	111.4985	106.4036	116.7753	120.8759	111.3943	105.1472
(2-1-10)	110.4392	111.8028	108.9733	109.0734	109.8375	111.3699
(2-1-11)	109.9701	105.6628	111.6640	111.3695	110.2454	110.2888
(2-1-12)	109.9572	107.8493	109.4781	108.7527	110.1689	108.1159
(3-5-14)	108.7796	111.4907	104.7283	103.1441	109.6367	112.2218
(3-5-15)	108.2689	113.4785	105.9761	107.2433	107.2768	110.5444
(7-9-17)	110.4684	108.5399	111.2107	108.4035	110.4998	108.4621
(7-9-18)	109.6653	111.2838	109.2549	110.2338	110.1161	110.5331
(7-9-19)	110.5187	109.7164	110.5494	111.0342	110.1016	110.4316

Nous remarquons que l'angle passe de 120.1497 à 121.4026° lors du repliement de même pour l'angle 4-3-5 qui passe de 119.8196 à 121.0508° pour les mêmes raisons, l'angle 3-5-6 passe de 106.4036 à 105.1472° en DFT pour permettre le repliement de s'établir, l'angle 3-5-15 diminue de 113.4785 à 110.5444° en DFT et De 108.2689 à 107.2768° en AM1

Tableau XV : Angles dièdres pour la molécule 2b.

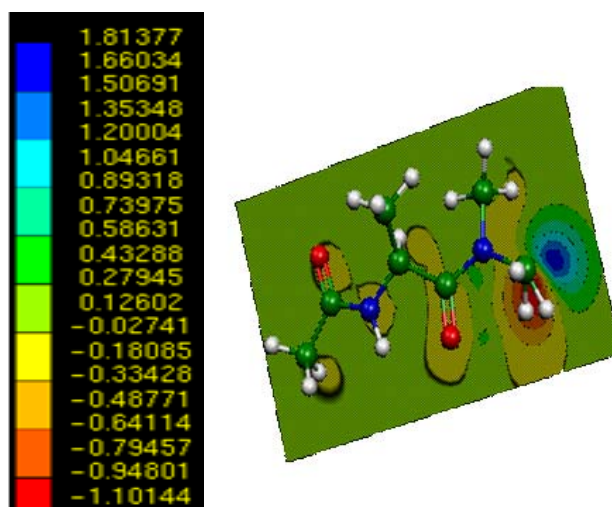
Angles Dièdre	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
(2-4-3-5)	185.7885	184.4148	172.0127	173.0844	182.3544	181.0307
(2-3-5-6)	180.0000	180.0000	-20.0000	-10.000	-200.0000	-200.0000
(3-5-67)	610.1756	197.9535	606.3548	273.9935	610.6033	191.2202
(6-8-7-9)	176.7034	178.9199	179.4577	198.8662	176.4561	184.7813
(3-2-110)	69.6550	166.2658	47.4298	43.2183	72.4035	64.1158
(1-2-3-4)	1.4084	-16.0049	6.6282	-1.3536	-0.0491	-0.3904
(5-6-7-8)	-14.3673	-2.0482	3.5359	-156.5453	-14.9053	0.2510
(10-1-12-13)	-91.8734	-118.5763	162.9471	-6.7472	-83.4505	-108.3245
(8-7-9-17)	-2.3343	374.0214	141.8263	219.2075	359.7523	0.01799
(14-6-5-16-)	159.5263	131.1561	188.8096	112.6046	157.1219	134.7959
(8-7-9-18)	117.6902	495.1483	261.5178	-127.2487	479.8136	120.2112
(8-7-9-19)	-122.4756	255.1161	21.6107	-76.9401	239.6663	-119.9915
(3-2-1-11)	-50.0983	54.4801	-72.4756	-115.5965	-47.6154	-56.5274
(13-3-5-14)	235.4169	49.8088	49.1214	197.1803	-115.7628	-322.8045
(3-2-1-12)	-170.2057	-66.8629	-193.3927	-230.1350	-167.5799	-176.0171
(13-3-5-15)	-429.0141	-67.9235	-591.7012		-783.2877	-444.9120

Nous remarquons que la molécule est passée par plusieurs conformations avant de se stabiliser. Le coefficient de plus forte valeur de l'OA p_z d'atome d'oxygène O_4 engagé dans la liaison hydrogène $O_4\dots H_{16}$ vaut 0.11138, celui de l'atome d'hydrogène H_{16} engagé dans cette liaison hydrogène est de 0.04880. Les OA Pz et $1s$ représentent le couple accepteur donneur de proton.

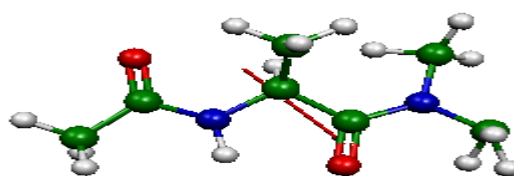
Leur recouvrement $\langle Pz/1s \rangle$ vaut 0.05244

Le schéma suivant montre La carte de la densité électronique accompagné de la légende sur la colonne verticale à gauche.

Sur cette carte de la densité électronique, nous remarquons que la charge est entre -0.4877 et -0.6411 pour l'atome d'oxygène O_4 , valeur en accord avec celles trouvées dans le tableau A4 suivant et entre 0.2794 et 0.4329 au voisinage d'atome d'hydrogène H_{16} ; valeur compatible avec celles trouvées dans le tableau A4 également..



Le schéma suivant donne la forme optimisée de cette molécule avec le moment dipolaire total μ .



$$\mu = 2.4954D$$

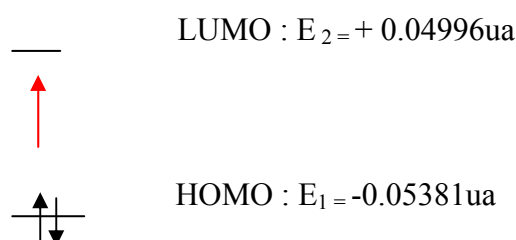
Dans le tableau A4 suivant sont données les charges Mulliken (M) et NBO du dérivé de la molécule glycine avec $R = CH_3$, $R' = CH_3$ pour les états initial, de transition et final.

Le tableau A4 :

Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO
C	1	-0.385226	-0.48045	-0.377407	-0.47073	-0.373704	-0.46822
N	2	-0.602587	-0.46583	-0.641956	-0.47734	-0.649168	-0.47398
C	3	0.651083	0.62686	0.649371	0.61244	0.711355	0.63543
O	4	-0.50861	-0.55193	-0.509648	-0.55137	-0.50119	-0.56580
C	5	0.145650	-0.17260	-0.090983	-0.15370	-0.124517	-0.14805
N	6	-0.595648	-0.65521	-0.678660	-0.65696	-0.700187	-0.66415
C	7	0.539403	0.63006	0.634744	0.62846	0.639144	0.62428
O	8	-0.481346	-0.53709	-0.502017	-0.54859	-0.519614	-0.56337
C	9	0.599825	-0.76492	-0.640477	-0.77734	-0.63481	-0.77387
H	10	0.20653	0.23262	0.232397	0.25221	0.218201	0.23533
H	11	0.232014	0.25459	0.205742	0.22559	0.225808	0.24352
H	12	0.19708	0.22349	0.18798	0.22157	0.18865	0.22280
C	13	0.412755	-0.48757	-0.380646	-0.47219	-0.390413	-0.47380
H	14	0.22663	0.26349	0.256766	0.27762	0.22713	0.26090
C	15	0.67560	-0.76090	-0.56648	-0.69764	-0.539258	-0.68216
H	16	0.3255	0.40392	0.318883	0.40435	0.32785	0.41527
C	17	0.219893	0.25640	0.230605	0.26203	0.224576	0.25816
H	18	0.24096	0.27004	0.215433	0.24975	0.211521	0.24769
H	19	0.21211	0.24925	0.209598	0.24664	0.210908	0.24740
H	20	0.180901	0.23283	0.184491	0.22852	0.181808	0.22120
H	21	0.169701	0.20828	0.185501	0.22776	0.199125	0.23734
H	22	0.356378	0.33170	0.236510	0.26732	0.232940	0.25959
H	23	0.193022	0.22694	0.213057	0.23125	0.222320	0.23182
H	24	0.262263	0.24329	0.217451	0.23325	0.217497	0.23248
H	25	0.193748	0.22273	0.209746	0.23708	0.214023	0.24020

La liaison hydrogène s'établit entre l'atome d'oxygène O_4 et l'atome d'hydrogène H_{16} . Le transfert de charge se fait de O_4 vers H_{16} : la charge d'atome d'oxygène O_4 a diminué de -0.50861 à -0.50119 en même temps la charge d'atome d'hydrogène H_{16} a augmenté de 0.3255 à 0.32785 en charge de mulliken.

Le schéma suivant montre le diagramme énergétique des OM HOMO, LUMO avec leur énergie E_1 et E_2 .



Le transfert de charge se fait d 'atome d'oxygène O₄ appartenant à la HOMO vers l'atome d'hydrogène H₁₆ appartenant à la LUMO, lors de la formation de la liaison hydrogène O₄...H₁₆. $\sigma_{nl}(2)O_4 \longrightarrow \sigma^*_{N_6 \cdots H_{16}}$ avec une énergie de stabilisation vaut 5.26 kcal/mol.

L'énergie de transfert de charge : $\Delta E = E_2 - E_1$, elle vaut 0.10377 ua

Le potentiel d'ionisation vaut 0.05381 ua. La charge transférée de O₈ vers H₁₆ vaut -0.00642, cette charge a été calculée en faisant la différence entre la charge d'atome d'oxygène O₄ avant la formation de la liaison hydrogène et après la formation de cette liaison.

Les tableaux de 7 à 9 sont données les comparaisons des paramètres géométriques entre les dérivés de glycine R=H, R' =CH₃, 1b, et R= R' = CH₃, 2b, calcul fait avec DFT.

Tableau 7 : Comparaison des liaisons pour les molécules 1b et 2b.

Liaisons	Glycine R =H,R' = CH3		Glycine R =CH3,R' = CH3	
	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1
1—2)	1.47110	1.43693	1.48049	1.44207
(2--3)	1.36537	1.38363	1.36283	1.38298
(5--6)	1.45344	1.4338	1.46335	1.44470
(6—7)	1.36378	1.3928	1.36339	1.39014
(3—4)	1.25114	1.24934	1.25250	1.25041
(7—8)	1.24415	1.24642	1.24638	1.24700
(3—5)	1.53837	1.5380	1.53504	1.54931
(7—9)	1.52820	1.50788	1.52868	1.50683
(1—10)	1.08912	1.12235	1.09469	1.11966
(1—11)	1.09688	1.12386	1.09410	1.11976
(1—12)	1.09688	1.12296	1.09134	1.11834
(5—14)	1.09786	1.12930	1.01974	1.13301
(5—15)	1.09786	1.12919	1.54823	1.53120
(9—17)	1.09018	1.1172	1.09015	1.11822
(9—18)	1.09582	1.11673	1.09562	1.12071
(9--19)	1.09580	1.11678	1.09592	1.12082
(2—13)	1.47059	1.43422	1.47959	1.43303
(6---16)	1.01942	0.99754	1.09383	0.99632

Par comparaison nous remarquons que la substitution d'un atome H par un CH₃ influe beaucoup sur la liaison N₆—H₁₆ qui passe de 1.0194 Å dans le dérivé glycine R = H et R' = CH₃ à 1.0938 Å dans le dérivé glycine R = R' = CH₃.en DFT.

Tableau 8 : Comparaisons des angles de valence pour les molécules 1b et 2b.

Angles de valence	Dérivé de gly R = H R' = CH ₃ a		Dérivé de gly R= CH ₃ R' = CH ₃ b	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1-2-3	118.6057	119.7040	115.9187	117.8715
2-3-4	122.5676	120.5006	121.403	119.121
4-3-5	119.9360	120.9319	120.4201	120.2975
5-6-7	120.3941	120.9885	121.0508	121.2462
6-7-8	121.6538	121.1408	121.9463	121.2482
8-7-9	124.2902	121.7441	123.9425	121.7076
1-2 -13	116.0281	117.8110	120.1877	116.7939
5-6 -16	113.9616	115.1575	113.7502	115.2079
3-5-6	106.4210	113.3696	105.1472	111.3943
2- 1- 10	109.0808	109.7696	111.3699	109.8375
2-1- 11	110.2018	110.4119	110.2888	110.2454
2-1- 12	110.2018	110.4518	108.116	110.1689
3-5- 14	110.8013	106.7212	112.2218	109.6367
3-5- 15	110.8035	110.3368	110.5444	107.2768
7-6- 17	108.4775	108.7764	108.4621	110.4998
7-9 -18	110.5067	110.5672	110.5338	110.1161
7-9- 19	110.5221	110.3115	110.4316	110.1016

Nous constatons que l'angle (3-5-6) passe de 106.4210° dans la molécule (a) à 105.1472° dans la molécule (b) en DFT. En AM1 il passe de 113.3696° dans (a) à 111.3943° dans (b). De même pour l'angle 3-5-15 qui diminue de 110.3368 dans (a) à 107.2769° dans (b).

Tableau 9 : Comparaison des angles dièdres pour les molécules 1b et 2b.

Angles dièdres	Glycine R=H,R'=CH ₃		Glycine R=CH ₃ ,R'=CH ₃	
	DFT	AM1	DFT	AM1
(2-4- 3-5)	179.9988	180.1313	181.0307	182.354
(2-3-5-6)	-180.0000	-160.0000	-200.0000	-200.0000
(3-5-6-7)	539.9823	112.2997	191.2202	610.6033
(6-8-7-9)	180.0146	183.5960	184.7813	176.4561
(3-2-1-10)	360.0009	568.3790	64.1158	72.4035
(1-2-3-4)	- 0.0014	0.1121	-0.3904	-0.0491
(5-6-7-8)	0.0005	13.6949	0.2510	-14.9053
(10-1-2-13)	179.9992	394.3519	-108.3245	-83.4505
(7-8-9-17)	59.8386	359.8583	0.0180	359.7523
(14-5-6-16)	480.5239	79.7760	134.7959	157.1218
(8-7-9-19)	479.9130	479.5341	120.2120	479.8136
8-7-9-18	239.7409	240.2754	-119.99153	239.6663
(3-2-1-11)	239.9575	448.3901	-56.5274	-47.6154
(13-3-5-14)	-300.5275	282.2327	-322.8045	-115.7628
(3-2-1-12)	120.0443	328.22305	-176.0172	-167.5799
(13-3-5-15)	-419.4722	-400.3454	-444.9120	-783.2877

Nous remarquons que l'angle dièdre 2-3-5-6 reste inchangé (-200.000°) dans les deux méthodes, pour la deuxième molécule, dans les deux formes optimisées ; à cause des groupements CH_3 qui gênent la variation de cet angle.

Pour la première molécule, cet angle varie de -180.00° à -160.00° car il y a moins d'empêchement stérique.

Comparaison entre les dérivés glycines $\text{R}=\text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ (a) et $\text{R}=\text{R}' = \text{CH}_3$ (b) :

-Les charges : pour (a) Les charges des atomes siège de la liaison hydrogène LH O_4 : Avant la formation de la LH vaut -0.51128 , passe à -0.51088 après la formation de la LH, pour b cette charge passe de -0.50861 à -0.50119 . On remarque la charge d'atome d'oxygène O_4 dans (a) est plus grande que dans (b).

La charge nette transférée Δq pour (a) vaut 0.00041 et celle transférée pour (b) vaut 0.000642 .

Cette charge a été calculée en faisant la différence entre les charges d'atome d'oxygène O_4 des états initial et final dans les molécules (a) et (b).

le transfert de charge est l'inverse à cause du groupement donneur CH_3 qui se trouve sur le carbone C_5 de la molécule (b). PI pour la molécule (a) vaut 0.22284 ua, pour b 0.05381 ua, on remarque une relation inverse entre PI et Δq .

-L'énergie : a diminué en passant de (a) à (b) :

-0.124209 ua enAM1, -493.12075 ua en DFT à -0.12849 ua enAM1, $-532,22386$ ua en DFT respectivement.

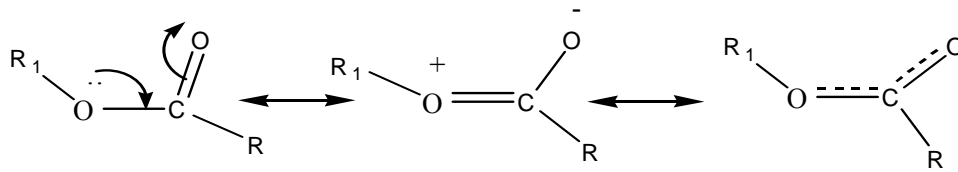
La stabilité des molécules a augmenté.

-Les énergies de la liaison hydrogène : (LH) valent pour (a) -0.000360 ua en AM1 et -0.00042 ua en DFT, -0.00251 ua pour (b) en DFT, on conclue que la LH dans (b) est plus forte que dans (a).

-La barrière d'énergie : pour (a) vaut 0.01898 ua en DFT et 0.01991 ua pour (b) en DFT.

La stabilité des molécules a augmenté en passant de (a) vers (b).

La liaison ester :

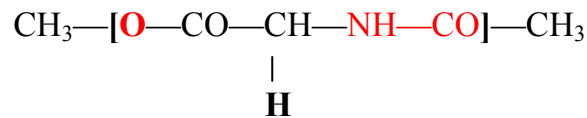


Forme hybride de résonance

-Le P_{Ka} du groupement carbonyle d'ester est inférieur à celui d'amide d'où le carbonyle d'ester est un faible accepteur de liaison hydrogène par rapport à celui d'amide [78].

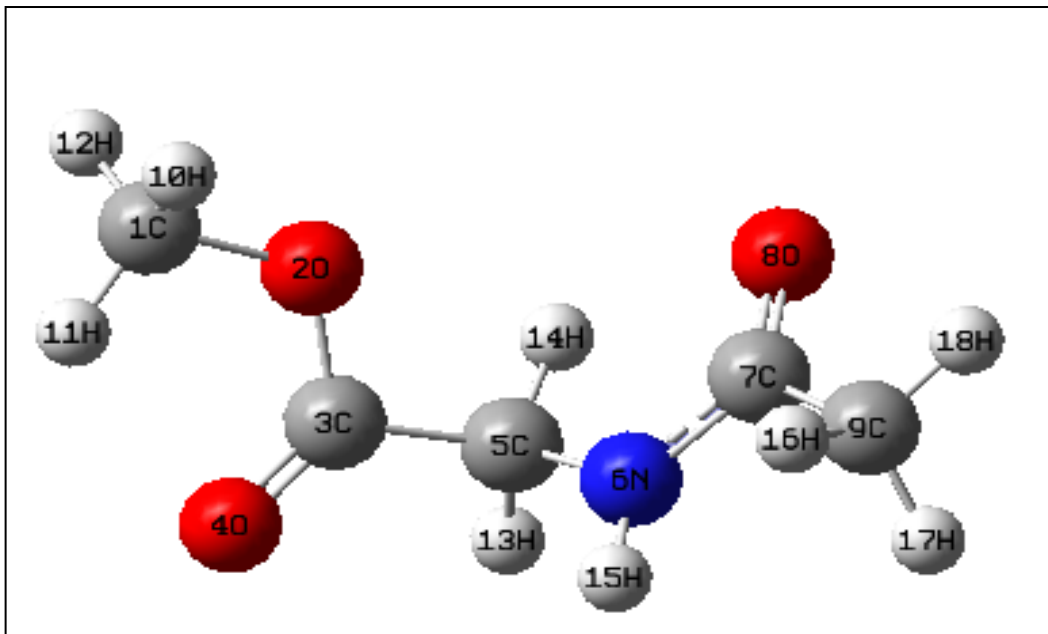
- Le groupement donneur de liaison hydrogène $-NH-$ dans la liaison amide ($-NH-CO-$) est remplacé par un atome d'oxygène dans la liaison ester ($-O-CO-$), il reste un seul groupement donneur de proton H, ($-NH-$), la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire se fait dans un seul sens.

Molécule(1c): R=H :



Le site actif de la molécule

- Représentation spatiale de la molécule :



L'atome hydrogène du substituant est l'atome H_{14} dans la représentation spatiale. En faisant varier l'angle dièdre (2-3-5-6) de 180° à -180° avec un pas de 10° , nous avons obtenu les surfaces d'énergie potentielle PES $E = f(2-3-5-6)$, tracée au moyen d'un calcul fait avec des méthodes AM1 et DFT et qui sont représentées sur les Figures 10 et 11 respectivement.

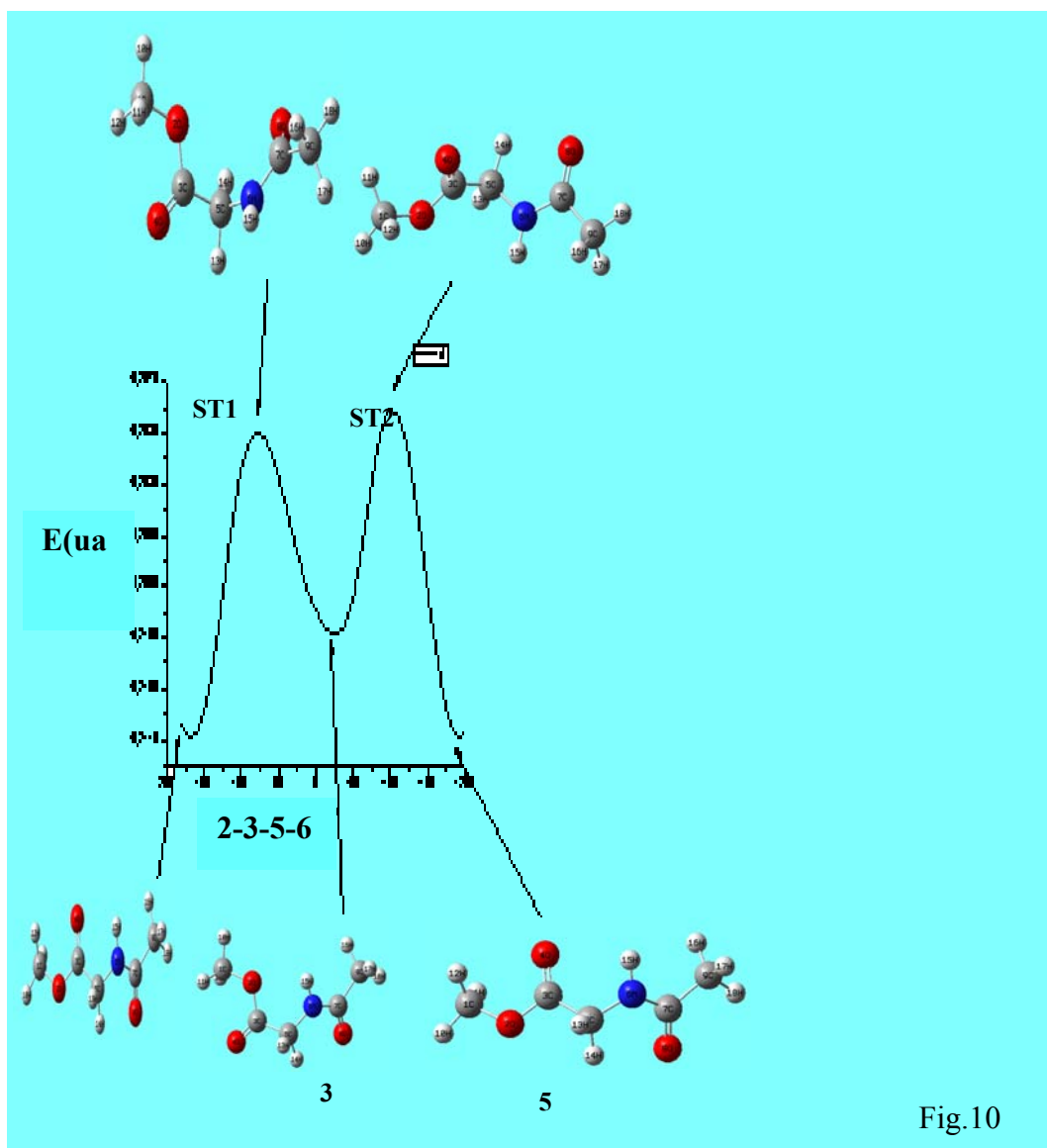
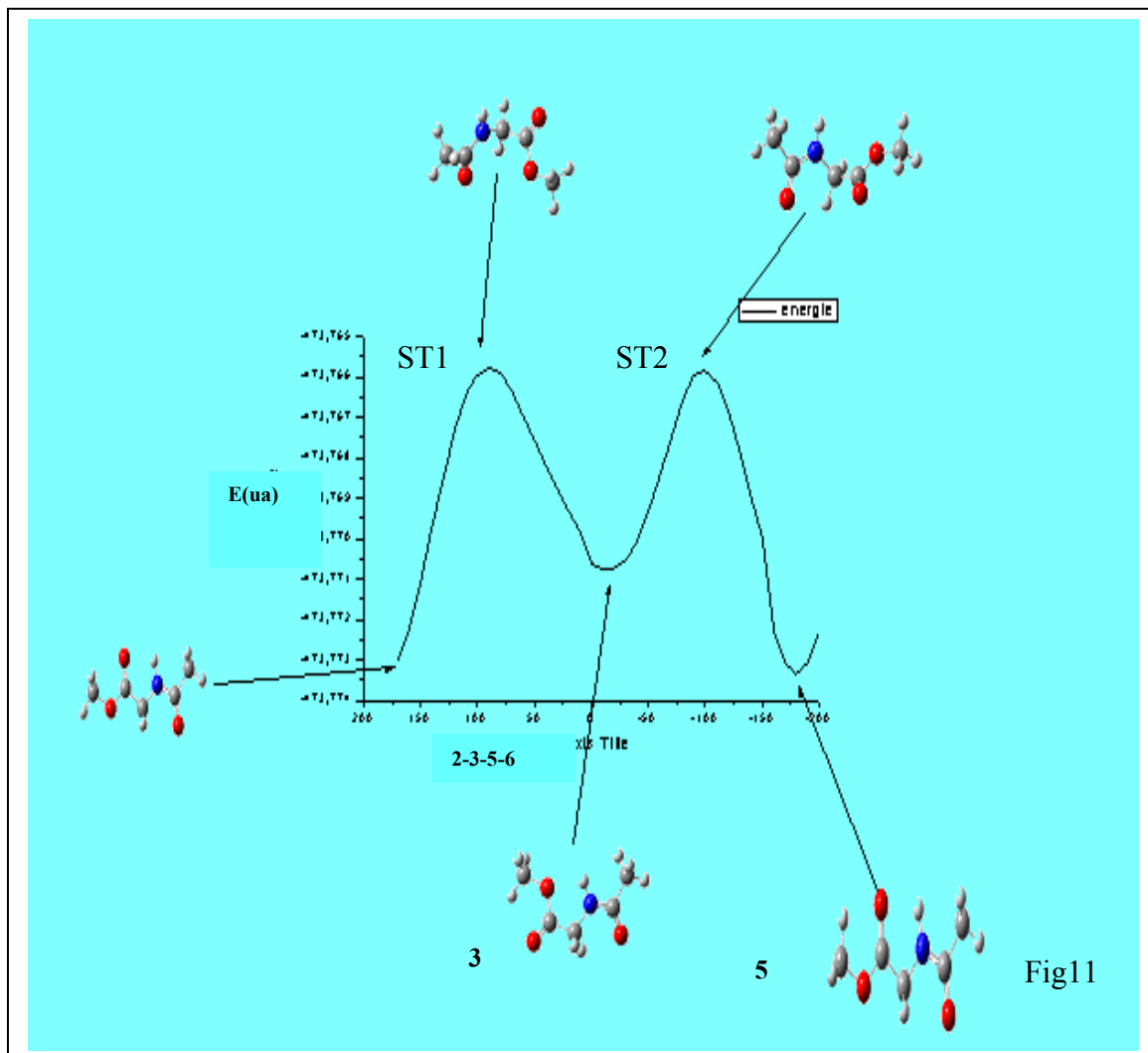


Fig.10



D'après les PES, nous voyons que les cycles formés sont tous de type cycles à cinq chaînons comme le montre la figure E.

Sur la figure E nous voyons

Les possibilités de déplacement du proton H_{15} vers les atomes d'oxygène O_4 et O_2 .

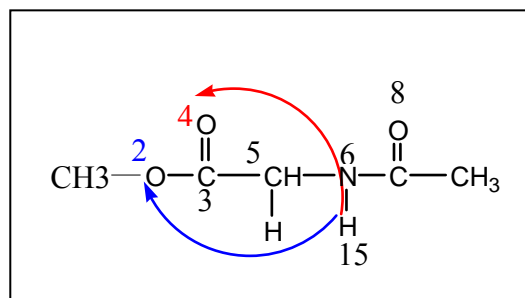


Fig E

Le cycle 3, le moins stable, d'énergie totale de -473.771 ua en DFT, et d'énergie de formation de -0.20999 ua en AM1, est formé avec les chaînons O₂C₃ C₃C₅ C₅N₆ N₆H₁₃ et la liaison hydrogène O₂...H₁₃, l'oxygène engagé dans cette liaison hydrogène est un oxygène de type éther -O-. Le cycle 5, le plus stable, d'énergie totale de -473.774 ua en DFT et d'énergie de formation de -0.21997 ua en AM1, l'oxygène engagé est de type carbonyle -CO-, les atomes qui le composent sont O₄C₃ C₃C₅ C₅N₆ N₆H₁₅ et la liaison hydrogène O₄...H₁₅. Ea vaut 0.007ua.

Dans l'état de transition ST1 le groupement ester et le groupement amide sont perpendiculaire d (2-3-5-6) = 90.0, ainsi la liaison hydrogène ne peut pas s'établir.

Dans le composé 3 les groupements CO (C₃O₄ et C₇O₈) sont extra cycliques du même coté par rapport au cycle formé, peuvent s'interagir, cet interaction déstabilise le cycle formé.

L'atome d'hydrogène H₁₅ et l'atome d'oxygène O₂ sont dans le même plan ce qui favorise la formation de la liaison hydrogène H₁₅...O₂ dans le cycle 3.

Cette conformation constitue un état intermédiaire entre l'état initial non replié et l'état final replié, son énergie vaut -0.209963ua, la liaison hydrogène O₂...H₁₅ est de 2.222Å.

Dans l'état de transition ST2 les 2 groupements CO sont du même coté, leur interaction est maximale ce qui conduit à une conformation instable.

Dans le cycle 5 l'un des groupements CO (C₃O₄) est engagé dans la liaison hydrogène H₁₅...O₄, l'interaction entre l'atome d'oxygène O₂ de la liaison ester et l'atome d'oxygène O₈ du groupement C₇O₈ est minimale. Une liaison hydrogène intramoléculaire s'établit entre O₄ et H₁₅, l'énergie de formation de la molécule vaut -0.21105 ua. En AM1.

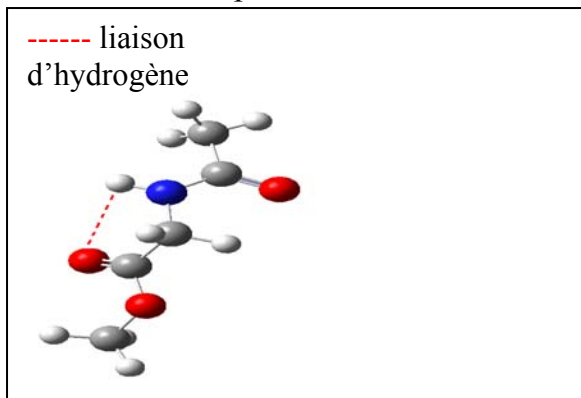
Avant la formation de la liaison hydrogène, la constante de couplage entre H₁₅ et O₄ vaut 0.582555 Hz, et entre H₁₅ O₂ elle vaut 0.461361 10⁺¹ Hz.

Après la formation de la liaison hydrogène O₂...H₁₅ la constante de couplage vaut 0.438378 et 0.613508 Hz pour la liaison hydrogène H₁₅...O₄. Ceci confirme bien la stabilité du conformere 5.

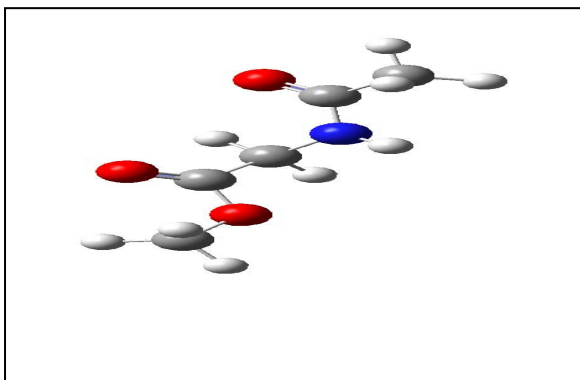
Le coefficient de la HOMO centrée sur l'atome d'oxygène O₄ est de celui de l'OA px, il vaut 0.06642, celui de la LUMO, centrée sur H₁₅, il vaut 0.02419.

Le recouvrement maximal du couple HOMO-LUMO $\langle px / 1sh \rangle$ vaut 0.10437
Quelques conformations :

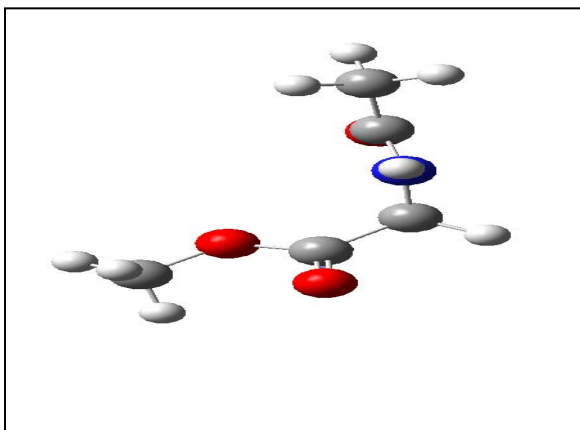
Nous donnons les conformations les plus importantes par lesquelles passe la molécule au cours du repliement



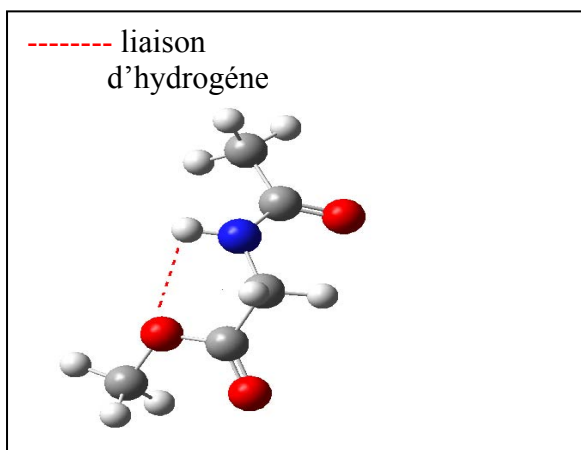
Etat stable
 $O_4 \dots H_{15}$
 $E = -0.211052 \text{ ua}$
 $D = -180.000^\circ$



Etat de transition
 $E = -0.207785 \text{ au}$
 $D = -100.000^\circ$



Etat de transition ;
 $E = -0.208019 \text{ au}$
 $D = 90.000^\circ$



$O_2 \dots H_{15}$
 $E = -0.209963 \text{ au}$
 $D = -10.000^\circ$

Les tableaux de XVI à XVIII rassemblent les paramètres géométriques du depsipeptide cas de R = H à liaison hydrogène (LH) O₄...H₁₅, où les liaisons en (Å) et les angles en degrés, calcul fait au moyen des méthodes AM1 et DFT Pour les trios états : initial, de transition et final.

Tableau XVI : Longueurs de liaisons pour la molécule 1c cas de la LH O₄...H₁₅.

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1—2	1.4292	1.4832	1.4281	1.4804	1.4293	1.4832
2—3	1.3653	1.3682	1.3672	1.3887	1.3648	1.3682
3—4	1.2326	1.2295	1.2291	1.2231	1.2327	1.2295
3—5	1.5157	1.5151	1.5203	1.5242	1.5161	1.5151
5—6	1.3945	1.3679	1.3892	1.3798	1.3940	1.3679
6—7	1.4311	1.4552	1.4281	1.4679	1.4309	1.4552
7—8	1.2451	1.2422	1.2445	1.2392	1.2451	1.2422
7—9	1.5073	1.5274	1.5079	1.5262	1.5074	1.5274
1—10	1.1178	1.0909	1.1176	1.0915	1.1178	1.0909
1—12	1.1163	1.0909	1.1165	1.0914	1.1164	1.0909
1—13	1.1164	1.0909	1.1165	1.0916	1.1164	1.0909
5—13	1.1295	1.0969	1.1285	1.0908	1.1296	1.0968
5—14	1.1303	1.0968	1.1304	1.0925	1.1301	1.0968
6---15	1.1168	1.0958	1.1167	1.0969	1.1168	1.0959
9—16	1.1168	1.0959	1.1165	1.0957	1.1167	1.0959
9—17	1.1174	1.0909	1.1175	1.0898	1.1174	1.0911
9—18	0.9952	1.0164	0.9920	1.0138	0.9953	1.0164

Nous constatons que les liaisons 2-3 ,5-6 ont légèrement diminué en AM1. En DFT il n'y a aucun changement à noter.

Tableau XVII : Angles de valence pour la molécule 1c cas de la LH O₄...H₁₅.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	116.6809	116.6865	116.89820	116.08718	116.7042	116.6849
2-3-4	118.7508	125.0582	118.63217	124.05111	118.8208	125.0586
4-3-5	129.0622	125.1026	129.15672	127.37531	128.8734	125.1037
3-5-6	121.1125	120.1777	122.42235	120.01700	121.2649	120.1788
5-6-7	120.9316	121.4242	120.89590	122.30010	120.9603	121.4229
6-7-8	121.9923	124.5089	122.08665	124.17364	121.9819	124.5113
8-7-9	115.9377	115.7691	117.42116	119.02297	115.9341	115.7713
2-1-10	113.8099	107.6505	112.94720	110.20061	113.6825	107.6486
2-1-11	103.5662	107.3771	103.77485	107.76093	103.5684	107.3775
2-1-12	109.9267	109.1775	109.92105	109.05566	109.89133	109.1756
3-5-13	109.8477	107.3748	109.87147	107.66022	109.8739	107.3755
3-5-14	107.0316	109.2601	108.10836	109.15702	106.7043	109.2990
5-6-15	108.3168	109.3394	107.30041	109.55542	108.6393	109.2966
7-9-16	110.3023	110.6226	110.31697	110.25770	110.3341	110.5517
7-9-17	110.6160	110.4721	110.73767	110.72115	110.5964	110.5422
7-9-18	108.7327	108.4587	108.61851	108.44492	108.7265	108.4585

Les angles de valence ont subi de légères variations. L'angle 4-3-5 passe de 129.0622° à 128.8734° en AM1, l'angle 3-5-14 passe également de 107.0316 à 106.7043° lors du repliement.

Les valeurs des angles de valence sont suivant la méthode.

Tableau XVIII : Angles dièdres pour la molécule 1c cas de la LH O₄...H₁₅.

Angles dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
2-4-3-5	181.6179	180.0430	179.3828	182.8521	181.5489	79.9966
2-3-5-6	180.0000	180.0000	-100.000	-100.0000	-190.0000	-180.0000
3-5-6-7	250.9203	180.9211	249.5325	245.7194	251.1795	179.97796
6-8-7-9	176.7079	179.8677	178.0211	179.6965	176.8008	179.9915
3-2-1-10	178.9761	120.5195	179.2762	118.9834	179.4996	120.5524
1-2-3-4	1.5247	0.0593	1.5087	1.2418	0.7532	-0.00580
5-6-7-8	-12.3756	-0.1653	-7.6496	-2.0815	-12.0245	0.00370
8-7-9-16	119.1238	121.635	118.3412	117.045	119.3837	120.1295
14-5-6-15	165.7055	120.5639	177.6175	182.1623	167.0569	120.1159
8-7-9-17	239.9514	241.5850	239.3195	237.1516	240.2089	240.0783
8-7-9-18	-0.3836	1.5033	-1.0261	-2.6557	-0.14569	0.09696
3-2-1-12	59.6095	-0.0471	59.8703	-1.5186	60.1529	-0.0124
4-3-5-15	-601.18778	-598.2191	-78.3844	-879.7301	971.326	-958.223
3-2-1-13	-61.6843	-120.6134	-61.3248	-122.0377	-61.1428	-120.5791
4-3-5-14	-844.4385	-841.7684	-61.5383	-1219.4773	-61.1428	1219.477

Nous constatons que la molécule étudiée a fait une rotation totale en balayant l'espace conformationnel allant de 180 à -180 en DFT et de 180 ° à -190 ° en AM1 avant de se stabilisée.

Les tableaux de XIV à XXI regroupent les paramètres géométriques du depsipeptide R=H cas du cycle à liaison hydrogène (LH) O₂...H₁₅, faits avec AM1 et DFT où les longueurs de liaisons sont exprimées en (Å), les angles en degrés, pour les trois états : initial, de transition et final.

Tableau XIV : Longueurs de liaisons pour la molécule 1c cas de la LH O₂...H₁₅.

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1—2	1.4292	1.4832	1.4288	1.4813	1.4290	1.4804
2—3	1.3653	1.3682	1.3625	1.3780	1.3677	1.3866
3—4	1.2326	1.2295	1.2316	1.2271	1.2314	1.2223
3—5	1.5157	1.5151	1.5208	1.5241	1.5162	1.5190
5—6	1.3945	1.3679	1.3891	1.3794	1.3932	1.3725
6—7	1.4311	1.4552	1.4276	1.4692	1.4291	1.4562
7—8	1.2451	1.2422	1.2447	1.2389	1.2450	1.2419
7—9	1.5073	1.5274	1.5082	1.5270	1.5078	1.5272
1—10	1.1177	1.0901	1.1178	1.0914	1.1176	1.0911
1—11	1.1164	1.0902	1.1164	1.0913	1.1164	1.0912
1—12	1.11641	1.0907	1.1164	1.0911	1.1164	1.0913
5—13	1.1295	1.0967	1.1292	1.0927	1.1307	1.1004
5—14	1.1303	1.0968	1.1299	1.0899	1.1316	1.0949
6---15	1.1168	1.0958	1.1166	1.0958	1.1166	1.0957
9—16	1.1167	1.0961	1.1166	1.0959	1.1166	1.0961
9—17	1.1174	1.0901	1.1175	1.0898	1.1174	1.0900
9—18	0.9952	1.0164	0.9915	1.0141	0.9945	1.0133

Nous remarquons que la liaison 2--3 a augmenté lors du passage de l'état initial non replié où elle est de 1.3682Å à 1.3866 Å à l'état final replié, la liaison 5—6 est passée de 1.3679 Å à 1.3725 Å en DFT. En AM1 ces liaisons ont subi de légères variations en passant de 1.3653 Å à 1.3677 Å pour la liaison 2—3 et 1.3945 Å à 1.3932 Å pour la liaison 5—6.

Tableau XX: Angles de valence pour la molécule 1c cas de la LH O₂...H₁₅.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	116.6809	116.6865	116.90198	116.3891	116.7269	116.3409
2-3-4	118.7508	125.0582	118.95758	124.44826	118.1982	124.0100
4-3-5	129.0624	125.1026	127.51068	126.0391	126.3497	125.4049
3-5-6	121.1125	120.1777	122.51083	120.23550	121.5033	119.9072
5-6-7	120.9316	121.4242	120.98157	122.42069	120.9997	121.9903
6-7-8	121.9923	124.5089	122.03421	124.14340	121.9415	124.2567
8-7-9	115.9378	115.7691	117.44922	118.70893	116.0833	116.4962
2-1-10	113.8099	107.6505	113.52154	109.57751	116.9015	112.6601
2-1-11	103.5662	107.3771	103.63596	107.52483	103.6731	107.5108
2-1-12	109.9267	109.1775	109.90598	109.14711	109.8319	108.7712
3-5-13	109.8477	107.3748	109.88574	107.49545	109.8905	107.7718
3-5-14	107.0316	109.2601	106.41369	108.71414	105.6370	107.0666
5-6-15	108.3168	109.3394	108.37710	110.27528	106.9798	109.7389
7-9-16	110.3023	110.6226	110.41166	110.48949	110.4336	110.8462
7-9-17	110.6161	110.4721	110.65031	110.54532	110.5312	110.1684
7-9-18	108.7327	108.4587	108.62580	108.44376	108.7106	108.4911

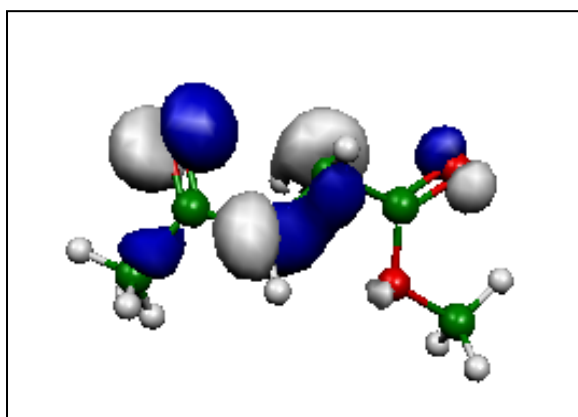
Nous remarquons que l'angle 2-3-4 diminue en passant de 125.0582° à 124.0100° en DFT. En AM1 cet angle a subi une simple variation. En AM1 l'angle 5-6-15 est passé de 108.3168° à 106.9798° lors du repliement. En DFT cet angle subi une légère augmentation car il passe de 109.3394° à 109.7389°.

Tableau XXI: Angles dièdres pour la molécule 1c cas de la LH O₂...H₁₅.

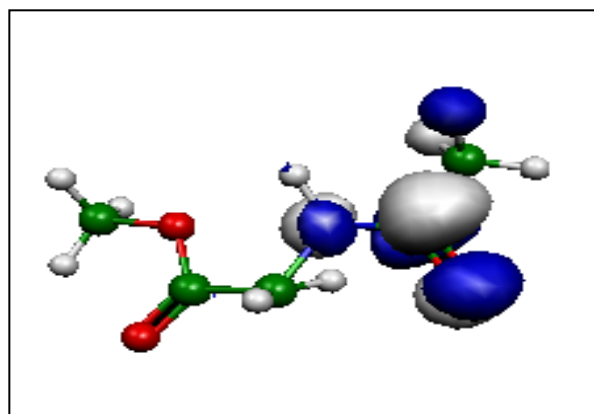
Angles dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
2-4-3-5	181.6179	180.0430	181.0228	177.0017	177.6838	177.6552
2-3-5-6	180.0000	180.0000	80.0000	90.0000	-20.0000	-10.0000
3-5-6-7	250.9203	180.9211	247.6513	245.2373	254.1222	214.352
6-8-7-9	176.7079	179.8677	177.9963	179.3400	176.8209	179.4026
3-2-1-10	178.9761	120.5195	180.2132	120.2563	180.6693	122.2884
1-2-3-4	1.5247	0.0593	-0.6247	0.9932	-1.4155	-0.8138
5-6-7-8	-12.3756	-0.1653	-7.1997	-2.1477	-11.2405	-3.9271
8-7-9-16	119.1238	121.6346	119.3319	120.2253	120.2410	125.7465
14-5-6-5	165.7055	120.5630	177.3554	181.8578	171.2408	145.1887
8-7-9-17	239.9514	241.5850	240.2900	240.2871	241.0909	245.7102
8-7-9-18	-0.3836	1.5033	-0.1212	0.2510	0.6631	5.3294
3-2-1-12	59.6095	-0.0471	60.8242	-0.3935	61.3072	1.8977
4-3-5-15	601.1870	598.2191	-700.643	685.9735	796.8288	784.0550
3-2-1-13	-61.6843	-120.613	-60.4269	-120.924	-59.9248	118.4890
4-3-5-14	844.4385	841.7684	942.9212	-923.000	1224.3107	1219.4773

L'angle dièdre 2—3—5—6 passe de la valeur 180.00° dans la forme linéaire non repliée à la valeur -10.00° dans forme angulaire repliée en DFT et -20.00° en AM1. Nous remarquons que dans le depsipeptide R = H on atteint la forme totalement repliée du cycle à liaison hydrogène O₂.....H₁₅ où l'angle dièdre -10° en DFT, -20° en AM1 avant la forme repliée du cycle O₄.....H₁₅ où l'angle dièdre -180° en DFT et -190° en AM1.

Le schéma suivant montre les OM frontières la HOMO et la LUMO de la molécule étudiée du depsipeptide avec R = H cas du cycle à liaison hydrogène ...H₁₅ et les atomes qui les composent :

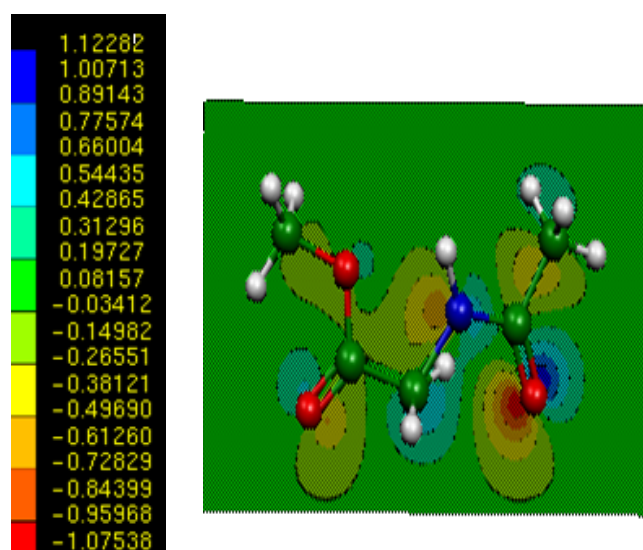


La HOMO



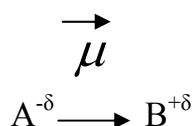
La LUMO

Le schéma suivant montre la carte de la densité électronique de la molécule étudiée depsipeptide R= H cas du cycle à LH O₂...H₁₅.

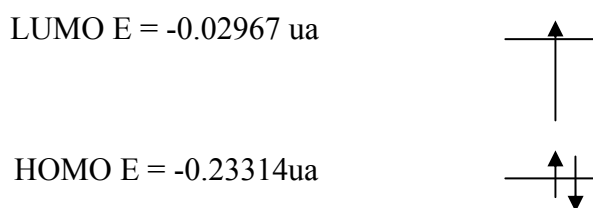
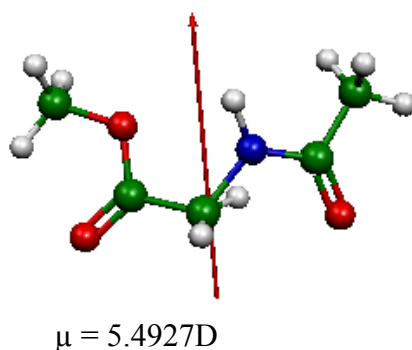


Les traits rouges indiquent les zones de fortes densités électroniques qui se trouvent autour des atomes d'oxygènes O₄ et O₈, et les bleus indiquent les zones pauvres en électrons qui se trouvent autour des liaisons hydrogènes engagé da la liaison hydrogène.

Le moment dipolaire indique la façon dont les charges sont distribuées sur les liaisons polaires de la molécule.



Les schémas suivants montrent le moment dipolaire total μ de la molécule étudiée, son orientation et le diagramme énergétique :



Le potentiel d'ionisation PI = $-E_{\text{HOMO}} = 0.23314$ ua.

L'énergie de transfert de charge (gap) $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} = 0.20347$ ua

Les tableaux A7 et A8 regroupent les charges de Mulliken (M) et NBO de la molécule étudiée du depsipeptide cas de R=H avec les cycles à liaisons hydrogènes (LH) O₂....H₁₅ et O₄.....H₁₅ respectivement, calculé avec la méthode DFT.

Tableau A7: Charges pour le cycle à LH O₂..... H₁₅

Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charge M	Charge NBO	Charge M	Charge NBO	Charge M	Charge NBO
C	1	-0.35800	-0.36627	-1.61100	-1.7114	0.40509	0.39470
O	2	-0.50043	-0.48633	1.05263	1.1851	0.43434	-0.42168
C	3	0.64010	0.72690	0.56204	0.44754	0.04833	0.08896
O	4	-0.48097	-0.53319	-0.60823	-0.6267	0.13117	-0.04202
C	5	-0.23696	-0.36415	-0.31651	-0.3750	0.49851	0.26801
N	6	-0.70928	-0.67156	-0.84392	-0.7689	0.64546	-0.72040
C	7	0.63473	0.62700	0.67065	0.65773	0.21799	0.46187
O	8	-0.50665	-0.54941	0.51060	-0.5447	0.41669	-0.46397
C	9	-0.63851	-0.77689	0.63495	-0.7814	0.61624	-0.75983
H	10	0.21742	0.22603	0.20342	0.2369	0.23477	0.23549
H	11	0.23123	0.23303	0.20368	0.23739	0.20458	0.20721
H	12	0.21704	0.22602	0.20390	0.23718	0.22979	0.23050
H	13	0.25403	0.26938	0.26013	0.27336	0.08250	0.27713
H	14	0.25667	0.27004	0.30209	0.30249	0.04091	0.03619
H	15	0.32685	0.41281	0.36451	0.44080	0.46177	0.26320
H	16	0.21130	0.24735	0.23319	0.26187	0.19558	0.23043
H	17	0.21286	0.24849	0.22107	0.25432	0.21284	0.24887
H	18	0.22853	0.26075	0.24791	0.27369	0.22180	0.25473

Nous remarquons que la charge d'atome d'oxygène O₂ a diminué de -0.50043 à -0.43434, la charge d'atome d'hydrogène H₁₅ a augmenté de 0.32685 à 0.46177 lors de la formation de la liaison hydrogène.

La charge transférée de l'oxygène O₂ appartenant à la HOMO vers l'hydrogène H₁₅ appartenant à la LUMO vaut -0.06609

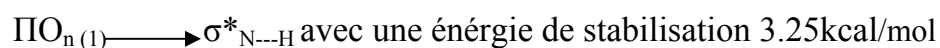
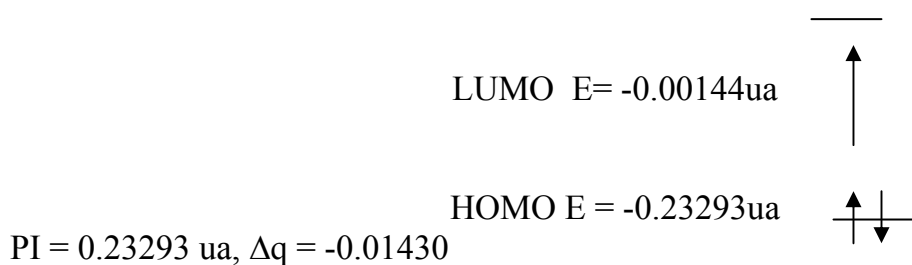


Tableau A8: Charges pour le cycle à LH O₄...H₁₅

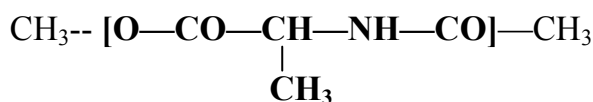
Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charges M	Charges NBO	Charges M	Charges NBO	Charges M	Charges NBO
C	1	0.35677	-0.36627	-0.35598	-.37026	-0.35628	-0.36584
O	2	-0.50566	-0.48633	-0.50773	-0.4998	-0.51069	-0.48981
C	3	0.64681	0.72690	0.65590	0.70652	0.65543	0.72647
O	4	-0.48408	-0.53319	-0.47067	-0.50566	-0.46978	-0.53536
C	5	-0.23431	-0.36415	-0.28033	-0.3669	-0.24478	-0.38346
N	6	-0.71199	-0.67156	-0.67532	-0.6588	-0.71486	-0.66618
C	7	0.63804	0.62700	0.63730	0.63017	0.63758	0.63006
O	8	-0.50858	-0.54941	0.49011	-0.5364	-0.50547	-0.54588
C	9	-0.63892	-0.77689	-0.63805	-0.77638	-0.63938	-0.77759
H	10	0.21935	0.22603	0.21313	0.22275	0.218447	0.22545
H	11	0.23089	0.23303	0.22916	0.23234	0.23079	0.23305
H	12	0.21932	0.22602	0.20783	0.21901	0.21864	0.22560
H	13	0.25296	0.26938	0.22608	0.25295	0.25997	0.27489
H	14	0.25363	0.27004	0.26914	0.28157	0.25372	0.27360
H	15	0.32676	0.41281	0.31582	0.40530	0.33018	0.41643
H	16	0.21094	0.24735	0.21831	0.25178	0.20962	0.24646
H	17	0.21288	0.24849	0.21049	0.24706	0.216263	0.25065
H	18	0.22872	0.26075	0.23503	0.26475	0.22979	0.26145

Nous remarquons que la charge d'O₄ a diminué de la valeur -0.48408 dans la forme non repliée à -0.46978 dans la forme repliée et la charge du H₁₅ a augmenté de 0.32676 dans la forme non repliée à 0.33018 dans la forme repliée .Le transfert de charge se fait de O₄ vers H₁₅. La charge transférée vaut -0.01430.

Le diagramme énergétique de la molécule étudiée :



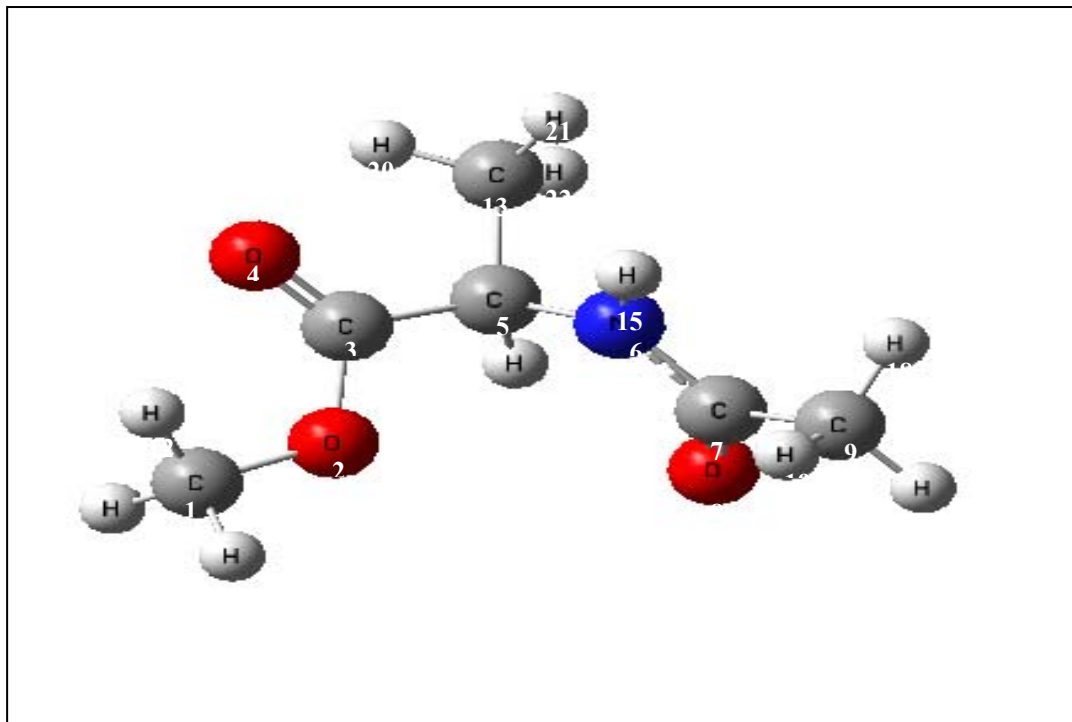
Molécule (2c): R=CH₃:



Le fragment de la molécule représentant le site actif

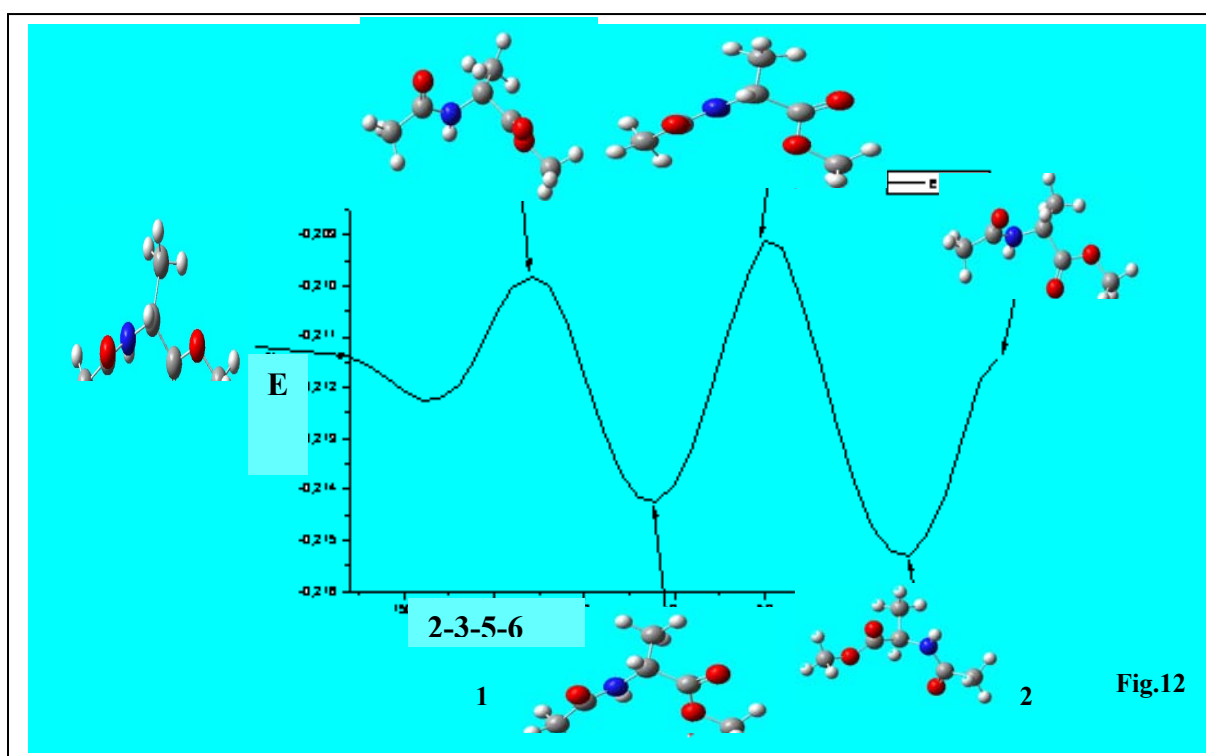
Représentation spatiale de la molécule :

Représentation spatiale de la molécule :



L'atome d'hydrogène H_{14} dans le depsipeptide $R=H$ est remplacé par un groupement CH_3 . En faisant varier l'angle dièdre (2-3-5-6) de 180° à -180° avec un pas de 10° , nous avons obtenu la surface d'énergie potentielle PES $E = f(2-3-5-6)$, tracée au moyen d'un calcul fait avec des méthodes AM1 et DFT et qui sont représentées sur les Fig. 12 et 13 respectivement.

Les conformations privilégiées sont représentées sur la surface d'énergie potentielle.



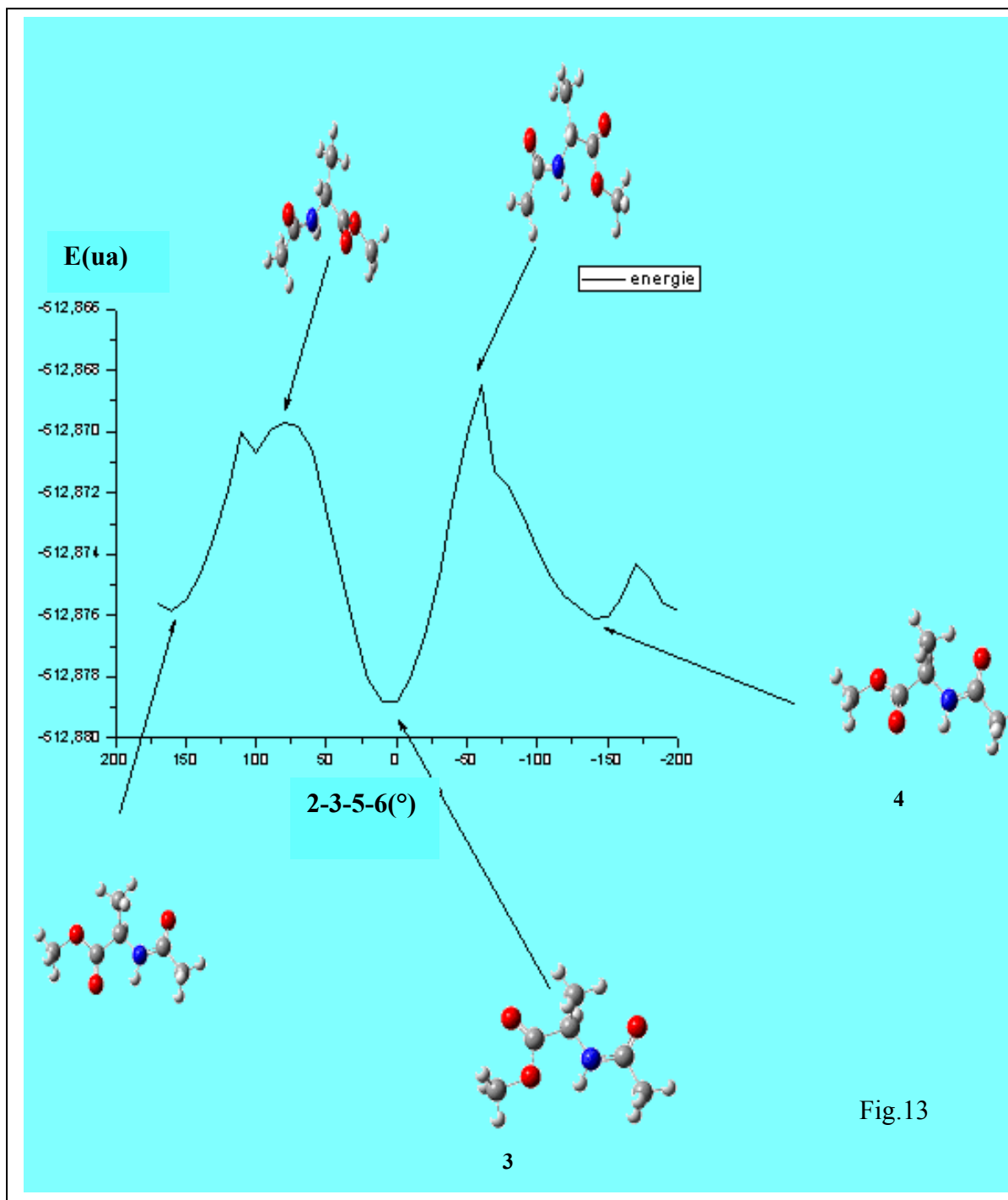


Fig.13

Sur les minima des PES ils apparaissent deux types de cycles à cinq chaînons, dans lesquels il y a une liaison hydrogène intramoléculaire comme le montre la figure suivante F :

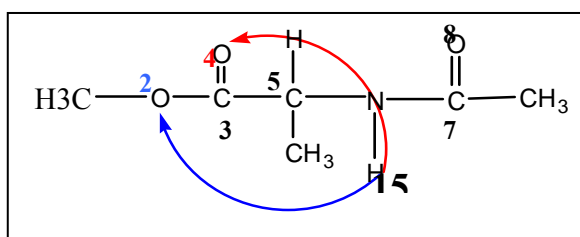


Fig.F

Le cycle formé numéroté 2, Fig 13, le plus stable, contient les chaînons suivants: O₂C₃ C₃C₅ C₅N₆ N₆H₁₅, fermé par la liaison hydrogène intramoléculaire H₁₅...O₂. L'atome d'oxygène O₂ engagé dans cette liaison est un oxygène éther **-O-**. L'énergie totale de la molécule vaut -512.87879ua en DFT, énergie de formation est de -0.215234 ua en AM1. L'énergie de la liaison hydrogène **O₂...H₁₅** vaut -0.00402 ua en DFT et -0.002817 ua en AM1, sa longueur vaut 1.9576Å. Ea vaut 0.005ua.

- Dans le second cycle formé, numéroté 3, le moins stable relativement, renferme les chaînons suivants : O₄C₃ C₃C₅ C₅N₆ N₆H₁₅ fermé par la liaison hydrogène intramoléculaire O₄...H₁₅. L'atome d'oxygène engagé est un oxygène carbonyle **-CO-**. Ici l'énergie vaut -512.87611 au en DFT, l'énergie de formation de la molécule vaut 0.211516 ua en AM1. Energie de la liaison hydrogène **O₄...H₁₅** vaut -0.00134 et -0.0008667 ua enAM1, sa longueur vaut 1.955 Å. La liaison N₆—H₁₅ avant la formation de la liaison hydrogène vaut Å (1.016 Å) en AM1 et DFT et après la formation de cette liaison elle vaut 1.0164 Å en AM1 (1.018) en DFT pour le cycle 3 et 1.032 Å en DFT pour le cycle 2.

Dans le cycle 2, les deux groupements CO extra cycliques, sont du même coté du cycle formé, l'orientation du groupement CH₃ attaché à C₅ affaiblit l'interaction entre ces deux CO : d'où on obtient un composé relativement stable.

Le cycle 3, contient deux groupements CO l'un d'eux est engagé dans la liaison hydrogène O₄...H₁₅ l'autre ne réagit pas avec l'oxygène O₂, le groupement CH₃ lié à C₅ sépare les deux oxygènes O₂ et O₄ du groupement CO : résultat il y a moins d'interaction entre CO₈ et O₂.

L'angle formé par les atomes N₆H₁₅...O₄= 120.317 degrés.

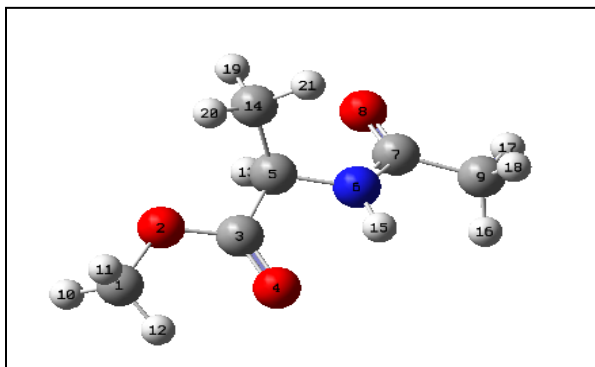
Le calcul des constantes de couplage calculées avant et après la formation des liaisons hydrogène O₂...H₁₅ et O₄...H₁₅ pour les cycles 2 et 3 donne :

Le cycle 3 avant elle vaut 0.594444 10⁻¹ hertz et après elle vaut 0.222038 hertz, pour le cycle 4 elle est de 0.880079 10⁻¹ hertz avant et après elle vaut 0.261996 hertz.

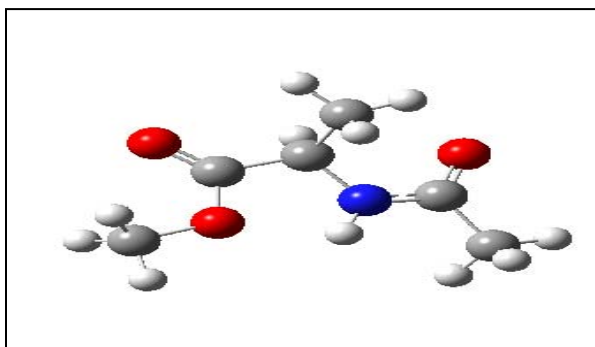
Par comparaison des résultats, on voit que 2 à liaison hydrogène (LH) O₂...H₁₅ est le plus stable. Ce résultat est l'inverse de ce qu'il a été trouvé dans le cas de depsiptide avec R = H où le cycle à LH O₄...H₁₅ est le plus stable.

Quelques conformations :

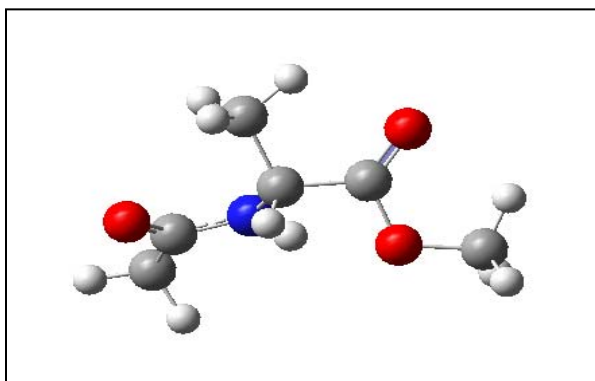
Nous donnons ci-dessous quelques conformations correspondant aux principales étapes par lesquelles passe la molécule pendant son repliement.



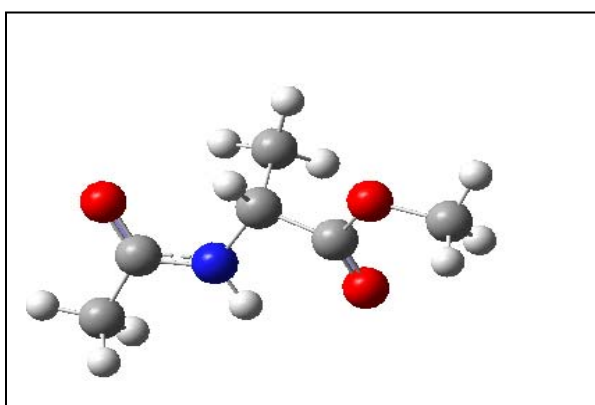
Eta de transition 1
E = -512.86969 ua
D = 80.00°



Etat stable 1
E = -512.87879 ua
D = 10.00°



Etat de transition 2
E = -512.8656 ua
D = -60.00°



Etat stable 2
E = -512.87611 ua
D = -140.00°

Dans les tableaux XXII à XXIV sont groupés les paramètres géométriques de la molécule du depsipeptide cas de R=CH₃ avec la liaison hydrogène(LH) O₂...H₁₅, calculés avec les méthodes AM1 et DFT, où les longueurs de liaisons sont exprimées en (Å), les angles en degrés (°) des trois états : initial, de transition et final.

Tableau XXII : Longueurs de liaisons pour la molécule 2c à LH O₂...H₁₅.

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2	1.4285	1.4825	1.4282	1.4794	1.4294	1.4790
2-3	1.3646	1.3714	1.3667	1.3915	1.3675	1.3848
3-4	1.2322	1.2300	1.2294	1.2231	1.2323	1.2238
3-5	1.5269	1.5191	1.5294	1.5312	1.5232	1.5180
6-7	1.3914	1.3704	1.3860	1.3797	1.3898	1.3682
5-6	1.4435	1.4638	1.4395	1.4735	1.4429	1.4624
7-8	1.2457	1.2431	1.2451	1.2390	1.2458	1.2444
7-9	1.5069	1.5269	1.5073	1.5268	1.5079	1.5276
1-10	1.1174	1.0915	1.1172	1.0914	1.1162	1.0933
1-11	1.1156	1.0912	1.1164	1.0933	1.1161	1.0914
1-12	1.1164	1.0915	1.1158	1.0913	1.1158	1.0909
5-13	1.1367	1.0970	1.1346	1.0896	1.1376	1.0968
5-14	1.5389	1.5604	1.5401	1.5504	1.5387	1.5528
6-15	0.9937	1.0169	0.9908	1.0150	0.9931	1.0138
9-16	1.1180	1.0962	1.1177	1.0962	1.1169	1.0960
9-17	1.1162	1.0900	1.1164	1.0897	1.1702	1.0899
9-18	1.1176	1.0956	1.1174	1.0961	1.1170	1.0960

Nous remarquons que les liaisons 1—2, 3—5 et 5--6 ont diminué lors du passage de la forme non repliée à la forme repliée, 2—3 a augmenté pour permettre à la molécule de se plier convenablement, 5—14 a augmenté lors de la substitution de H par C.

Tableau XXIII : Angles de valence pour la molécule 2c à LH O₂...H₁₅.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	118.5665	116.4585	118.0556	115.8105	116.7418	114.9122
2-3-4	119.2466	124.3851	118.9547	123.0567	117.9041	122.7581
4-3-5	128.4527	125.3367	127.2601	126.9842	125.8559	125.4352
3-5-6	121.5515	119.3644	122.7340	120.8721	121.7615	120.0034
5-6-7	121.0901	121.4694	121.1434	122.4016	121.1650	121.7432
6-7-8	121.9531	124.4128	122.01225	124.2821	121.8317	124.2082
8-7-9	116.1273	116.1001	117.2580	117.4160	116.1621	116.4590
2-1-10	111.1941	106.7163	109.0011	105.6672	114.5274	110.9207
2-1-11	105.3357	106.4867	104.4710	106.2912	109.4772	110.2406
2-1-12	106.5222	108.3282	111.8368	109.3214	110.2531	110.2283
3-5-13	112.4355	109.2685	107.8295	109.1264	103.6672	104.8201
3-5-14	107.4337	108.4532	109.1047	109.1064	108.3831	108.9028
5-6-15	110.0655	111.9149	109.6428	112.0659	107.7742	108.2207
7-9-16	109.8130	110.4988	110.0377	110.2289	110.2886	110.4411
7-9-17	110.7007	108.6237	110.4661	109.3344	109.2012	109.0437
7-9-18	110.4511	110.4412	110.4312	110.4419	110.5114	110.3744

L'angle 3-5-6 a augmenté de 119.3644° à 120.0034 ° à cause de l'effet stérique de CH₃ lors du repliement. L'angle 5-6-15 a diminué de la valeur 111.9149 et 110.0655° à 108.2207 et 107.7742° en DFT et AM1 respectivement, pour permettre l'approche du proton H₁₅ et O₄.

Tableau XXIV : Angles dièdres pour la molécule 2c à LH O₂...H₁₅.

Angles dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
2-4-3-5	181.7142	184.27208	175.6897	171.1103	181.1439	183.8446
2-3-5-6	180.0000	180.0000	80.0000	80.0000	10.0000	10.0000
3-5-6-7	105.5849	155.8559	119.3556	118.9908	105.8631	166.6323
6-8-7-9	182.7211	179.8567	180.02712	180.2436	182.7547	179.9387
3-2-1-10	233.3535	226.8980	144.2611	142.4533	67.9425	66.06307
1-2-3-4	-1.2846	1.8981	-2.1616	-2.6081	1.1533	1.3290
5-6-7-8	12.02736	4.49939	1.10237	0.81838	10.9713	1.4487
8-7-9-17	117.6234	-118.906	-18.233211	-119.346	119.6480	-119.7165
14-5-6-16	73.7431	113.1884	59.56198	62.06745	71.3750	109.8063
8-7-9-18	2.1221	1.1195	1.4717	0.7295	-0.0284	0.47136
8-7-9-19	237.7432	-238.714	-238.517	-238.9684	240.3222	-239.3930
3-2-1-11	114.9939	108.0305	24.5208	21.7807	-53.2415	-54.2834
13-3-5-16	115.0209	110.4293	22.1356	21.6567	-52.14292	-53.9298
3-2-1-12	-6.7181	-12.4436	-97.0765	-98.1597	-72.5602	-174.3386
13-3-5-15	127.3741	-129.5389	221.0341	-214.2051	-96.3860	297.3129

Nous remarquons que la molécule arrive à l'état final en DFT et en AM1 en même temps.

Dans les tableaux de XXV à XXVII sont groupés les résultats de calcul du dérivé de depsipeptide avec $R = CH_3$, faits au moyen des méthodes AM1 et B3LYP dans les états initial, de transition et final, où les longueurs de liaisons sont exprimées en (Å) et les angles en degrés, pour le cycle à liaison hydrogène (LH) $O_4 \dots H_{15}$.

Tableau XXV: Longueurs de liaisons pour le cycle à liaison hydrogène LH $O_4 \dots H_{15}$

Longueurs de liaisons	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1—2	1.4285	1.4825	1.4282	1.4794	1.4292	1.4822
2—3	1.3647	1.3714	1.3645	1.3915	1.3628	1.3682
3—4	1.2322	1.2300	1.2318	1.2231	1.2321	1.2296
3--5	1.5269	1.5191	1.5277	1.5312	1.5268	1.5171
6--7	1.3914	1.3704	1.3881	1.3797	1.3856	1.3701
5--6	1.4435	1.4638	1.4428	1.4735	1.4401	1.4692
7--8	1.2457	1.2431	1.2454	1.2390	1.2457	1.2428
7—9	1.5064	1.5269	1.5081	1.5268	1.5079	1.5283
1--10	1.1174	1.0915	1.1165	1.0914	1.1153	1.0932
1--11	1.1156	1.0912	1.1168	1.0933	1.1172	1.0917
1--12	1.1164	1.0915	1.1161	1.0914	1.1162	1.0918
5--13	1.1367	1.0970	1.1363	1.0896	1.1351	1.0888
5—14	1.5389	1.5604	1.5433	1.5504	1.5347	11.5534
6—15	0.9937	1.0169	0.9908	1.0150	0.9921	1.0165
9--16	1.1180	1.0962	1.1170	1.0962	1.1172	1.0957
9--17	1.1162	1.0900	1.1171	1.0897	1.1168	1.0901
9—18	1.1176	1.0956	1.1168	1.0961	1.1173	1.0958

Nous constatons que les longueurs de liaisons en DFT varient dans le même sens que'en AM1

Tableau XXVI: des angles de valence pour le cycle à liaison hydrogène(LH)O₄...H₁₅.

Angles de valence	Etat initial		Etat de transition		Etat inal	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
1-2-3	118.5665	116.4585	118.5879	116.4322	116.85644	115.27784
2-3-4	119.2466	124.3851	118.8422	123.91476	119.07516	123.94046
4-3-5	128.4527	125.3367	127.6526	127.53085	128.12900	124.60754
3-5-6	121.5515	119.3644	122.1938	119.04488	122.67890	120.62199
5-6-7	121.0901	121.4694	121.1111	121.68556	121.16700	121.66975
6-7-8	121.9531	124.4128	121.8982	124.59770	121.93603	124.25306
8-7-9	116.1273	116.1001	117.0911	116.79888	116.91906	115.89442
2-1-10	111.1941	106.7163	112.0122	106.07052	109.86659	105.72410
2-1-11	105.3357	106.4867	112.4093	109.10255	109.33504	110.00768
2-1-12	106.5222	108.3282	106.8602	107.64396	103.78541	104.71609
3-5-13	112.4355	109.2685	105.0275	107.54129	110.31092	110.40673
3-5-14	107.4337	108.4532	108.5392	108.65130	108.90228	110.99001
5-6-15	110.0655	111.9148	109.8607	110.27655	108.44669	108.82637
7-9-16	109.8130	110.4988	110.1596	110.25461	110.29164	110.43760
7-9-17	110.7007	108.6237	109.1925	109.63775	109.72240	108.12689
7-9-18	110.4511	110.4412	110.6784	110.36787	110.40326	110.73787

La même remarque pour l'angle de valence 3—5—6 a augmenté légèrement de la conformation initiale à la conformation finale à cause du groupement CH₃ lié à C₅ situé entre C₃ et N₆ qui empêche l'ouverture de cet angle, de même l'angle 3-5-15 a diminué de 111.91486° et 110.06550° à 108.82637° et 108.44669° en DFT et AM1 respectivement, lors d'approche du proton H₁₅ vers l'atome d'oxygène O₄.

Tableau XXVII : Angles dièdres pour le cycle à liaison hydrogène (LH) O₄...H₁₅.

Angles dièdres	Etat initial		Etat de transition		Etat inal	
	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP	AM1	B3LYP
2-4-3-5	181.7142	184.2720	176.1865	178.8441	78.0067	175.52306
2-3-5-6	180.0000	180.0000	-50.0000	-60.0000	-130.0000	-140.0000
3-5-6-7	105.5849	155.8560	110.0755	172.653	114.5434	167.1595
6-8-7-9	182.7211	179.8567	182.1409	180.3233	181.2533	179.6283
3-2-1-10	233.3535	226.8980	11.8869	-2.2854	-68.9951	-74.2172
1-2-3-4	-1.2846	1.8981	0.5276	-0.1322	-0.4235	0.7273
5-6-7-8	12.0273	4.4993	9.1658-	6.6214	5.1904	-2.1234
8-7-9-17	117.6234	-118.906	1180073	-115.8086	119.8614	-117.1967
14-5-6-6	73.7431	113.1884	69.3737	135.0125	64.9564	95.3505
8-7-9-18	2.1221	1.1195	1.4542-	4.1035	-0.13419	2.6366
8-7-9-19	237.7432	-238.714	238.7557-	-235.2783	240.3594	-237.305
3-2-1-11	114.9939	108.0305	109.48150	123.0228	188.4119	-193.3476
13-3-5-6	115.0209	110.4293	-108.454	-122.5158	189.3032	-95.3162 -
3-2-1-12	-6.7181	-12.4436	-227.58041	-242.0267	308.5464	313.6106
3-3-5-15	127.3741	-129.5389	-351.87098	-361.2189	431.9722	-34.9134

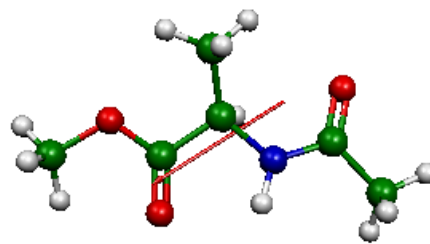
Nous remarquons que l'angle dièdre varie de 180.000° à -140.000° pour atteindre la conformation finale.

Les schémas suivants montrent les deux OM frontières LA HOMO qui est centrée sur la l'atome d'oxygène O_4 , avec un coefficient de plus grande valeur est celui de l'OA Px, qui vaut 0.06943 et la LUMO, le coefficient de l'atome d'hydrogène de plus grande valeur est celui d'OA 1s vaut 0.06943.

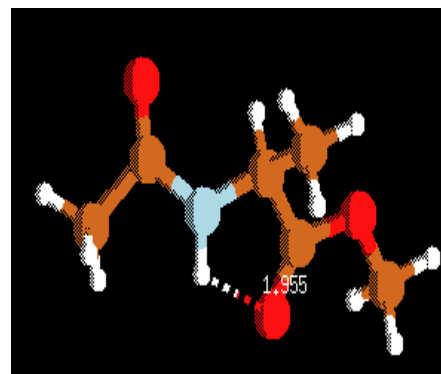
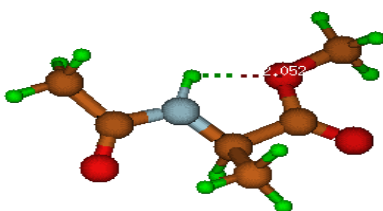


L'interaction se fait se fait entre les OM frontières (O-L) HOMO-LUMO donnant à un recouvrement maximum des atomes d'oxygène O_4 et d'hydrogène H_{15} qui participent à la formation de la liaison hydrogène $O_4 \dots H_{15}$ et qui ayant les plus grands coefficients. Ce recouvrement $\langle px/1s \rangle$ vaut 0.09538.

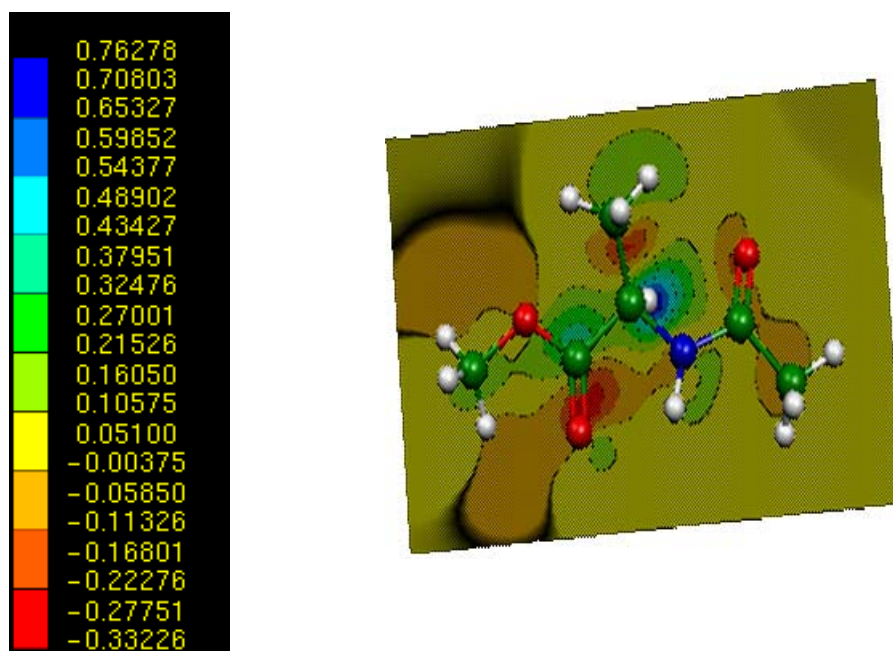
Moment dipolaire total de la molécule étudiée $\mu = 3.1546$ Debye, cas du cycle à liaison hydrogène $O_4 \dots H_{15}$.



La molécule optimisée dans le cas des cycles à liaison hydrogène $O_2 \dots H_{15}$ et $O_4 \dots H_{15}$



La carte de densité électronique de la molécule depsipeptide R=CH3



Les traits rouges de la légende indiquent les sites de plus fortes densités électroniques et ceux en bleus indiquent les sites pauvres en électrons ;

La densité électronique est grande autour des atomes d'oxygènes O₄ et O₈ et un peu moins autour de l'azote N₆. Les sites pauvres en électrons sont autour des hydrogènes et en particulier celui engagé dans la liaison hydrogène.

Lors des interactions entre les atomes d'hydrogène H₁₅ et d'oxygène O₄ dans le cas du cycle à liaisons hydrogène (LH) O₄...H₁₅ et entre les atomes d'hydrogène H₁₅ et d'oxygène O₂ dans le cas du cycle à LH O₂...H₁₅ il y a un transfert de charge des atomes accepteurs O₄ et O₂ de proton vers l'atome donneur de ce proton N₆.

Dans les tableaux A9 et A10 suivants sont groupées les charges de Mulliken (M) et NBO des différents atomes des molécules étudiées, calculées avec la méthode DFT.

Dans le tableau A9 suivant sont groupées les charges de Mulliken (M) et NBO du depsipeptide R=CH₃ cas du cycle à L H O₂...H₁₅.

Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO
C	1	-0.35500	-0.3658	-0.350686	-0.36716	-0.348865	-0.36870
O	2	-0.50478	-0.4883	-0.509358	-0.50737	-0.50147	-0.47781
C	3	0.67641	0.7373	0.688994	0.71932	0.695142	0.72911
C	4	-0.48800	-0.5328	-0.474346	-0.50426	-0.49930	-0.53260
C	5	0.10252	-0.1708	-0.139153	-0.16530	-0.120517	-0.16061
N	6	-0.69861	-0.6676	-0.671417	-0.66016	-0.689104	-0.66565
C	7	0.63233	0.62587	0.635608	0.63029	0.640104	0.62671
O	8	-0.50830	-0.5505	-0.492220	-0.53694	-0.509426	-0.55021
C	9	0.63898	-0.7761	-0.639427	-0.77699	-0.638684	-0.77662
H	10	0.21890	0.228	0.209430	0.22382	0.21807	0.22353
H	11	0.21670	0.22298	0.227106	0.23182	0.217425	0.23177
H	12	0.22995	0.23279	0.214319	0.22089	0.221256	0.22699
C	13	0.26407	0.28640	0.267188	0.29290	0.250802	0.28208
H	14	0.54894	-0.68488	-0.562346	-0.69791	-0.536094	-0.68398
H	15	0.32303	0.41164	0.316540	0.40600	0.32221	0.40921
H	16	0.21213	0.24808	0.214471	0.24933	0.216027	0.25046
H	17	0.22848	0.26070	0.233498	0.26393	0.229876	0.26147
H	18	0.21323	0.24894	0.210984	0.24728	0.209112	0.24638
H	19	0.21860	0.24984	0.201843	0.24187	0.19486	0.23730
H	20	0.20186	0.23952	0.200124	0.23993	0.19754	0.23332
H	21	0.20975	0.24482	0.218847	0.24874	0.231026	

Interprétation :

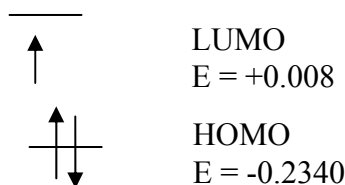
La charge de l'O₂ a diminué de -0.50478 à -0.50147, en même temps, la charge de l'hydrogène H₁₅ passe de 0.32303 à 0.32221 lors de la formation de la LH O₂... H₁₅.

Dans le tableau A10 suivant sont données les charges Mulliken (M) et NBO du depsipeptide avec R=CH₃ cas du cycle à LH O₄...H₁₅.

Atomes N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	Mulliken	NBO	Mulliken	NBO	Mulliken	NBO
C 1	-0.35599	-0.36690	-0.34385	-0.3654	0.34623	-0.36309
O 2	-0.49251	-0.47520	-0.49226	-0.4836	-0.50390	-0.51688
C 3	0.71002	0.74484	0.696712	0.71257	0.66139	0.07016
C 4	-0.49195	-0.53762	-0.49350	-0.5225	-0.4603	-0.48254
C 5	-0.14718	-0.20978	-0.14163	-0.1559	-0.15828	-0.25904
N 6	0.71563	-0.07110	-0.66785	-0.64637	-0.47109	-0.39020
C 7	0.63515	0.61589	0.64236	0.62859	0.03282	0.62713
O 8	-0.51430	-0.55836	-0.49019	-0.54180	-0.41963	-0.44711
C 9	-0.63660	-0.77725	0.63721	-0.77533	-0.60426	-0.71262
H 10	0.22010	0.22805	0.21694	0.22522	0.23211	0.23455
H 11	0.22766	0.23108	0.21693	0.23114	0.21459	0.22855
H 12	0.21110	0.22030	0.21332	0.21950	0.21328	0.21949
C 13	0.24747	0.26863	0.23482	0.26628	0.24815	0.33046
H 14	-0.34153	-0.42054	-0.56135	-0.69777	-0.60229	-0.68781
H 15	0.33210	0.41836	0.31717	0.40459	0.49039	-0.10708
H 16	0.21284	0.24933	0.23530	-0.26390	0.22650	0.25527
H 17	0.21690	0.25309	0.22826	0.25767	0.22069	0.25022
H 18	0.23089	0.26260	0.18742	0.23204	0.20509	0.24227
H 19	0.79176	0.13537	0.18842	0.23454	0.30390	0.30657
H 20	-0.55590	0.17769	0.18873	0.23385	0.33902	0.35273
H 21	0.21330	0.21152	0.26089	0.27882	0.18408	0.24898

Lors du passage de l'état initial à l'état final la charge d'atome d'oxygène O₄ a diminué de -0.49195 à -0.46033 et la charge d'atome d'hydrogène H₁₅ a augmenté de + 0.33210 à +0.49039. Les transferts de charge valent -0.03162 dans le tableau A9, -0.0331 tableau (A10) dans les cycles à LH O₂...H₁₅ respectivement : l'oxygène O₂ de type éther est un mauvais donneur de charge et mauvais accepteur de proton [83]. Ce transfert de charge a été calculé à partir des charges initiales des atomes d'oxygène O₂ et O₄ moins les charges des mêmes atomes à l'état final des tableaux A9 et A10 respectivement.

Le schéma suivant représente le diagramme énergétique et les OM HOMO LUMO.



Le transfert de charge se fait du doublet non liant d'atome d'oxygène O₄ appartenant à la HOMO vers l'atome d'hydrogène H₁₅ appartenant à la LUMO,

LP (2) O₄ → N₆—H₁₅, avec une énergie de stabilisation de 1.11kcal/mol.

L'énergie de transfert de charge $E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$, vaut 0.242ua

Le potentiel d'ionisation = $-E_{HOMO} = -(-0.234) = +0.234$ ua

Plus la charge transférée est relativement grand, plus le potentiel d'ionisation est petit.

Dans les tableaux d, e et f sont données les comparaisons des paramètres géométriques des depsipeptide avec R= H et R=CH₃ cas des cycles à liaisons hydrogène (LH) O₄.....H₁₅.

Tableau d : Comparaison de liaisons dans les molécules 1c et 2c pour les cycles à LH O₄.....H₁₅.

Liaisons	*D R=H Cycle à LH O ₄H ₁₅ (1c)		*D R=CH ₃ Cycle à LH O ₄H ₁₅ (2c)	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1—2	1.4831	1.4293	1.4791	1.4298
2—3	1.3685	1.3647	1.3842	1.3628
3—4	1.2295	1.2327	1.2239	1.2314
3—5	1.5151	1.5161	1.5189	1.5281
5—6	1.3679	1.3940	1.3681	1.3890
6—7	1.4552	1.4310	1.4627	1.4377
7—8	1.2422	1.2451	1.2445	1.2469
7—9	1.5274	1.5074	1.5280	1.5044
1—10	1.0909	1.1177	1.0929	1.1176
1—12	1.0909	1.1164	1.0915	1.1158
1—13	1.0909	1.1164	1.0907	1.1155
5—13	1.0968	1.1296	1.0970	1.1332
5—14	1.0968	1.1301	1.5533	1.5363
6---15	1.0959	1.1168	1.0139	1.1162
9—16	1.0959	1.1168	1.0961	1.1172
9—17	1.09010	1.1174	1.0899	1.1195
9--18	1.0164	0.9953	1.0959	0.9964

*D : Depsipeptide

On constate que les longueurs de liaisons changent d'une façon remarquable en faisant la substitution d'un H par un CH₃ dans cette série de molécules en DFT, et en AM1. A titre d'exemple la liaison 2—3 en DFT elle passe de 1.3685 dans (1c) à 1.3842 Å dans 2c.

Tableau e : Comparaisons des angles de valence dans les molécules 1c et 2c pour les cycles à LH O₄...H₁₅.

.Angles de valence	*D R=H Cycle à LH O ₄ ...H ₁₅		*D R=CH ₃ Cycle à LH O ₄ ...H ₁₅	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1-2-3	116.6840	116.7042	114.8348	117.1651
2-3-4	125.0586	118.8208	122.6803	119.1269
4-3-5	125.1037	128.8734	125.2704	126.6528
3-5-6	120.1788	121.2649	120.2468	124.6453
5-6-7	121.4221	120.9603	121.8685	117.5010
6-7-8	124.5113	121.9819	124.1443	121.4996
8-7-9	115.7713	115.9342	116.3247	116.7002
2-1-10	107.6486	113.6825	110.7258	110.7501
2-1-11	107.3775	103.5684	110.2229	103.7672
2-1-12	109.1756	109.8913	110.2886	110.8044
3-5-13	107.3755	109.8739	104.7806	108.9275
3-5-14	109.2990	106.7043	109.3060	108.3413
5-6-15	109.2966	108.6393	107.9167	110.3859
7-9-16	110.5517	110.3341	110.4492	113.2513
7-9-17	110.5422	110.5964	108.9900	109.0452
7-9-18	108.4585	108.7265	110.3804	107.8754

Les angles 2-3-4 et 8-7-9 et 3-5-13 et 5-6-15 et ont diminué en passant des depsipeptides R= H à R = CH₃ en DFT car le groupement CH₃ gêne l'ouverture de ces angles. En AM1 l'angle 2-3-4 passe de 118.82076 à 119.12687° et l'angle 4-3-5 passe de 128.87341 à 126.65276° à titre d'exemple.

Pour DFT la variation des angles est dans le même sens (diminution), en AM1 la variation est différente par rapport à DFT.

Tableau f : Comparaisons des angles dièdres dans les molécules 1c et 2c pour les cycles à LH O₄...H₁₅.

Angles Diedres	*D R=H Cycle à LH O ₄ ...H ₁₅		*D R=CH ₃ Cycle à LH O ₄ ...H ₁₅	
	DFT	AM1	DFT	AM1
2-4-3-5	79.9966 --	181.5489	175.5230	179.7846
2-3-5-6	180.0000	-190.0000	-140.0000	-130.0000
3-5-6-7	179.9780	251.1795	167.1595	442.1170
6-8-7-9	179.9915	176.8008	179.6283	177.3395
3-2-1-10	120.5524	179.4997	-74.2171	523.20679
1-2-3-4	-0.0058	0.7532	0.7273	0.1652
5-6-7-8	0.0037	-12.0246	-2.1234	-177.9189
8-7-9-17	120.1295	119.3838	-117.1968	518.3952
14-5-6-16	120.1159	167.0551	95.3505	402.0113
8-7-9-18	240.0784	240.2089	2.6365	641.4215
8-7-9-19	0.0970	-0.1470	-237.3051	398.3710
3-2-1-11	-0.0124	60.1529	-193.3476	403.78393
13-3-5-16	-958.223-	971.327	-195.3162	-711.45805
3-2-1-12	120.5791	-61.1428	-313.6060	282.3512
13-3-5-15	1219.477	-61.1428	-434.9134	-954.7414

LH : Liaison hydrogène.

Nous remarquons que l'état stable est atteint dans le depsipeptide R=CH₃, où l'angle dièdre vaut -140° en DFT et -130.00° en AM1, avant le depsipeptide R= H où l'angle dièdre vaut -180. et -190° en DFT et AM1 respectivement.

Dans les tableaux g, h et i sont données la comparaison des paramètres géométriques entre les depsipeptides avec R= CH₃ et R=H pour les molécules 1c et 2c cas des cycles à LH O₂...H₁₅.

Tableau g : Comparaison des liaisons pour les molécules 1c et 2c cas des cycles à LH O₂...H₁₅.

Longueurs de liaisons	*D R=H Cycle à LH 1c O ₂H ₁₅		D R=CH ₃ Cycle à LH 2c O ₂H ₁₅	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1—2	1.4804	1.4290	1.47901	1.42944
2—3	1.3866	1.3677	1.38478	1.36751
3—4	1.2223	1.2314	1.22379	1.23229
3—5	1.5190	1.5162	1.51797	1.52322
5—6	1.3725	1.3932	1.36818	1.38982
6—7	1.4562	1.4291	1.46242	1.44286
7—8	1.2419	1.2450	1.24444	1.24578
7—9	1.5272	1.5078	1.52764	1.50792
1—10	1.0911	1.1176	1.09330	1.11616
1—12	1.0912	1.1164	1.09142	1.11606
1—13	1.0913	1.1164	1.09093	1.11584
5—13	1.1004	1.1307	1.09608	1.13763
5—14	1.0949	1.1316	1.55280	1.53872
6---15	1.0957	1.1166	1.01381	0.99311
9—16	1.0961	1.1166	1.09604	1.11694
9—17	1.0900	1.1174	1.08994	1.1702
9--18	1.0133	0.9945	1.09604	1.11698

Nous remarquons que la liaison 5—6 à diminué de 1.3725 à 1.36818Å lors de la substitution d'un atome H par un CH₃.

Tableau h: Comparaison des angles de valence pour les molécules 1c et 2c cas des cycles à LH O₂...H₁₅.

Angles de valence	*D R=H Cycle à LH O ₂ ...H ₁₅		D R=CH ₃ Cycle à LH O ₂ ...H ₁₅	
	DFT	AM1	DFT	AM1
1-2-3	116.3402	116.7269	115.1296	117.1651
2-3-4	124.0100	118.1982	123.6898	119.1269
4-3-5	125.4049	126.3498	125.4357	126.6528
3-5-6	119.9072	121.5033	120.9356	124.6453
5-6-7	121.9903	120.9998	123.3941	117.5010
6-7-8	124.2569	121.9415	123.0279	121.4996
8-7-9	116.4962	116.0833	115.2973	116.7002
2-1-10	112.6601	116.9015	111.8944	110.7501
2-1-11	107.5101	103.6731	109.9909	103.7672
2-1-12	108.7712	109.8310	105.3383	110.8042
3-5-13	107.7715	109.8905	109.8167	108.9276
3-5-14	107.0666	105.6370	106.6081	108.3413
5-6-15	109.7388	106.9798	109.5966	110.3859
7-9-16	110.8462	110.4336	108.4607	113.2513
7-9-17	110.1684	110.5312	109.0774	109.0452
7-9-18	108.4911	108.7107	112.4230	107.8754

Nous remarquons que tous les angles de valence ont subi des changements en DFT et en AM1

Tableau I des comparaisons des angles dièdres pour les molécules 1c et 2c cas des cycles à LH O₂...H₁₅.

angles dièdres	D R=H Cycle à LH O ₂ ...H ₁₅		D R=CH ₃ Cycle à LH O ₂ ...H ₁₅	
	DFT	AM1	DFT	AM1
2-4-3-5	177.6552	177.6838	177.8401	180.2557
2-3-5-6	-10.0000	-20.0000	-20.0000	-110.0000
3-5-6-7	214.352	254.1222	293.3855	447.0988
6-8-7-9	179.403	176.8209	180.8355	177.6170
3-2-1-10	122.288	180.6693	324.4063	522.1430
1-2-3-4	-0.8138	-1.4155	1.8667	0.8732 -
5-6-7-8	-3.9271	-11.2405	-12.0382	179.7088
8-7-9-16	125.7465	120.2410	326.2412	517.9589
14-5-6-15	145.1888	171.2408	206.2029	401.0819
8-7-9-17	245.7102	241.0908	443.3577	640.8858
8-7-9-18	5.3294	0.6631	204.7015	397.8480
3-2-1-12	1.8977	61.3072	203.9606	402.6847-
4-3-5-15	784.0550	796.8288	-02.6022	891.3216
3-2-1-13	118.4890	-59.9248	84.6611	281.3264
4-3-5-14	1219.4773	1224.3107	1227.7805	

Nous remarquons que l'état stable est atteint en DFT avant AM1 pour les deux molécules. Aussi en arrive à l'état stable dans le cas DR = H avant le cas de DR = CH₃. Lors des interactions entre les atomes d'hydrogène H₁₅ et d'oxygène O₄ dans le cas du cycle à liaisons hydrogène (LH) O₄...H₁₅ et entre les atomes d'hydrogène H₁₅ et d'oxygène O₂ dans le cas du cycle à LH O₂...H₁₅ il y a un transfert de charge des atomes accepteurs de proton O₄ et O₂ vers l'atome donneur de ce proton N₆.

Dans les tableaux A11 et A12 suivants sont groupées les charges de Mulliken (M) et NBO des différents atomes des molécules étudiées, calculées avec la méthode DFT.

Tableau A11 : Charges de Mulliken (M) et NBO du depsipeptide R=CH₃ cas du cycle à L H O₂.....H₁₅.

Atomes	N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
		Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO	Charges (M)	Charges NBO
C	1	-0.355000	-0.36583	-0.350686	-0.36716	-0.348865	-0.36870
O	2	-0.50478	-0.48835	-0.509358	-0.50737	-0.50147	-0.47781
C	3	0.676409	0.73735	0.688994	0.71932	0.695142	0.72911
C	4	-0.488000	-0.53284	-0.474346	-0.50426	-0.49930	-0.53260
C	5	0.102516	-0.17081	-0.139153	-0.16530	-0.120517	-0.16061
N	6	-0.698614	-0.66764	-0.671417	-0.66016	-0.689104	-0.66565
C	7	0.632 329	0.62587	0.635608	0.63029	0.640104	0.62671
O	8	-0.508300	-0.55046	-0.492220	-0.53694	-0.509426	-0.55021
C	9	0.638979	-0.77610	-0.639427	-0.77699	-0.638684	-0.77662
H	10	0.218900	0.22798	0.209430	0.22382	0.21807	0.22353
H	11	0.216699	0.22298	0.227106	0.23182	0.217425	0.23177
H	12	0.229950	0.23279	0.214319	0.22089	0.221256	0.22699
C	13	0.264075	0.28640	0.267188	0.29290	0.250802	0.28208
H	14	0.548943	-0.68488	-0.562346	-0.69791	-0.536094	-0.68398
H	15	0.32303	0.41164	0.316540	0.40600	0.32222	0.40921
H	16	0.212128	0.24808	0.214471	0.24933	0.216027	0.25046
H	17	0.228480	0.26070	0.233498	0.26393	0.229876	0.26147
H	18	0.213233	0.24894	0.210984	0.24728	0.209112	0.24638
H	19	0.218600	0.24984	0.201843	0.24187	0.19486	0.23730
H	20	0.201857	0.23952	0.200124	0.23993	0.19754	0.23332
H	21	0.209751	0.24482	0.218847	0.24874	0.231026	

Interprétation :

La charge de l'O₂ a diminué de -0.50478 à -0.50147, en même temps, la charge de l'hydrogène H₁₅ passe de 0.32303 à 0.32222 lors de la formation de la LH O₂... H₁₅.

Tableau A12 : des charges Mulliken (M) et NBO du depsipeptide avec R=CH₃ cas du cycle à LH O₄...H₁₅.

Atomes N°	Etat initial		Etat de transition		Etat final	
	Mulliken	NBO	Mulliken	NBO	Mulliken	NBO
C 1	-0.35589	-0.36690	-0.34384	-0.36540	0.34623	-0.36309
O 2	-0.49251	-0.47520	-0.49226	-0.48362	-0.50390	-0.51688
C 3	0.71002	0.74484	0.69672	0.71257	0.66139	0.07016
C 4	-0.49195	-0.53762	-0.49350	-0.52251	-0.46033	-0.48254
C 5	-0.14718	-0.20978	-0.14168	-0.15591	-0.15828	-0.25904
N 6	-0.71563	-0.07110	-0.66785	-0.64637	-0.47109	-0.39020
C 7	0.63515	0.61589	0.64236	0.62859	0.03282	0.62713
O 8	-0.51430	-0.55836	-0.49019	-0.54180	-0.41963	-0.44711
C 9	-0.63667	-0.77725	0.63721	-0.77533	-0.60426	-0.71262
H 10	0.22009	0.22805	0.21693	0.22522	0.23211	0.23455
H 11	0.22766	0.23108	0.21693	0.23114	0.21459	0.22855
H 12	0.21010	0.22030	0.21332	0.21950	0.21328	0.21949
C 13	0.24747	0.26863	0.23482	0.26628	0.24815	0.33046
H 14	-0.34154	-0.42054	-0.56134	-0.69777	-0.60229	-0.68781
H 15	0.33210	0.41836	0.31717	0.40459	0.49039	-0.10708
H 16	0.21285	0.24933	0.23529	-0.26390	0.22651	0.25527
H 17	0.21691	0.25309	0.22826	0.25767	0.22079	0.25022
H 18	0.23089	0.26260	0.18742	0.23204	0.20509	0.24227
H 19	0.79176	0.13537	0.18842	0.23454	0.30390	0.30657
H 20	-0.55590	0.17769	0.18873	0.23385	0.33902	0.35273
H 21	0.21330	0.21152	0.26089	0.27882	0.18408	0.24898

Lors du passage de l'état initial à l'état final la charge d'atome d'oxygène O₄ a diminué de -0.49195 à -0.46033 et la charge d'atome d'hydrogène a augmenté de + 0.33210 à +0.49039. Les charges transférées valent -0.03162 tableau (X) et -0.00331 tableau (IX) dans les cycles à LH O₄...H₁₅ et O₂...H₁₅ respectivement : l'oxygène O₂ de type éther est un mauvais donneur de charge et mauvais accepteur de proton [83]. Ce transfert de charge a été calculé à partir des charges initiales des atomes d'oxygène O₂ et O₄ moins les charges des mêmes atomes à l'état final des tableaux K1 et K2 respectivement.

On peut tirer les constatations suivantes :

- Dans les depsipeptides la chaîne principale participe à la formation de la liaison hydrogène à l'aide d'atomes d'oxygènes de type éther.
- Il n'y a que des cycles à cinq chaînons.
- Il y a deux types de cycles à cinq chaînons : des cycles renfermant les atomes d'oxygènes de type éther –O- et des cycles renfermant les atomes d'oxygènes de type carbonyle CO.
- Leur stabilité augmente avec le volume du substituant R = H ou CH₃
- la molécule substituée avec R = CH₃ est la plus stable.
- Les configurations qui sont due à la substitution sur la chaîne principale sont plus stables lorsque le groupement R = CH₃.
- L'oxygène de type éther est un mauvais donneur de liaison hydrogène.
- L'oxygène de type carbonyle est un bon donneur de liaison hydrogène.
- L'OA qui participe à l'interaction HOMO-LUMO est Px pour les cycles à liaison hydrogène O₄...H₁₅ dans les depsipeptides R=H et R = CH₃. Pour les cycles à liaison hydrogène O₂...H₁₅ si R=H l'OA est Py, si R = CH₃ l'OA est Px.

Comparaison entre les séries :

En faisant une observation générale sur l'ensemble des résultats obtenus regroupés dans le tableau suivant : où les énergies E et ΔE sont exprimées en (ua), les angles dièdres D en degrés , les liaison hydrogènes LH en (Å), les potentiel d'ionisation en ua.

Molécules étudiées	E	D	LH	PI	Δq	ΔE
1a	-454.03000	70.00	1.7600	0.22130	-0.00403	0.23408
2a	-493.13700	70.00	1.8760	0.22098	-0.00416	0.23426
1b	-493.12075	-180.00	2.1530	0.22288	-0.00400	0.00770
2b	-532.23860	-200.00		0.19451	-0.00673	0.20025
1c	-473.73100	-10.00	2.2220	0.23314	-0.06610	0.20355
2c	-512.87879	-180.00	1.9576	0.23400	-0.00331	0.24200

Nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- 1) Par comparaison les énergies des molécules étudiées on remarque que la présence du groupement CH_3 sur le carbone central C_α apporte beaucoup de stabilité à la molécule.
- 2) L'existence du groupement CH_3 sur l'atome d'azote N_2 retarde la stabilité : la molécule passe par beaucoup de conformations avant de se stabiliser.
- 3) L'angle de valence de la liaison hydrogène intramoléculaire est toujours au dessus de 90.00° .
- 4) D'après l'énergie de délocalisation E^2 le dérivé d'alanine présente une forte interaction entre le couple HOMO-LUMO.
- 5) Le PI est en relation inverse avec la charge transférée : cette relation est vérifiée pour toutes les molécules d'une même série.
- 6) On remarque que ΔE et Δq varient dans le même sens pour les séries I, II, pour la série III la relation s'inverse, d'après les résultats obtenus.
- 7) Les substituants R et R' font augmenter D en valeur absolue
- 8) Les doublets non liants d'Oxygène qui participent aux interactions intramoléculaires sont de type P_Z pour la plus part des molécules sauf pour le depsipeptide $\text{R} = \text{H}$ cas du cycle $\text{O}_2 \dots \text{H}_{15}$. Cela est du à notre avis à l'orientation des AO dans l'espace pendant l'interaction.

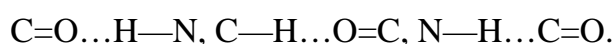
Conclusion générale

Conclusion générale :

L'objectif de notre travail est d'identifier les structures les plus stables du point de vue conformationnelle, il est donc important d'avoir une bonne description des interactions (Liaisons hydrogène) qui sont responsables des changements de direction de la chaîne peptidique donnant lieu à des repliements locaux de cette chaîne et formation des cycles maintenus par ces liaisons hydrogènes intramoléculaires.

Pour cela nous avons mené une étude théorique à l'aide des méthodes DFT dans son option B3LYP avec la base 3-21G et AM1 des dérivés à liaisons peptidiques en phase gazeuse, à modèles simplement constitués contenant les résidus de glycine et d'alanine substitués et non substitués. Nous avons établi et précisé les caractéristiques de chaque conformation existant sur les minima globaux des différentes surfaces d'énergie potentielle.

-Les interactions responsables du repliement sont du type:



-Nos résultats ont confirmé que même si ces interactions sont de faible énergie, elles jouent un rôle important dans la détermination des conformations peptidiques les plus stables.

-L'énergie des liaisons hydrogènes des molécules étudiées se trouvent entre la liaisons hydrogènes faibles ($-E < 4 \text{Kcal/mol}$) pour les molécules 1a, 1b, 2b, 1c, 2c et fortes ($-E$ de 4-15 kcal/mol) molécule 2a.

-Nous avons étudié l'effet des chaînes latérales R et R' et la structure de la chaîne principale sur la stabilité de ces molécules, nous avons remarqué qu'il y a une compétition entre deux types de conformations :

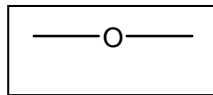
- Formation de cycles à sept chaînons caractérisés par la liaison hydrogène intramoléculaire reliant les groupes amides les plus éloignés relativement et les cycles à cinq chaînons caractérisés par des liaisons hydrogènes intramoléculaires reliant les groupes amides les plus proches relativement.

Le nombre de conformations stables est en relation avec la nature des chaînes latérales R et R' :

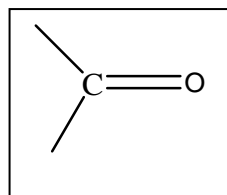
-Si R et R' sont des atomes d'hydrogène : nous obtenons plusieurs conformations stables.

-Si R et R' sont différents de l'atome d'hydrogène le nombre de conformations stables sera limité, à cause de l'effet stérique des chaînes latérales.

Quant à la structure de la chaîne principale, si le substituant R = H le conformere le plus stable est celui dans lequel l'atome d'oxygène intervenant dans la liaison hydrogène est de type éther.



-Si R = CH₃ le résultat s'inverse : le conformer le plus stable est celui dans lequel l'atome d'oxygène engagé dans la liaison hydrogène est de type carbonyle



-Les différentes conformations possibles dans ces molécules ont des énergies voisines.

La substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement CH₃ diminue les possibilités de formation des liaisons hydrogènes.

Ce travail nous a donc permis de voir l'influence de la liaison hydrogène sur la stabilité de ces peptides.

La stabilité des peptides est reliée à leur repliement.

En perspectives nous comptons poursuivre notre travail dans le domaine des peptides, en nous intéressant, en particulier, à la relation de leurs structures - réactivités.

Bibliographie

-
- [1] T.E. Creighton, *Protéine Structure and Molecular properties*, 2nd edn, W.H. Freeman, London, (1991)
- [2] C. Branden and J. Tooze, *Introduction to protein Structure*. Garland Publishing, New York, (1991)
- [3] R. F. Doolittle. The multiplicity of Domains in Proteins. *Annu. Rev. biochem*, **64**, 287-314, (1995)
- [4] T. E. Creighton *Protein Function: A practical approach*. I R L Press. Oxford, (1989)
- [5] R. Pain, *Mechanism of Protein Folding (Frontiers in Molecular Biology Series)*, oxford University press. (2000)
- [6] C. Didieye, C. Corbier, V. Mendrist, ENS Lyon, *Quelques Caractéristiques Conformationnelles des Pseudo peptides* (2000)
- [7] C. Desrouen. *Maladie d'Alzheimer. REV. Prat.* (1997), **47** (1), 87-90
- [8] C. B. Anfinsen, Principles that govern the folding of protein chain. *Science*, **181**, 223-230, (1973)
- [9] C.M. Dobson. Protein Misfolding, Evolution and Disease. *Trends Biochem. Sci*, **24**, 329-332, (1999)
- [10] David Whitford, *proteins structure and function* 2nd Edn (2005)
- [11] C. M. Protein Misfolding. Evolution and Disease, *Trends Biochem. Sci.* (1999), **24**, 329-332.
- [12] A. B. Brice, *La maladie d'Alzheimer*, Encyclopédie Orphat, Octobre (2004)
- [13] G. C. Barrett and D. T. Elmore, *Amino Acids and peptides*. Cambridge University Press. (1998)
- [14] E. Schrödinger, *Ann. Physik*, **79**, 361 (1926)
- [15] M. Born et J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, **84**, 457 (1927)
- [16] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **24**, 89 (1928)
- [17] J.C. Slater, *Phys. Rev.*, **35**, 509 (1930)
- [18] V. Fock, *Z. Physik*, **61**, 126 (1930)
- [19] C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69 (1951)
- [20] G.G. Hall, *Proc. Roy. Soc.*, **A205**, 541 (1951)
- [21] J.A. Pople et D.L. Beveridge, « *Approximate Molecular Orbital Theory* » New York (1970), p 12-13
- [22] L.C. Allen and A.M. Karro, *Rev. Mod. Phys.*, **32**, 275 (1960)
- [23] E. Clementi, R.D. Watson, *J. Chem.*, **45**, 2593 (1966)

- [24] S.Huzinaga, *J.Chem.Phys.*, **42**, 1293 (1965)
- [25] J.A.Pople, « *Modern Theoretical Chemistry* », vol.4 , Ed. H.F.schaefer New York , Plenum Press (1977)
- [26] E.Clementi, D.R.Davis, *J.Comp.Phys.*, **2**, 223 (1967)
- [27] C.Salez, A. Veillard, *Theoret.Chim.Acta.*, **11**, 441(1968)
- [28] T.H.Dunning, *J.Chem.Phys.*, **53** , 2823 (1970)
- [29] W.J.Hehre, R.F.Stewart, J.A.Pople, *J.Chem.Phys.* , **51**, 2657 (1969)
- W.J.Hehre , R.D.Ditchfield , R.F.Stewart , J.A.Pople , *J.Chem.Phys.*, **52** , 2769 (1970)
- [30] R.C.Raffenetti , *J.Chem. Phys.*, **58**, 4452 (1973)
- [31] D.M..Silver, W.C.Nieuwpoort, *J.Chem.Phys.*, **57** , 421 (1978)
- [32] P.C.Hariharn and J.A.Pople , *Mol.Phys.*, **27**, 209 (1974)
- [33] P.C.Hariharn and J.A.Pople, *Theor.Chem.Acta*,28,1973,213.
- [34] E.Clementi, H. Popkie, *J.Chem.Phys.*, **57**, 1077, (1977)
- [35] I. Shavitt, *methods of electronic structure theory*, H.F.Shaefer, Ed.Plenum press, New York (1977)
- [36] C. Möller and M. S. Plesset, *Phys.*, **46**, 618 (1934)
- [37] J.C.Slater, « *The Self Consistent Field For Molecules solids* », vol. 4, p.60 Mc Graw-Hill Book Company, New York (1974)
- [38] P.Hohenberg and W.Kohn, *Phys.Rev.*,**136**, B864 (1964)
- [39] W.Kohn and L.J.Sham, *Phys.Rev.*, **140**, A1133 (1964)
- [40] P.A.M.Dirac, *Proc.Cambridge Philos. Soc.*, **26**, 376 (1930)
- [41] S.J.Vosko, L.Wilk and M.Nusair, *Can.J.Phys.*, **58**, 1200 (1980)
- [42] J.P.Perdew and Y.Wang, *Phys. Rev.*, **33**, B8800 (1986)
- [43] A.D.Becke, *Phys.Rev.*, **38**, B3098 (1988)
- [44] C.Lee, W.Yang and R.G.Parr, *Phys.Rev.*, **37**, B785 (1988)
- [45] A.D.Becke, *J.Chem.Phys.*, **98**, 1372 (1992)
- [45] A.D.Becke, *J.Chem.Phys.*, **98**, 5648 (1993)
- [47] J. L. Rivail, *Eléments de Chimie Quantique à l'usage des chimistes*, Inter Edition, Paris, (1989).
- [48] R. G. Parr, *J. Chem. Phys.*, **20**, (1952)

- [49] J.A.Pople, D P Santry et G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, 1965, S129. J. A. Pople G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, 1965, S136.
- [50] J.A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **47**, 1967, 2026.
- [51] M.J.S. Dewar et w. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1977, 4899.
- [52] M.J.S. Dewar et w. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1977, 4907.
- [53] M. J. S. Dewar, E. G. Zbiersch, E. F. Healy J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, (1985) 3902- 3909.
- [54] C. J. Cramer, *Essential of computational Chemistry Theories and Model*, John Wiley & Sons, England, (2004).
- [55] F. Al-Obeidji, *J. Am. Soc.* **111**, 3413-3416. (1989)
- [56] H. Bramson, E. Nancy Thomas, E Thomas Kaiser, *Laboratory of Bioorganic Chemistry and Biochemistry, The Rockefeller University, New York 10021* (1985)
- [57] G. Zubay, *Biochemistry*, Macmillan Publishing Co., New York, deuxième édition, (1988)
- [58] R. A. Dill, Dominant forces in proteins folding. *Biochemistry*, 1990, **29**, 7133-7155, 1990
- [59] C. N. Pace, conformational Stability of proteins. *Trends Biochem. Sci.* 1990, **15**, 14-17 (1990)
- [60] A. L. Howrich, protein folding in the cell. *Adv. Protein. Chem.* **59**. Academic Press. (2001)
- [61] Jeffrey GA, Saenger hydrogen bonding in biological structures, 2nd edn Springer Berlin Heidelberg. (1994)
- [62] S W Engendr, N R Kallenbach *Quant Rev Biophys* **16**, 521. (1984)
- [63] F. Hellbert, J Emsley *AdPhys.Orgchem* **26**, 255. (1990)
- [64] L A. Curtiss, D J Fruril, M blander *J Chem Phys* **71**:2703. (1979)
- [65] P A frey, S A Whitt, J B Tobbur (1994) *Science* **269** : 1927. (1994)
- [66] S. Shan, S. Loh, D Herschlag, *science* **272**:97. (1996), (1996)
- [67] Y Kato, L M Toledo, J J Rebek., *J Am Chm Soc* **119**:8775. (1996)
- [68] B. Schawartz, D G Druchammer (1995) *J AM Chem Soc* **711**:11902. (1995)
- [69] H. N. Bramson, N. E. Thomas, E. T. Kaiser, *J. Biol. Chem.* **260**, 15452-15457 (1985)

- [70] D. E. Woonand, T. H. Dunning Jr, *J.Chem.Phys*, 98, 1993, 1358. (1993). [70] H.M. berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. WEISSIG? i. n. Shindyalov. Et P. E. bourne, *The protein Data bank. Nucleic Acids RES.* 28, 235-42. (2000)
- [71] J. S. Lomas, *l'actualité chimique* mai 1986.
- [72] Gaussian 03, Revision B.04,
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,
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, and J. A. Pople,
Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [73] G. Keseru, I. Kolossvary, *Molecular Mechanics and Conformational Analysis in drug design*, department of Chemical Information Technology, technical university of Budapest, blackwellscience LTd, (1999)
- [74] E. Meerbach, C. Schutte, I. Hore,ko, B. Schmidt. Freie Universitat, Berlin, Germany. (2006)
- [75] T. A. Koopman, *Physica*, 104. 1933
- [76] O. Arad, and M. Goodman, *Biopolymers*, **29**, 1633-1639. (1990)
- [77] M. F. Pertz *Protein Structure: New approaches to Diseases and Thérapy*. W. H. Freeman. 1992
- [78] W. Lu, M.A. Qasim, M. J. LasKowski, and S. B. H. Kent *Biochemistry*, **36**, 673-679. (1997)