



N° d'ordre :02/ 2007-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 **USTHB**.
Faculté de Chimie.

MEMOIRE

Présentée pour l'obtention du diplôme de **MAGISTRAIRE:**

En : Chimie

Spécialité: Chimie Physique et Théorique

Par : MOUSSI SOFIANE

Sur le sujet

ETUDE COMPARATIVE DES METHODES : ONIOM AB INITIO ET DFT . STRUCTURE ET REACTIVITE DU (α , β) L-FUCOSE

Soutenu le : 10/01/2007, devant le jury composé de :

M^{me} Ouiza CHERIFI	Professeur	USTHB	Président
M^{elle} Ourida OUAMERALI	Professeur	USTHB	Directeur de thèse
Mr Keiji MOROKUMA	Professeur	EMORY (USA)	Examineur
Mr El Hadj Ahmed KOCEIR	Maître de conférences	USTHB	Examineur
Mr Madjid NAIT ACHOUR	Maître de conférences	USTHB	Examineur

Sommaire

Chapitre 1 : Introduction Générale.....	1
Bibliographie.....	9
 Chapitre 2 : Intérêts Biologiques du L-Fucose.....	12
1. Introduction	13
2. Le L-fucose et ses dérivés	13
2. 1. Oligo- et polysaccharides.....	13
2. 2. Glycoprotéines.....	14
2. 3 Glycolipides	14
3. L-fucose et les maladies.....	16
3. 1. Tumeurs malignes.....	16
3. 2. Tumeurs métastase.....	17
3. 3. Inflammation.....	18
4. L-Fucose et les produits cosmétiques.....	18
5. Conclusion.....	19
Bibliographie.....	20
 Chapitre 3: Concept théorique des méthodes hybrides (QM/MM et ONIOM) et de la spectroscopie VCD.....	21
I- Méthodes hybrides QM/MM.....	22
1. Introduction.....	22
2. Concept général des méthodes hybrides QM/MM.....	23
2. 1 Formalisme.....	23
2. 2 Interactions QM/MM.....	25
3. Coupure de liaison covalente	27
3. 1 Atome de lien (link atom).....	28
3. 2 Méthode LSCF.....	29
3. 3 Méthode GH0 (Generalized Hybride Orbitals).....	29
Bibliographie.....	31
II- Méthode ONIOM.....	32
1. Introduction.....	34

2. Concept théorique de la méthode ONIOM.....	36
2. 1 définition de l'énergie ONIOM.....	36
2. 2 Traitement de la liaison covalente entre deux niveaux théoriques.....	37
2. 3 Densité électronique.....	41
2. 4 Moment dipolaire.....	41
2. 5 Polarisabilité.....	41
2. 6 Hyper polarisabilité.....	42
2. 7 Intensités IR et RAMAN.....	42
3. Choix des différents niveaux de calculs et du découpage du système moléculaire.....	43
Bibliographie.....	46

III- La spectroscopie VCD (vibrational Circular dichroism).....	49
1. Introduction.....	49
2. Avancées théoriques du VCD.....	52
2. 1 Formulation de base.....	52
2. 2 Calculs ab initio.....	55
Bibliographie.....	56

Chapitre 4: Applications.....	59
1. Introduction.....	60
A. Etude structurale à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ses deux formes α et β par les méthodes AB INITIO, DFT et la méthode ONIOM.....	62
A. 1. Choix des conformations les plus stables du (α , β) L-Fucopyranose.....	62
A. 1 .2. Résultats et discussions.....	65
A. 2. Détermination de l'énergie électronique et des paramètres géométriques du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.....	67
A. 2. 1. Etude des S-value des combinaisons ONIOM.....	68
A. 2. 2. Exemple d'un calcul ONIOM.....	69
A. 2. 3. Effet des bases sur les calculs ONIOM.....	70

A. 2. 4. Comparaison des résultats obtenus, pour $^1\text{C}_4$ β -L-fucopyranose $^1\text{C}_4$ α -L-fucopyranose, par les méthodes : MP2, B3LYP et RHF et ceux de ONIOM(MP2/6-31G* :HF/6-31G*), ONIOM(B3LYP/6-31G* :HF/6-31G*) ONIOM(HF/6-311G* :HF/6-31G* et aux données expérimentales).....	73
A. 2. 4. 1. Comparaison entre les résultats des énergies, des moments dipolaires et des temps de calcul.....	74
A. 2. 4. 2. Comparaison entre les données expérimentales et les résultats théoriques des liaisons C1-O5, O5-C5, C1-O1.....	78
A. 2. 4. 3. Considération de toutes les liaisons.....	78
A. 2. 4. 4. Comparaison entre les résultats géométriques des méthodes ONIOM et les méthodes constituant les combinaisons ONIOM prises séparément.....	82
A. 3. Etude des liaisons hydrogène intra cyclique du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.....	90
A. 4. Distribution de charges atomiques de Mulliken du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.....	93
B. Etude des spectres de vibrations IR, RAMAN et VCD à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ses deux formes α et β par les méthodes DFT, RHF et ONIOM.....	96
B. 1. Spectroscopie Infra Rouge et RAMAN.....	96
B. 2. Spectroscopie VCD (Dichroïsme Circulaire Vibratoire).....	101
C. Contribution théorique à l'étude du α -L-fucopyranose en solution aqueuse par la méthode ONIOM et PCM.....	107
2. Conclusion générale.....	125
Bibliographie	128

Chapitre 4 : Conclusion générale et perspectives132

Annexes..... 138

Annexe A : La Mécanique Quantique QM.....139

Annexe B1: La Mécanique Moléculaire MM.....156

Annexe B2 Classification des champs de forces.....173

Liste des Abréviations

AO	Atomic Orbital
B3LYP	Becke 3-parameter functional; Lee, Yang, Parr, exchange
CGF	Contracted Gaussian Function
CGP	Primitive Gaussian Function
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
DFT	Density Functional Theory
DZ	Double Zeta Basis Set
GTO	Gaussian-Type Orbital
HF	Hartree-Fock
IMOMM	Integrated Molecular Orbitals + Molecular Mechanics
IMOMO	Integrated Molecular Orbitals + Molecular Orbitals
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
α -LF	α -L-Fucopyranose
β -LF	β -L-Fucopyranose
MD	Classical Molecular Dynamics
MM	Molecular Mechanic
MP2	Moller Plesset 2 nd order
MO	Molecular Orbital
ONIOM	Own N-layered Integrated molecular Orbitl molecular Mecanics
QM	Quantum mechanic
QM/MM	Quantum Mechanical/Molecular Mechanical
SCF	Self-Consistent Field
STO	Slater-Type Orbital
SV	Split Valence Basis Set
TZ	Triple Zeta Basis Set
VCD	Vibrational Circular Dichroism

Chapitre 1

Introduction Générale

Introduction générale

Depuis toujours, la théorie a été confrontée à l'expérience. Grâce à celle-ci, on arrive à étudier, reproduire et modéliser des phénomènes et des systèmes physiques, chimiques et biochimiques par le biais de modèles mathématiques et algorithmiques ajustés. Effectivement, le développement de l'informatique et l'avènement des ordinateurs de plus en plus puissants ont permis l'effervescence de la chimie théorique, qui est devenue désormais un outil puissant quant à l'étude des systèmes précités. D'ailleurs, à titre d'exemple, en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans le domaine de la chimie informatique et de la modélisation moléculaire (chimie quantique).

Une fois que le modèle théorique est validé, tout en optimisant le facteur temps/précision, on peut étendre son application à des problématiques non acquises par l'expérience. Ainsi, expérimentateurs et théoriciens ont admis le fait que la théorie et l'expérience sont complémentaires.

En chimie théorique, la taille du système et la propriété chimique à étudier imposent le choix du modèle théorique. L'idéal est d'utiliser les méthodes de la Mécanique Quantique QM (Voir annexe A) car elles sont précises, mais elles sont également lentes, onéreuses et restreintes à de petits systèmes moléculaires.

On citera les méthodes *ab initio* RHF [1], MP2 [2], etc..., et la méthode de la fonctionnelle de la densité DFT [3]. Celles-ci prennent en considération tous les électrons, dans le cadre de l'approximation de Born Oppenheimer [41]. Les méthodes semi-empiriques [4,5] ne prennent en compte que les électrons de valences impliqués dans les liaisons chimiques.

Les méthodes *ab initio* poussées sont applicables à des systèmes ayant au maximum 30 atomes; la DFT peut aller jusqu'à 60 atomes, alors que les méthodes semi empiriques peuvent traiter des systèmes de plus de 200 atomes.

La figure ci-dessous représente une comparaison des temps de calcul entre ces différentes méthodes.

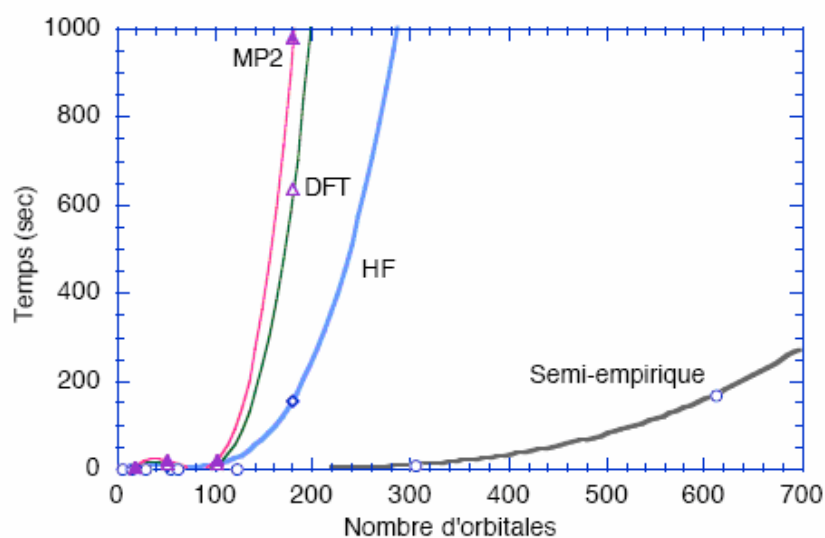


Figure 1 : Comparaison du temps de calcul en fonction de la méthode.
(Les calculs ab initio et DFT utilisent une base 6-31G*).

Cette figure montre que les méthodes ab initio consomment énormément de temps de calcul lorsque le nombre d'orbitales augmente. Ce qui rend impossible l'application de ces méthodes ainsi que la DFT à des systèmes de grande taille telles que les protéines.

Ce genre de système est plutôt étudié par les méthodes classiques telle que la Mécanique Moléculaire MM [6-9] (voir annexe B1). La MM ne prend pas explicitement en compte les électrons. Les atomes sont représentés par des sphères rigides et les liaisons par des ressorts. L'expression générale qui régit le système est appelée "champ de forces moléculaires". Chaque champ de forces est spécifique à une certaine classe de molécules. (voir Annexe B2).

Bien qu'applicable sur des milliers d'atomes, la MM ne permet pas d'étudier la formation et la rupture des liaisons chimiques; par conséquent, elle est restreinte à de la recherche conformationnelle.

Une alternative intéressante est de combiner la rapidité des calculs de la mécanique moléculaire avec la précision des approches de la mécanique quantique. Ce qui conduit à faire des calculs de niveaux différents pour un même système.

La partie active du système sera traitée par la mécanique quantique et les molécules environnantes par les méthodes classiques (mécanique moléculaire); c'est ce qu'on appelle le formalisme des méthodes hybrides QM/MM [10-15]. Nous nous intéresserons en particulier à la méthode hybride dite ONIOM. Elle a été introduite pour la première fois par Keiji Morokuma et Collaborateurs. Sa forme initiale est IMOMM [16] (**I**ntegrated **M**olecular **O**rbitals + **M**olecular **M**echanics 1995). Elle intègre les méthodes fondées sur le concept des orbitales moléculaires et le champ de force MM3 [17]. Ensuite, celle-ci a été étendue pour combiner deux méthodes de la mécanique quantique, sous la forme IMOMO [18] (**I**ntegrated **M**olecular **O**rbitals + **M**olecular **O**rbitals 1995). Cette dernière intègre deux méthodes de la mécanique quantique de niveaux de précision différente et d'ensembles de bases qui peuvent également être différentes. Finalement, ces deux approches IMOMM et IMOMO ont été rassemblées afin de donner une version complète dite ONIOM (**O**wn **N**-layered **I**ntegrated molecular **O**rbital molecular **M**echanics) [19].

- IMOMM englobe ONIOM2(MO:MM) et ONIOM3 (MO:MO:MM).
- IMOMO est équivalent à ONIOM2(MO:MO) et ONIOM3(MO:MO:MO).

Ce travail portera sur l'initiation et l'utilisation de la méthode ONIOM, en évaluant ses avantages et ses insuffisances. Elle sera appliquée aux monosaccharides (α ; β) L-Fucose.

Les premières tentatives de l'étude des carbohydrates par des méthodes de calcul sur ordinateur datent de 1960. D. W. Jones a publié une étude de diffraction de fibre de la cellulose [20]. Celle-ci ne se cristallise qu'à un petit degré. Il est alors nécessaire d'employer des modèles des structures proposées et d'effectuer une analyse conformationnelle pour déterminer l'ensemble des coordonnées atomiques les plus adéquates. Plus tard, des polysaccharides ont été étudiés par Rao et al [21] durant leurs travaux sur les protéines. Toutefois, pour les deux décennies suivantes, à cause de leur complexité, la modélisation des carbohydrates par des calculs a été abandonnée.

Si l'on considère, par exemple, un glucopyranose qui a six constituants exocycliques rotatifs et, si seulement trois orientations décalées de chaque substituant sont considérées, il y aura $3^6 = 729$ conformations. Naturellement, le glucose est juste un monosaccharide et son squelette a toujours la même forme chaise [22]. Pour des sucres furanose, la forme du squelette est intensivement variable, et beaucoup plus d'orientations exocycliques doivent être prises en considération. Ce niveau de calcul était au-delà des ressources informatiques disponibles dans les années 70 et le début des années 80.

A présent, on s'intéresse beaucoup plus à ces systèmes. Ils ont une grande importance dans la biosphère terrestre dont ils représentent la plus grande fraction [22] (10^{11} tonnes de cellulose sont produites et se décomposent tous les ans). Les carbohydrates sont aussi impliqués dans des rôles biologiques très subtils tels que les phénomènes d'identification cellulaire.

Comme il a été annoncé précédemment, nous nous intéresserons aux monosaccharides (α ; β) L-Fucose. Le choix de ces systèmes moléculaires n'est pas arbitraire car ils présentent un grand intérêt biologique. Ces monosaccharides jouent un rôle prépondérant dans la constitution des déterminants antigéniques des groupes sanguins H, A et B [23]. Le fucose est le seul monosaccharide présent sous sa conformation L dans les glycoconjugués des vertébrés; tous les autres sucres sont dans la conformation D [24]. De plus du L-Rhamnose et du L-sorbose, Le L-fucose se trouve dans les glycoconjugués des vertébrés exclusivement à une position terminale, et non inséré dans des chaînes d'oligosaccharides [25]. La troisième caractéristique importante est sa nature à la fois hydrophile et hydrophobe, due à la présence des groupements hydroxyles et du groupement méthyle. Pour ces multiples raisons, il n'est pas étonnant que le L-fucose ait une fonction de reconnaissance des sites spécifiques pour quelques "Agglutinogènes", en tant qu'élément des substances du groupe sanguin de Lewis [23]. Il s'est également avéré présent dans quelques glycoconjugués des bactériens [26].

Le L-fucose a des applications potentielles en médecine puisqu'il est utilisé dans la prévention de la colonisation des tumeurs des cellules du poumon [27-29] (Effet anti-cancéreux), dans le contrôle de la formation des globules blancs (effet anti-

inflammatoire) [42], dans le traitement des arthrites rhumatoïdes [30], dans la synthèse des antigènes pour la production des anticorps (Immunisation rationnelle) [31] et en cosmétique comme agent hydratant de la peau [32].

Le Fucose est également impliqué dans la communication inter neuronale qui est à la base du stockage de la mémoire à long terme [33].

Le Fucose a été choisi pour sa structure simple qui permet de comparer les résultats obtenus avec la méthode ONIOM à ceux des méthodes *ab initio*.

Ce travail a donc un double aspect : il met en évidence l'intérêt de la méthode de calcul ONIOM et il détermine les propriétés physico-chimiques du L-Fucose à l'état gazeux et en solution aqueuse.

Cette introduction générale a fait l'objet du premier chapitre.

Le chapitre 2 résume les intérêts biologiques du L-fucose.

Le troisième chapitre sera consacré aux concepts théoriques: des méthodes hybrides, de la méthode ONIOM et de la spectroscopie VCD (Dichroïsme Circulaire Vibratoire) [37-39]. Cette dernière permet l'identification de la configuration absolue des molécules chirales, ce qui n'est pas accessible par la spectroscopie infra-rouge ou Raman. Elle est très utilisée dans la conception des médicaments.

Le quatrième chapitre concernera l'application de la méthode ONIOM aux systèmes (α ; β) L-Fucose. Les résultats seront présentés sous forme de comparaisons entre les calculs: ONIOM(MP2/RHF), ONIOM(B3LYP/RHF), ONIOM(B3LYP/PM3), ONIOM(B3LYP/UFF), ONIOM(B3LYP/UFF) et ceux issus des calculs *ab initio* (MP2, RHF, PCM-MP2), DFT(B3LYP), semi-empiriques (PM3), de la mécanique moléculaire (Dreiding [35] et UFF[34,35]) et des données expérimentales selon leur disponibilité.

Ce chapitre comprend trois parties :

- Etude structurale à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ses deux formes α et β par les méthodes Ab initio, DFT et la méthode ONIOM.

Cette première partie consiste à évaluer l'effet de découpage des liaisons covalentes et l'influence que peut avoir le rajout d'un atome de lien (Link atom) le long de ces liaisons, sur l'aspect énergétique (énergie relative) et l'aspect géométrique (longueurs de liaison, angles de valence, angles dièdre intra et extra cyclique et liaisons hydrogène). Nous vérifierons aussi si les charges (charges de Mulliken) et les moments dipolaires s'adaptent à pour ce cas de figure et si le comportement anomérique des sucres est conservé. Ce qui nous amènera aussi à évaluer l'efficacité en précision et en gain de temps de calcul de la méthode ONIOM.

- Etude des spectres de vibrations IR, RAMAN et VCD à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ses deux formes α et β par les méthodes DFT et ONIOM.

Dans cette deuxième partie, nous étudierons les spectres de vibrations Infra-Rouge, Raman et VCD (vibrational circular dichroism) [37-39] résultant des différentes méthodes énumérées plus haut, en affectant aux régions les plus importantes (élongations C-O, C-H, O-H) des spectres leurs fréquences respectives, et nous évaluerons la capacité de la méthode ONIOM à reproduire les spectres de vibrations.

- Contribution théorique à l'étude du α -L-fucopyranose en solution aqueuse par la méthode ONIOM et PCM [40].

La troisième partie sera consacrée à l'étude de la solvation du α -L-Fucose, phénomène d'importance dans la compréhension de la façon dont les molécules H₂O se comportent autour des oses ; par les méthodes ONIOM et PCM [40], qui chacune respectivement prend explicitement et implicitement en compte les molécules d'eau.

Le cinquième et dernier chapitre fera l'objet d'une conclusion générale dans laquelle seront présentés les résultats obtenus tout au long de ce travail ainsi que quelques perspectives.

Bibliographie

- [1]- D. R.Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc.,24 **(1928)** 89.
- [2]- C. Moller, M. S. Plesset, Phys. Rev., 46 **(1934)** 618.
- [3]- C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B37, 785, **(1988)**.
- [4]- M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy et J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 107, 3902, **(1985)**.
- [5]- J. J. P. Stewart, J. Comp. Chem., 10, 209, 221, **(1989)**.
- [6]- Engler, E.M.; Andose, J.D.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8005.
- [7]-Leach, A. R. Molecular Modelig Glaxo Wellcome Reasearch and Development and the University of Southampton, **(1996)**.
- [8]- Chapitres spécifiques apparaissant dans chaque volume de Reviews in Computational Chemistry, Boyd and Lipkowitz, **1990-2000**.
- [9]- Burkert, U. ; Alinger, N. L. Molecular Mechanics. American Chemical Society monograph, 1982, 177, Washington, DC.
- [10]- Warshel, A. and Levitt, M. **(1976)**. Journal of Molecular Biology 103: 227-249.
- [11]- Singh, U.; Kollman, P. J Comput Chem **(1986)**, 7, 718.
- [12]- Field, M.; Bash, P.; Karplus, M. J Comput Chem **(1990)**, 11, 700.
- [13]- Monard, G.; Merz, K. M. Acc Chem Res **(1999)**, 32, 904.
- [14]- Gao, J. In: Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., eds. Reviews in Computational Chemistry, Vol. 7; VCH Publishers: New York, **(1996)**; p 119–185.
- [15]- Mordasini, T.; Thiel, W. Chimia **(1998)**, 58, 288.
- [16]- F. Maseras, K. Morokuma, J. Comput. Chem. 16 **(1995)** 1170.
- [17]- N. L. Allinger, MM3(92); Quantum Chemistry Program Exchange, Bloomington, IN, 1992. September 24, **(2000)**
- [18]- S. Humbel, S. Sieber, and K. Morokuma, J. Chem. Phys. 16, 1959 **(1996)**.
- [19]- M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, J. Phys. Chem. 100, 19357 **(1996)**.
- [20]- D.W. Jones, .I. Polym. Sci. 42 **(1960)** 173-188.
- [21]- V.S.R. Rao, P.R. Sundararajan, C. Ramakri-hnan, G.N. Ramachandran,

- Conformation in Biopolymers, vol. 2, Academic Press, London, **(1963)**.
- [22]- Alfred D. French, Imre G. Csizmadiah. Journal of Molecular Structure (Theochem) 395-396 **(1997)**.
- [23]- Kabat E. Blood group substances. Their chemistry and immunochemistry. New York: Academic Press; **(1953)**.
- [24]- Flowers HM. Chemistry and biochemistry of D- and L-fucose. Adv Carbohydr Chem Biochem **(1981)**;39:279–345.
- [25]- Russel L, Waring P, Beaver JP. Biochem Biophys Res Commun **(1998)**;250:449–53.
- [26]- Robyt JF. Essentials of carbohydrate chemistry. Springer; **(1998)**.
- [27]- Bauer CH and Reutter Wg, Science 201: 1232-1233 **(1993)**.
- [28]- Turner GA, Dargatzis E, Cantwell BMJ, Wilson RG and Thompson S,. Glycoconjugate Journal 10: 318 **(1993)**.
- [29]- Araki E, Kamiya K, Kawauchi A, Koike T, Takasuka J, Takeuchi S, Namba M, Shida S, Ishiguro T and Tomoyoshi T, Rinsho Byori 40:886-874 **(1991)**.
- [30]- Kamel M and Serafi T,. Clin Exp Rheumatol 13:243-246 **(1995)**.
- [31]- Luderitz O, Staub AM and Westphal O,. Bacteriol Rev 30: 192-255 **(1966)**.
- [32]- Molina JF,. Cosm'ing 98, Rennes, France, 28-29/10/**1998**.
- [33]. (a) Jork, R.; Potter, J.; Bullock, S.; Grecksch, G.; Matthies, H.; Rose, S. P. R. Neurosci. Res. Commun. 1989, 5, 105-110. (b) Bullock, S.; Potter, J.; Rose, S. P. R. J. Neurochem. 1990, 54, 135-142.
- [34]- Mayo, S.; Olafson, B.; Goddard, W. J. Phys. Chem. **1990**, 94, 8897
- [35]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard, W.A. III.; Skiff, W.M. J. Am. Soc. **1992**, 114, 25, 10025
- [36]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S. Inorg. Chem. **1993**, 32, 16, 3438-3450
- [37] Holzwarth G, Hsu EC, Mosher HS, Faulkner TR, Moscovitz A. **(1974)**. J. Am. Chem. Soc. 96:251–52
- [38] Nafie LA, Cheng JC, Stephens PJ. **(1975)**. J. Am. Chem. Soc. 97:3842

- [39] Nafie LA, Keiderling TA, Stephens PJ. **(1976)**. J. Am. Chem. Soc. 98:2715-23.
- [40]- (a) S. Miertus, E. Scrocco, and Tomasi, Chem. Phys. 55, 117 **(1981)**; (b) R. Cammi and J. Tomasi, J. Comput. Chem. 16, 1449 **(1995)**; (c) B. Mennucci, E. Cancès, and J. Tomasi, J. Phys. Chem. B 101, 10506 **(1997)**; (d) E. Cancès, B. Mennucci, and J. Tomasi, J. Chem. Phys. 107, 3032 **(1993)**.
- [41] M. Born, J.R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84 **(1927)** 457
- [42] Emsley J., New Scientist 30:16 **(1993)**.

Chapitre 2

Intérêts Biologiques du L-Fucose

Intérêts Biologiques du L-Fucose.**1. Introduction :**

Le D- et le L-fucose (6-deoxygalactose) sont trouvés dans une grande variété de produits naturels [1]. Leurs structures sont présentées dans la figure 1. On s'intéresse actuellement beaucoup au L-Fucose en raison de son grand potentiel à traité un certain nombre de maladies.

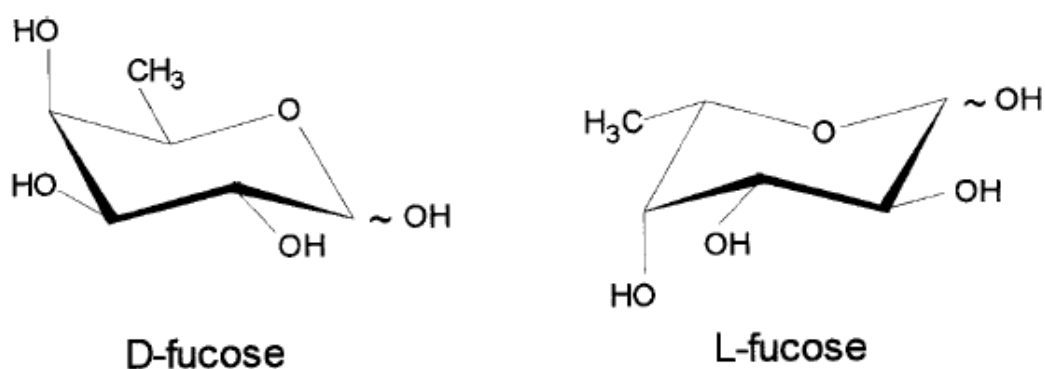


Figure 1 : La structure chaise du D- et L-fucose.

2. Le L-fucose et ses dérivés :**2.1. Oligo- et polysaccharides :**

Le L-Fucose est un constituant de plusieurs oligosaccharides du lait de l'être humains [2]. Les polysaccharides des plantes sont souvent des structures ayant des unités de L-fucopyranosyl aux extrémités des chaînes ou dans les chaînes, alors que les entités D-fucosyl ne sont pas trouvées dans celles-ci. Il s'avère également que la configuration anomérique α du L-fucose est la seule trouvée dans les plantes.

2.2. Glycoprotéines :

Les chaînes N et O-glycosyliques des glycoprotéines des êtres humains ou des animaux peuvent contenir des liaisons avec le L-fucose en position terminale [1].

Celui-là est exemplifié par la sécrétion et les glycoprotéines membranaires.

Les glycoprotéines trouvées dans les sécrétions telles que la salive, le jus gastrique ou le fluide ovarien de kyste fournissent un bon exemple de ce dernier type [3]. Les glycoprotéines ont des spécificités sérologiques qui sont déterminées par la nature et le lien des monosaccharides aux extrémités non-réductrices des chaînes de carbohydrates.

Les antigènes A, B, H et de Lewis, qui sont également présents dans les érythrocytes humain (et ceux d'autres espèces), changent entre les individus.

La présence ou l'absence de ces antigènes sert de base à la classification des groupes sanguin.

Il existe deux types non-réduit terminale : le type 1 contient une séquence de β -Gal-(1-3)-GlcNAc, alors que le type 2 contient une séquence de β -Gal-(1-4)-GlcNAc.

α -Fucose, α -galactose et α -N-acetylgalactosamine sont attachés à ces types de structure pour former les déterminants A, B, H, de Le^a et de Le^b (tableau 1).

Les antigènes ABH ne semblent pas avoir une fonction spécifique essentielle pour la vitalité de cellules, car quelques individus (type 'Bombay ') qui manquent de ces antigènes semblent être complètement normaux. En même temps, l'immuno

En même temps, la relation immunologique entre l'activité ABH et les divers microbes pathogènes gram-négatifs indique des avantages possibles de développer des anticorps à ces substances. Les activités de A et de B sont respectivement dues au α -GalNAc (non-réductrice) terminal et aux groupes α -Gal, mais ceux-ci sont accentués par la présence concomitante des unités voisines α -Fuc-(1-2)- β -Gal dans la chaînes du saccharide [1].

Les antisérums immunisants ont prouvé que le α -L-Fuc est la partie immuno-dominante des déterminants H, Le^a et Le^b

Tableau1 : structures responsables des spécificités A, B, H, Le^a et Le^b

Specificity	Structure	
	Type 1	Type 2
H	$\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$	$\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{4)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$
A	$\alpha\text{-GalNAc-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$	$\alpha\text{-GalNAc-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{4)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$
B	$\alpha\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$	$\alpha\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{4)-GlcNAc}\cdots$ 2 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$
Le ^a	$\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}\cdots$ 4 $\uparrow$ 1 $\alpha\text{-Fuc}$	
Le ^b	$\beta\text{-Gal-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}\cdots$ 2 4 $\uparrow$ $\uparrow$ 1 1 $\alpha\text{-Fuc}$ $\alpha\text{-Fuc}$	

Dans toutes les glycoprotéines jusqu'ici étudiées, seul l'énantiomère L du fucose a été identifié. Celui-ci est toujours situé à la position non-réductrice terminale dans la configuration anomérique alpha. L'emplacement externe des groupes fucopyranosyl les rend sensibles aux exo-L-fucosidases qui sont présents dans la plupart des organismes, alors que les afucoglycoprotéines formés sont habituellement de bons accepteurs pour la fucosyltransférases [1].

La composition des glycoprotéines de la surface des cellules est déterminante pour le comportement de cellules. Il est clair que beaucoup de propriétés des cellules peuvent être affectées par l'action des glycosidases et des glycosyltransferases sur la cellule-surface glycoproteins [3]. A cet égard, des changements de mobilité électrophorétique, d'immunogénicité, d'interaction avec les hormones, d'oncogenicité, de la régulation du cycle cellulaire et dans des interactions de cellule-cellule ont été rapportés, et indiquent que les chaînes des carbohydrates des glycoprotéines terminales peuvent être des marqueurs d'information.

2. 3 Glycolipides

Les deux classes principales des fucose-containing Glycolipides sont les lipopolysaccharides des bactéries gram-négatives et des glycosphingolipids animale. Bien que ces glycolipides soient structurellement différents, ils ont des similitudes: toutes les deux sont des heteroglycans et des molécules amphiphilique, se dissolvant habituellement dans l'eau. Dans les deux cas, l'énantiomère L du fucose est présent, habituellement dans la configuration alpha. Les propriétés d'identification, y compris des réactions aux anticorps et aux lectins de spécifique, peuvent être dues à l'entité fucosyl [1].

3. L-fucose et les maladies

3.1. Les tumeurs malignes

Des changements ont été détectés dans les modèles de fucosylation de beaucoup de molécules (oligosaccharides, glycoprotéines, glycolipides) dans les tissus des patients atteints du cancer dus à l'activité fucosyltransferase.

L'activité fucosyltransférase est particulièrement haute dans le sérum des patients souffrant des tumeurs fortement malignes ou metastatic.

Bauer et Reutter [4] ont étudié des activités de transférase de sérum après la chirurgie du carcinome et pendant la thérapie du cancer du sein. L'activité de Fucosyltransférase a typiquement diminué après une chirurgie réussie. En outre, l'activité de transférase a bien coordonné avec la réponse thérapeutique des femmes atteintes du cancer du sein. Ces résultats indiquent que la détermination de l'activité de fucosyltransférase dans le sérum peut faciliter le diagnostic du cancer et prévoir les résultats de la chirurgie, de la chimiothérapie ou du rayonnement.

Araki et collaborateur [5] ont mesuré les niveaux urinaires du L-fucose seul dans les personnes en bonne santé et les patients atteints du cancer. Les patients atteints du cancer ont eu des niveaux sensiblement plus élevés de L-fucose que les personnes en bonne santé. Leurs résultats ont suggéré que les niveaux urinaires du L-fucose libre reflètent le métabolisme des chaînes de sucre des glycoconjugués et peuvent être médicalement utiles comme marqueur de tumeur.

Les α -fucosidosis sont des individus incapables d'utiliser le L-Fucose comme oligosaccharides de surface. Ces individus présentent un déficit en synthèse des myélines des neurones cérébraux.

Si l'on affecte l'anomère du L-fucose il y a perte de communication entre les cellules cancéreuses donc inhibition de leur prolifération

3.2. Les Tumeurs métastase.

En 1986, Kieda et Monsigny [6] ont identifié a-L-fucose-binding protéine sur la surface des cellules pulmonaires. Ils ont apparemment joué un rôle dans l'adhérence de cellules de tumeur.

Ces résultats sont conformes aux corrélations entre le contenu élevé du fucose des cellules de tumeur, la tumorigénicité et la métastase dans divers modèles de tumeur [3]. En outre, des cellules du sarcome L-1 contiennent des quantités élevées de L-fucose qui influence leur capacité métastatique [48].

Contrairement au D-galactose, le L-fucose est un sucre rare et cher. Actuellement le traitement d'un grand nombre de patients par des doses élevées est à peine faisable. C'est donc un but en avant pour réaliser un accès amélioré aux L-fucose et de L-fucose-containing oligosaccharides.

3. 3. Inflammation :

Sialyl Lewis X (SLe^x) est une molécule complexe de sucre située à la surface des globules blanc. C'est un dérivé d'un sucre (Lewis x) qui a les trois carbohydrtaes galactose, glucosamine et fucose joint ensemble. Le quatrième est SLe^x attachées à la protéine E-selectin, sont produit sur la surface des vaisseaux sanguins ont près du tissu endommagé comme un signal des dommages. Ceci pousse le vaisseau sanguin à se grossir, permettant à d'autres cellules blanches de sang de passer dans le tissu endommagé et de détruire les corps intrus [7].

4. Le L-Fucose et les produits cosmétiques.

La compagnie Solabia a développé et a fait breveter une contrainte bactérienne produisant le polysaccharide extracellulaire à faible poids moléculaire [8] appelés Fucogel 1000, qui a une structure linéaire et se compose de L-fucose, de D-galactose et d'acide galacturonique. Elle a des applications cosmétiques dues à ses propriétés psychosensorielles exceptionnelles et à sa facilité de formulation. La présence du L-fucose diminue la réponse allergique.

5. Conclusion

En conclusion le L-fucose est un sucre (monosaccharide) peut abondant dans la nature, il présente des rôles importants :

Nous pouvons cité le rôle du L-fucose dans :

1. Le groupe sanguin O (antigène A) : Rôle dans la transfusion.
2. La structure des immunoglobuline IgG, IgA, IgE : Rôle dans la défense immunitaire.
3. Les protéines de surface (les selectines), il représente un site de reconnaissance pour les autres types cellulaire.
4. Il est impliqué dans la migration cellulaire des l'imphocytes ver les site infectieux, ceci donne une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des maladie inflammatoires (Arthrose, Artrite, Varices ...).
5. Dans la perte de communication entre les cellules cancéreuses (Changement de conformation du L-fucose) inhibe leur prolifération (Bloque les métastase).

Il apparaît que les sucre de surface (dont le L-fucose) jouent un rôle important dans la signalisation intercellulaires, ce qui offre des perspectives dans le domaine de la chimie appliquée en biologie.

Bibliographie

- [1] Flowers H., Adv Carbohydr Chem Bi 39:279±345 **(1981)**.
- [2] Egge H, Dell A, VonNand Peter-Katalinic J, .Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie 363:1026 **(1982)**.
- [3] Vischer P and Reutler W., Eur J Biochem 84:363±368 **(1978)**.
- [4] Bauer CH and Reutter WG., Science 201:1232±1233 **(1978)**.
- [5] Araki E, Kamiya K, Kawauchi A, Koike T, Takasuka J, Takeuchi S, Namba M, Shida S, Ishiguro T and Tomoyoshi T. Rinsho Byori 40:868±874 **(1992)**.
- [6] Kieda C and Monsigny M., Invasion Metastasis 6:347±366 (1986).
- [7] Emsley J., New Scientist 30:16 **(1993)**.
- [8] Molina JF, Rennes, France, 28±29/10/**(1998)**.

Chapitre 3

Concept théorique des méthodes hybrides (QM/MM et ONIOM) et de la spectroscopie VCD

Ce chapitre est constitué des trois sous-chapitres suivants:

- I- Les méthodes hybrides QM/MM.
- II- La méthode ONIOM.
- III- La spectroscopie VCD (Vibrational Circular Dichroism).

I- Les méthodes hybrides QM/MM

1. Introduction

L'application des méthodes ab initio (Annexe A) s'avère pour l'instant impossible sur de gros systèmes chimiques ou biochimiques, vu la complexité des calculs et l'indisponibilité de moyens informatiques pouvant gérer ce genre de systèmes.

Les méthodes dites classiques, mécanique moléculaire MM, (Annexe B1), qui peuvent gérer des milliers d'atomes, ne permettent pas l'étude de la réactivité (rupture ou formation de liaison chimique), car les électrons ne sont pas explicitement pris en compte; donc ces méthodes sont restreintes à de la recherche conformationnelle.

Pour palier à ces deux problèmes, une nouvelle méthode de calcul basée sur la combinaison des méthodes ab initio et mécanique moléculaire a été mise au point d'où son nom de méthode hybride.

Cette méthode mixte Mécanique Quantique/ Mécanique Moléculaire QM/MM, a été utilisée pour la première fois par Warshel et Levitt 1976 [1].

2. Concept général des méthodes hybrides QM/MM :

2. 1. Formalisme :

L'approche QM/MM [2-6] admet qu'un système chimique peut être traité en combinant la rapidité des calculs de la mécanique moléculaire avec la précision des approches de la mécanique quantique, donc un traitement non homogène avec différentes précisions sera effectué. Ceci implique un partitionnement du système par une région électroniquement importante qui sera traitée de façon quantique QM (semi empirique [1], ab initio Hartree fock (Sing. and Kollman 1986 [2]; Fild et al 1990[3] ; Cui and Karplus 2000a[7] ; Cui and Karplus 2000b[8]), la théorie de la fonctionnelle de la densité (Harrison 1999[9] ; Lyne et al. 1999[10] ; Murphy et al 2000a [11]; Murphy et al 2000b[12])) et une autre région qui sera traitée par la Mécanique Moléculaire MM. (voir figure1).

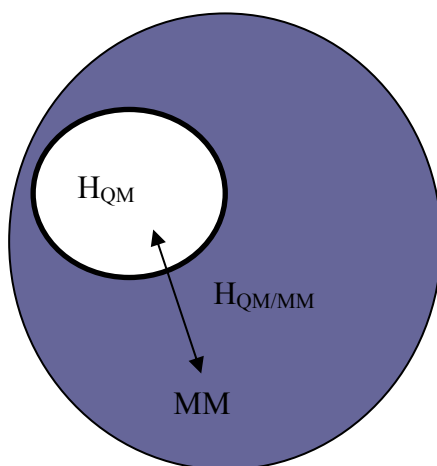


Figure1 : Découpage d'un système chimique dans le cadre des méthodes hybrides QM/MM.

L'expression de l'hamiltonien total est :

$$H_{\text{tot}} = H_{\text{QM}} + H_{\text{MM}} + H_{\text{QM/MM}} \quad (1)$$

Où H_{QM} est l'hamiltonien qui décrit les atomes de la région quantique.

(Voir annexe A)

Dans l'approximation Born Oppenheimer, H_{QM} peut être défini par :

$$H_{QM} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{\dot{e}} \Delta_i - \sum_i \sum_k^n \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_i \sum_{i>j}^{\dot{e}} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^m \sum_{j>i}^m \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad (2)$$

L'hamiltonien H_{mm} décrit la partie classique, comme décrite, généralement, en mécanique moléculaire (voir annexe B). Les atomes interagissant dans cette partie peuvent être considérés comme un ensemble de charges ponctuelles Q_c définies par le champ de forces choisi. Pour le champ de forces Amber [13], nous aurons :

$$H_{MM} = \sum_{\text{liaisons}} k_r (r - r_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{angl dihedre}} \sum_n \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - w)] + \sum_{ij} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] \quad (3)$$

Le dernier terme $H_{QM/MM}$ représente les interactions entre la partie quantique et la partie classique. Il peut être représenté comme étant la somme de deux termes : celui de Van der Waals décrivant les interactions non électrostatiques entre les atomes QM et MM et le terme électrostatique représentant l'interaction entre les charges ponctuelles classiques Q_c et les électrons et noyaux QM. Nous pouvons aussi ajouter la contribution de la polarisation qui va dépendre du champ de forces choisi.

$$H_{QM/MM} = V_{QM/MM}^{VDW} - \sum_i^{\dot{e}} \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Q_c}{r_{ic}} + \sum_k^n \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Z_k Q_c}{R_{kc}} \quad (4)$$

Les termes électroniques (H_{elec}) et non électroniques ($H_{non-elec}$) des équations 2, 3, 4, peuvent être regroupés selon les équations (5) et (6).

$$H_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{\dot{e}} \Delta_i - \sum_i \sum_k^n \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_i \sum_{i>j}^{\dot{e}} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^{\dot{e}} \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Q_c}{r_{ic}} \quad (5)$$

$$H_{non-elec} = H_{MM} + V_{QM/MM}^{VDW} + \sum_k^n \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Z_k Q_c}{R_{kc}} + \sum_i^m \sum_{j>i}^m \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad (6)$$

$$H_{non-elec} = H_{MM} + V_{QM/MM}^{VDW} + V_{QM+QM/MM}^{noyux}$$

H_{elec} et $V_{QM+QM/MM}^{noyux}$ peuvent être calculés en utilisant les logiciels de la mécanique quantique. Le terme qui décrit l'interaction électrons charges est incorporé dans

l'hamiltonien de cœur du sous système quantique. Des logiciels standard de la mécanique quantique utilisent cette approche pour des études QM/MM [14-16].

H_{MM} et $V_{QM/MM}^{VDW}$ sont calculées en utilisant un code standard de mécanique moléculaire [13, 17, 18].

2. 2 Les interactions QM/MM :

La reproduction quantitative des interactions QM/MM dépend de quatre points:

1. Le choix d'un ensemble de charges ponctuelles Q_c ou en général, le choix du champ de forces MM [19].
2. Le choix des paramètres de Van der Waals.
3. La façon dont les charges classiques polarise le sous-système quantique.
4. Le champ de forces est-il polarisable par la région QM ?.

- L'ensemble des charges ponctuelles Q_c doit être choisi de façon à reproduire le champ électrostatique dû à l'influence de la partie MM sur la partie QM. Généralement, une bonne approximation est de prendre des charges définies par un champ de forces empirique et de les introduire dans l'hamiltonien de cœur QM. Les résultats obtenus sont fiables car les charges MM sont définies pour reproduire correctement le potentiel électrostatique. Cependant, il est bien connu, qu'entre champs de forces différents, les valeurs des charges atomiques peuvent changer.

C'est aussi valable entre les générations différentes d'un même champ de forces [20].

- Une bonne reproduction des interactions QM/MM exige un bon choix des paramètres de Van der Waals. En théorie, un nouvel ensemble de paramètres doit être défini pour chaque atome pour calculer $V_{QM/MM}^{VDW}$. En pratique, certains auteurs utilisent l'ensemble des paramètres de VdW, tels qu'ils sont définis dans le champ de forces choisi pour chaque atome MM, et si possible

un nouvel ensemble de paramètres pour les atomes QM. Ces paramètres ne sont disponibles que pour certains niveaux définis de mécanique quantique (AM1, PM3, 6-31G, etc.) et en conjonction avec un champ de forces défini. Cette approche a été utilisée par Luque et al [21] et Cummings et al [22] pour modéliser des réactions en solution. Mais pour des systèmes enzymatiques par exemple, les paramètres sont pris tels qu'ils sont définis par les champs de forces standard afin de restreindre le temps de calcul comme dans CHARMM ou AMBER [23-25].

- Le troisième point concerne la façon dont l'ensemble des charges Q_c polarise la fonction d'onde QM. Habituellement, cela se fait en ajoutant à l'hamiltonien de cœur QM une perturbation qui décrit l'interaction entre les électrons QM et les charges classiques Q_c :

$$H'^{\text{cœur}} = H^{\text{cœur}} - \sum_i \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Q_c}{r_{ic}} \quad (7)$$

Au niveau ab-initio, un élément de la matrice de l'hamiltonien de cœur est décrit par :

$$H'_{\mu\nu}{}^{\text{cœur}} = \left\langle \mu / H'^{\text{cœur}} / \nu \right\rangle = H_{\mu\nu}{}^{\text{cœur}} - \sum_i \sum_c \left\langle \mu / \frac{Q_c}{r_{ic}} / \nu \right\rangle \quad (8)$$

Le deuxième terme sera calculé de la même façon que sont calculées les interactions électron-noyaux et le terme $\sum_k^n \sum_c^{\text{classiques}} \frac{Z_k Q_c}{R_{kc}}$ sera calculé de la même manière que les interactions noyaux-noyaux.

- Pour certaines problématiques chimiques, il est indispensable que le champ de forces soit polarisable; la partie traitée en MM est à son tour polarisable par la partie QM et contient des moments dipolaires induit μ_s^{ind} , donc des composantes supplémentaires $H_{\text{pol}}^{\text{MM}}$ et $H_{\text{pol}}^{\text{QM/MM}}$ sont à définir :

$$H_{\text{pol}}^{\text{MM}} = -\sum_s \mu_s^{\text{ind}} \cdot E^{\text{MM}}(\mathbf{R}_s) + \frac{1}{2} \sum_s \sum_{t \neq s} \mu_s^{\text{ind}} \cdot \mathbf{T}_{st} \cdot \mu_t^{\text{ind}} + \sum_s \frac{\mu_s^{\text{ind}} \cdot \mu_t^{\text{ind}}}{2\alpha_s} \quad (9)$$

$$H_{\text{pol}}^{\text{QM/MM}} = -\sum_s \mu_s^{\text{ind}} \cdot E^{\text{QM}}(\mathbf{R}_s) \quad (10)$$

$$\text{Avec } \mu_s^{\text{ind}} = \alpha_s \left[E^{\text{MM}}(\mathbf{R}_s) + E^{\text{QM}}(\mathbf{R}_s) - \sum_{t \neq s} \mathbf{T}_{st} \cdot \mu_t^{\text{ind}} \right]$$

α_s représente la polarisabilité assumée isotropique.

Les champs électriques E^{MM} et E^{QM} sont définis par :

$$E^{\text{MM}}(\mathbf{R}_s) = \sum_{t \neq s} \frac{q_t \mathbf{R}_{st}}{R_{st}^3} - \sum_{t \neq s} \mathbf{T}_{st} \cdot \mu_t^0 \quad \text{Avec } \mathbf{T}_{st} = \frac{1}{R_{st}^3} \left[1 - \frac{3\mathbf{R}_{st} \cdot \mathbf{R}_{st}}{R_{st}^2} \right]$$

$$E^{\text{QM}}(\mathbf{R}_s) = -\sum_i \frac{\mathbf{R}_{si}}{R_{si}^3} + \sum_n \frac{\mathbf{Z}_n \mathbf{R}_{sn}}{R_{sn}^3}$$

s et t représentent les sites MM, n les noyaux QM et i les électrons QM.

La somme des deux termes $H_{\text{pol}}^{\text{MM}}$ et $H_{\text{pol}}^{\text{QM/MM}}$ est représentée par:

$$H_{\text{pol}}^{\text{MM}} + H_{\text{pol}}^{\text{QM/MM}} = -\frac{1}{2} \sum_s \mu_s^{\text{ind}} (E^{\text{MM}}(\mathbf{R}_s) + E^{\text{QM}}(\mathbf{R}_s)) \quad (11)$$

3. Coupure de liaison covalente :

La description décrite précédemment est spécialement adéquate pour des systèmes chimiques n'ayant pas de liaison covalente entre les deux régions QM et MM.

A titre d'exemple, l'étude de réactions chimiques en solution, dont les molécules du solvant sont décrites par la mécanique moléculaire utilisant un champ de force polarisable ou non [4,25] et ceux du soluté feront partie de la région QM. Cependant, dans la plupart des systèmes chimiques tels que les enzymes, les régions QM et MM ne sont pas complètement séparées car certaines liaisons covalentes font partie de la frontière entre les deux régions QM et MM. Les électrons QM inclus dans les liaisons covalentes avec la partie MM ne sont pas appariés avec d'autres électrons, puisqu'en MM les électrons ne sont pas explicitement représentés. (Voir figure 2)

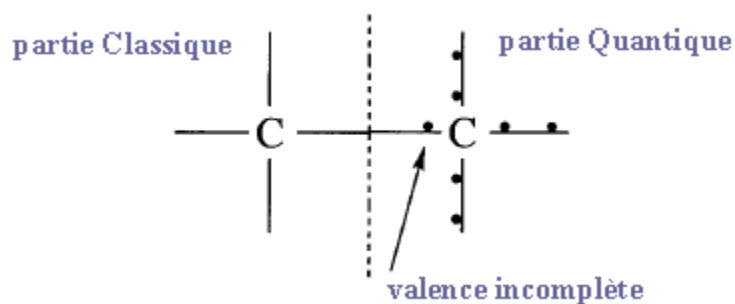


Figure 2 : Exemple de découpage de liaison covalente.

Plusieurs solutions ont été proposées pour remédier à ce problème :

3. 1 Atome de lien (link atom) :

C'est une méthode simple à programmer. Elle consiste à ajouter un atome monovalent (généralement un atome d'hydrogène) appelé atome de lien (link atom), le long de la liaison QM-MM afin de satisfaire la valence des atomes QM impliqués dans cette frontière. Toutefois, dans certains cas, on utilise des halogènes comme le Fluor et le Chlore [26]. Certaines discussions ont eu lieu quant à la détermination de l'interaction ou non de cet atome de lien avec la partie classique. Maintenant, on admet que cet atome interagit avec la partie classique comme les autres atomes appartenant à la région quantique [27-29].

On reviendra plus tard à l'étude de cette méthode.

3. 2 La méthode LSCF :

Afin d'éviter le rajout d'un atome supplémentaire, Rivail et Collaborateurs ont développé la méthode LSCF [30-32]. Dans ce formalisme dérivé originellement du travail de Warshel et Levitt, les électrons de la liaison frontière sont strictement décrits par une orbitale de liaison strictement localisée SLBO (strictly localised bond orbital (voir figure 3)). En supposant que cette SLBO éloignée du centre réactif du système (au moins quatre liaisons covalentes), ses propriétés électroniques peuvent être considérées comme constantes pendant la réaction chimique. En utilisant des systèmes modèles et la supposition de transfert des propriétés de la liaison comme cela a été fait dans la mécanique moléculaire, il est possible de déterminer les représentations de la SLBO dans l'ensemble de base des orbitales atomiques de la partie quantique. En figeant cette représentation, les orbitales moléculaires décrivant le reste du sous-système quantique, et qui sont orthogonales au SLBOs, peuvent être générées par une procédure LSCF (local self consistent Field).

Cette méthode a été appliquée au niveau semi-empirique [30] et ab-initio [32]. Son principal avantage est d'éviter l'usage d'atomes fictifs et de décrire de façon correcte les propriétés chimiques de la bande frontalière. Néanmoins, elle est très difficile à utiliser, surtout au niveau ab-initio [33].

3. 3 La méthode GH0 (Generalized Hybrid Orbital) :

C'est une extension de la méthode LSCF. Elle a été développée par Gao et Collaborateurs [34]. Dans cette méthode, les atomes MM inclus dans la frontière QM/MM sont décrits par un ensemble d'orbitales divisé en deux sous-ensembles : l'un est constitué par des orbitales auxiliaires et l'autre par des orbitales actives (Voir figure 3). Ce dernier est inclus dans la procédure SCF, pendant que le premier génère un potentiel de cœur effectif dans les atomes frontières. Les paramètres de la frontière classique ont été calculés jusqu'ici par les méthodes semi-empiriques [34,35].

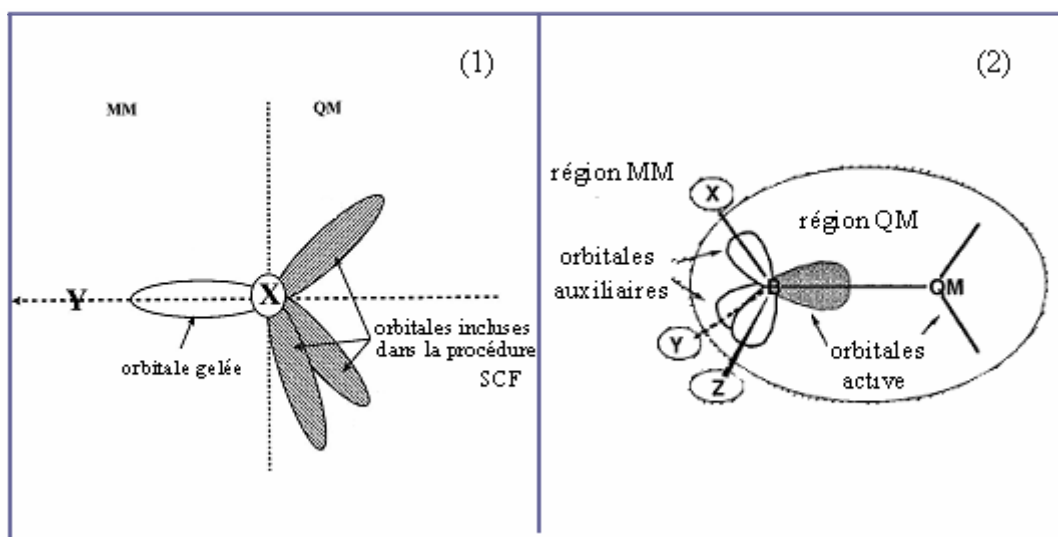


Figure 3: Partition des régions QM et MM, (1) par la méthode LSCF, (2) par la méthode GH0.

Bibliographie :

- [1]- Warshel, A. and Levitt, M. **(1976)**. Journal of Molecular Biology 103: 227-249.
- [2]- Singh, U.; Kollman, P. J Comput Chem **(1986)**, 7, 718.
- [3]- Field, M.; Bash, P.; Karplus, M. J Comput Chem **(1990)**, 11, 700.
- [4]- Monard, G.; Merz, K. M. Acc Chem Res **(1999)**, 32, 904.
- [5]- Gao, J. In: Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., eds. Reviews in Computational Chemistry, Vol. 7; VCH Publishers: New York, **(1996)**; p 119–185.
- [6]- Mordasini, T.; Thiel, W. Chimia **(1998)**, 58, 288.
- [7]- Cui, Q. and Karplus, M. **(2000a)**. Journal of Physical Chemistry B 104, 3721-3743.
- [8]- Cui, Q. and Karplus, M. **(2000b)**. Journal of Chemical Physics 112, 1133-1149.
- [9]- Harrison, R. W. **(1999)**. Journal of Computational Chemistry 20, 1618-1633.
- [10]- Lyne, P. D., Hodoscek, M. and Karplus, M. **(1999)**. Journal of Physical Chemistry A 103, 3462-3471.
- [11]- Murphy, R. B., Philipp, D. M. and Friesner, R. A. **(2000a)**. Chemical Physics Letters 32, 113-120.
- [12]- Murphy, R. B., Philipp, D. M. and Friesner, R. A. **(2000b)**. Journal of Computational Chemistry 21, 1442-1457.
- [13]- Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Kenneth, M.; Merz, J.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A. J. Am Chem Soc **(1995)**, 117, 5179.
- [14]- Stewart, J. J. P. J Comput Aided Design **(1990)**, 4, 1–105.
- [15]- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts,

- R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 98, Revision A.7; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **(1999)**.
- [16]- Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. J.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J Comput Chem* **(1993)**, 14, 1347.
- [17]- Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *J Comput Chem* **(1983)**, 4, 187.
- [18]- Van Gunsteren, W. F.; Billeter, S. R.; Eising, A. A.; Hünenberger, P. H.; Krüger, P. K.; Mark, A. E.; Scott, W. R.; Tironi, I. G. GROMOS; Hochschuleverlag AG, Zurich **(1996)**.
- [19]- Warshel, A.; Chu, Z. T. *J Phys Chem B* **(2001)**, 105, 9857.
- [20]- Chipot, C.; Millot, C.; Maigret, B.; Kollman, P. A. *J Phys Chem* **(1994)**, 98, 11362.
- [21]- Luque, F. J.; Reuter, N.; Cartier, A.; Ruiz-Lo'pez, M. F. *J Phys Chem A* **(2000)**, 104, 10923.
- [22]- Cummins, P. L.; Gready, J. L. *J Comput Chem* **(1999)**, 20, 1028.
- [23]- Ranganathan, S.; Gready, J. E. *J Phys Chem B* **(1997)**, 101, 5614.
- [24]- Mulholland, A.; Richards, W. *Proteins* **(1997)**, 27, 9.
- [25]- Antonczak, S.; Monard, G.; Ruiz-Lo'pez, M.; Rivail, J.-L. *J Am Chem Soc* **(1998)**, 120, 8825.
- [26]- HyperChem Users Manual; HyperCube, Inc.: Waterloo, Ontario, Canada, **(2002)**.
- [27]- Reuter, N. Ph.D. thesis; Université Henri Poincaré Nancy I; Vandoeuvres- Nancy, France, **(1999)**.
- [28]- Antes, I. Ph.D. thesis; Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät, Universität Zürich: Zürich, **(1998)**.
- [29]- Reuter, N.; Dejaegere, A.; Maigret, B.; Karplus, M. *J Phys Chem A* **(2000)**, 104, 1720.

- [30]- The'ry, V.; Rinaldi, D.; Rivail, J.-L.; Maigret, B.; Frenczy, B. J Comput Chem **(1994)**, 15, 269.
- [31]- Monard, G.; Loos, M.; The'ry, V.; Baka, K.; Rivail, J.-L. Int J Quantum Chem **(1996)**, 58, 153.
- [32]- Assfeld, X.; Rivail, J.-L. Chem Phys Lett **(1996)**, 263, 100.
- [33]- Ferre', N. Ph.D. thesis; Universite' Henri Poincare' Nancy I; Vandoeuvre-le's-Nancy, France, **(2001)**.
- [34]- Gao, J.; Amara, P.; Alhambra, C.; Field, M. J. J Phys Chem A **(1998)**, 102, 4714.
- [35]- Amara, P.; Field, M. J.; Alhambra, C.; Gao, J. Theor Chem Acc **(2000)**, 336.

II- La méthode ONIOM :

1- Introduction :

Dans notre travail, nous avons utilisé une méthode mixte QM/MM basée sur un concept purement mécanique pour l'interprétation des interactions entre les parties de la molécule traitée par différents niveaux théoriques. Elle a été introduite pour la première fois par Keiji Morokuma et Collaborateurs. Sa forme initiale est IMOMM [1] (**I**ntegrated **M**olecular **O**rbitals + **M**olecular **M**echanics 1995) qui intègre les méthodes se basant sur le concept des orbitales moléculaires et le champ de force MM3 [2]. Par la suite, cette méthode a été étendue pour combiner deux méthodes de mécanique quantique, sous la forme IMOMO [3] (**I**ntegrated **M**olecular **O**rbitals + **M**olecular **O**rbitals 1995). Ces deux méthodes doivent être de niveau de précision différente et d'ensembles de bases pouvant également être différents.

Finalement, ces deux approches IMOMM et IMOMO ont été rassemblées pour donner une version complète dite ONIOM [4] (**O**wn **N**-layered **I**ntegrated molecular **O**rbital molecular **M**echanics) qui est désignée par :

- IMOMM englobe ONIOM2 (MO:MM) et ONIOM3 (MO:MO:MM)
- IMOMO est équivalent à ONIOM2 (MO:MO) et ONIOM3 (MO:MO:MO).

Cette méthode est implantée dans GAUSSIAN98 [5], G(98) et mieux développée dans GAUSSIAN3, G(03) [6].

L'énergie totale $E(X-Y)$ d'un système X-Y, dont X représente la région interne traitée par un niveau théorique élevé (High : MP4, MP2 B3lyp, HF) et Y la région externe traitée par un niveau théorique faible ou moyen (low :MM, medium: semi empirique) (voir figure 1), est définie par:

$$E(X - Y) = E_{high}(X) + E_{low}(y) + E_{interniveaux}(X, Y) \quad (1)$$

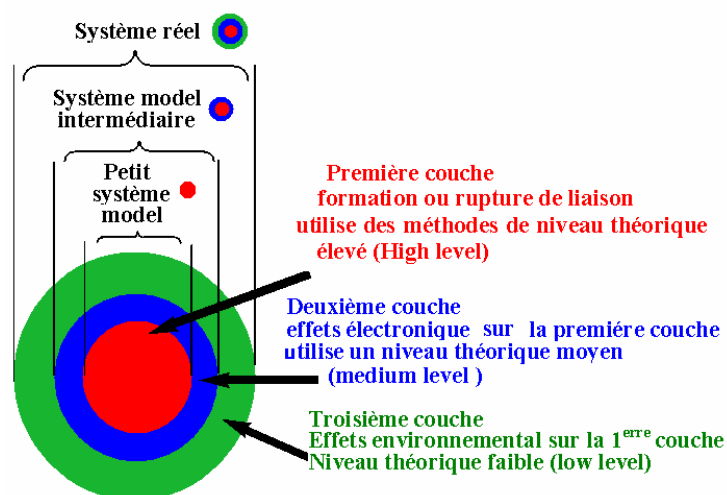


Figure 1 : Différents niveaux théoriques impliqués dans le formalisme ONIOM.

E_{High} et E_{Low} représentent respectivement l'énergie de la région interne traitée par un niveau théorique élevé et l'énergie de la région externe traitée par un niveau théorique faible ou moyen.

$E_{\text{interniveau}}(x, y)$ représente l'énergie d'interaction entre les deux niveaux.

Comme il n'y a pas de formulation exacte, cette énergie $E_{\text{interniveau}}(x, y)$, pour ONIOM, est évaluée par le niveau théorique choisi comme étant faible (Low) (concept mécanique). Elle correspond à l'énergie d'interaction exacte entre les parties internes et externes au niveau théorique faible :

$$E_{\text{interniveau}}(X, Y) = E_{\text{Low}}(X - Y) - E_{\text{Low}}(X) - E_{\text{Low}}(Y) \quad (2)$$

L'énergie totale sera donc :

$$E(X - Y) = E_{\text{Low}}(X - Y) - E_{\text{Low}}(X) + E_{\text{High}}(X) \quad (3)$$

2. Concept théorique de la méthode ONIOM

2. 1 Définition de l'énergie ONIOM :

L'idée de base sur laquelle repose l'approche ONIOM peut être facilement expliquée si l'on considère un schéma d'extrapolation dans un espace à deux dimensions, pour lequel l'un des axes portera la taille du système et l'autre le niveau théorique utilisé.

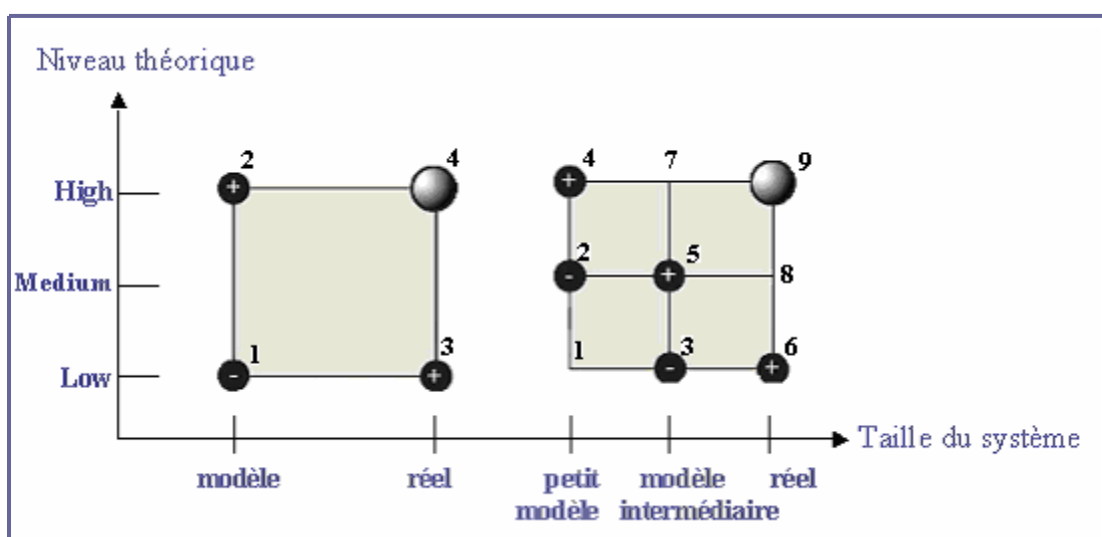


Figure 2: Le schéma d'extrapolation ONIOM pour un système moléculaire découpé en deux (gauche) et trois (droite) niveaux théoriques.

Le but est de décrire le système réel à un niveau théorique élevé (niveau cible). Dans la figure 2, le système réel est approché par E_4 pour un découpage à deux couches ONIOM2 et par E_9 pour un découpage à trois couches ONIOM3. Dans le cas à deux couches, l'énergie d'extrapolation E_{oniom2} est définie par :

$$E_{\text{ONIOM2}} = E_3 - E_1 + E_2$$

(4)

E_3 est l'énergie du système réel calculée par des méthodes utilisant un niveau théorique faible (Low), E_1 et E_2 sont les énergies du système modèle déterminées

respectivement à un niveau théorique faible (Low) et élevé (high). Donc E_{oniom2} est une approximation de l'énergie exacte du système réel E_4 :

$$E_4 = E_{\text{ONIOM2}} + D \quad (5)$$

Si l'erreur de la procédure d'extrapolation D est constante pour deux structures différentes (ex : entre les réactifs et leur état de transition) leur énergie relative ΔE_4 peut être évaluée correctement en utilisant l'énergie ONIOM ΔE_{oniom2} .

Pour un système découpé en trois différentes couches, l'expression de l'énergie totale E_{oniom3} est définie comme étant une approximation de l'énergie E_9 :

$$E_{\text{ONIOM}} = E_6 - E_3 + E_5 - E_2 + E_4 \quad (6)$$

On constate que la valeur de E_1 n'est pas nécessaire pour ce calcul. Sa valeur peut être utilisée pour déterminer l'effet de l'approche à trois niveaux comparée à celui à deux niveaux avec les points 1, 4 et 6. Si leur différence d'énergie est constante, le découpage à deux couches donne de bons résultats.

2. 2 *Traitement de la liaison covalente entre deux niveaux théoriques :*

Une des caractéristiques les plus importantes du schéma de combinaison est le traitement de la liaison covalente impliquée dans la frontière QM/MM. Comme nous l'avons mentionné dans 2.I, la méthode ONIOM utilise un traitement par atome de lien (link atom) [1]. Elle consiste à ajouter un atome monovalent, qui est en général l'atome d'hydrogène, le long de la liaison QM-MM afin de satisfaire la valence des atomes QM impliqués dans cette frontière QM/MM. Dans certains cas, d'autres atomes que l'hydrogène peuvent être considérés [7].

Pour la suite des explications, on utilisera un schéma ONIOM à deux couches (ONIOM2) comme illustré dans la figure 2.

La méthodologie, dans le cas à trois couches, sera la même.

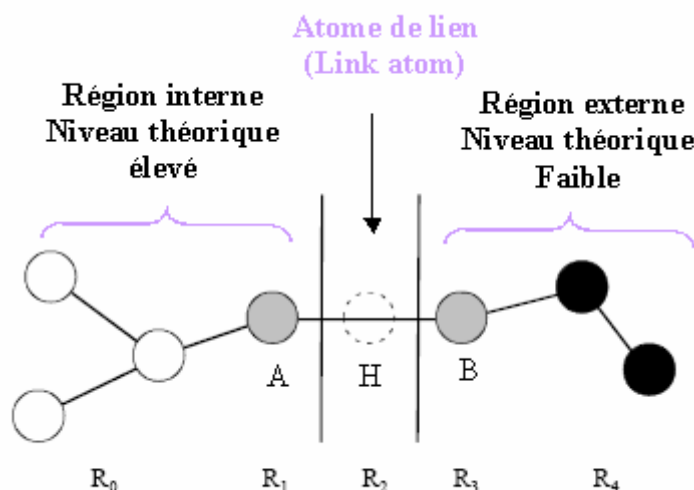


Figure 3: Introduction d'un atome de lien (Link atom) le long des liaisons covalentes constitutives de la frontière entre les niveaux théoriques.

Avec : R_0 : La région interne traitée par un niveau théorique élevé.

R_1 : Frontière du coté de la région interne.

R_2 : Atome de lien (Link atom) ne participe que pour les calculs sur la région interne (système modèle).

R_3 : Frontière du coté de la région externe.

R_4 : La région externe traitée par un niveau théorique faible.

L'énergie ONIOM sera alors représentée par :

$$E_{\text{ONIOM}} = E_{\text{ONIOM}}(R_0, R_1, R_3, R_4) \quad (7)$$

Afin de générer le système modèle décrit par R_0 , R_1 et l'atome de lien R_2 qui est défini comme étant une fonction de R_1 et R_3 :

$$R_2 = f(R_1, R_3) \quad (8)$$

La forme explicite de la fonctionnelle dépendance R_2 peut être choisie arbitrairement. Cependant, en considérant le fait que l'atome de lien est introduit pour reproduire les liaisons covalentes du système réel, il doit suivre le mouvement des atomes qu'il remplace.

L'atome de lien sera placé sur l'axe de la liaison A-B et son emplacement sera déterminé par :

$$R_2 = R_1 + g (R_3 - R_1) \quad (9)$$

g étant un paramètre de distance fixe.

Si la distance de liaison A-B ($|R_3 - R_1|$) change durant l'optimisation de géométrie, la distance de liaison A-H ($|R_2 - R_1|$) changera aussi. Dans la majorité des cas, ces deux distances de liaison ne varient pas [8-19].

Comment choisir une valeur raisonnable du paramètre g ?

g dépend fortement de la nature de la liaison coupée et de la nature des atomes A, B et de l'atome de lien H. Par exemple, si l'on veut substituer une liaison C-C par C-H, H étant l'atome de lien, la valeur raisonnable de g est égale à la longueur de liaison standard C-H (1.084 Å) divisée par la longueur de liaison standard C-C (1.528 Å). Dans GAUSSIAN 98, s'il n'existe pas de valeur spécifique de g , le programme prend automatiquement le rapport entre la somme des rayons covalents du set 2 (atome de lien) et du set 1 R_1 et la somme des rayons covalents du set 3 R_3 et du set 1 R_1 :

$$g = \frac{R(2)_{\text{atome de lien}} + R(1)}{R(3) + R(1)} \quad (10)$$

En plaçant l'atome de lien (R_2), un degré de liberté artificiel est engendré. L'expression du gradient d'énergie résultant est :

$$\nabla E_{\text{oniom2}} = \nabla E_3 - \nabla E_1.J(R_2; R_1, R_3) + \nabla E_2.J(R_2; R_1, R_3) \quad (11)$$

J représente la matrice jacobienne projetant les forces dans les atomes de l'ensemble 2 (R_2) sur l'ensemble 1 (R_1) et l'ensemble 3 (R_3).

En respectant la relation (9) le jacobien sera simplifié :

$$\frac{\partial R_{2,a}}{\partial R_{3,b}} = g \delta_{a,b} \quad (12)$$

$$\frac{\partial R_{2,a}}{\partial R_{1,b}} = (1-g) \delta_{a,b} \quad (13)$$

Les indices a et b représentent les composantes cartésiennes x, y, z, et δ le symbole de Kronecker.

La définition des dérivées secondes de l'énergie totale E_{ONIOM} , quant aux coordonnées nucléaires donne la matrice Hessien $H_{\text{ONIOM}} = \nabla^2 E_{\text{ONIOM}}$. Elle peut être obtenue facilement.

Les matrices des constantes de forces du système modèle au niveau théorique faible (H_1) et élevé (H_2) sont transformées en utilisant le Jacobien J et sa transposée J^T .

Nous obtenons pour un système ONIOM à deux couches :

$$H_{\text{ONIOM}2} = H_3 - J^T(R_2; R_1, R_3) \cdot H_1 \cdot J(R_2; R_1, R_3) + J^T(R_2; R_1, R_3) \cdot H_2 \cdot J(R_2; R_1, R_3) \quad (14)$$

Les fréquences des modes normaux de vibration calculées au moyen des méthodes des orbitales moléculaires OM sont surestimées de 10% par rapport aux valeurs expérimentales. Cela est certainement dû à la non prise en compte de la corrélation électronique et des approximations harmoniques. Elles sont donc, multipliées par un facteur empirique [20]. Le facteur scalaire optimal dépend fortement de l'ensemble des bases utilisées [21]. Dans ONIOM, plusieurs méthodes sont utilisées dans les différentes parties de la molécule, ce qui implique l'utilisation de plusieurs facteurs scalaires pour le Hessien.

$$H_{\text{ONIOM2}} = C_3^2 \cdot H_3 - C_1^2 \cdot J^T(R_2; R_1, R_3) \cdot H_1 \cdot J(R_2; R_1, R_3) + C_2^2 \cdot J^T(R_2; R_1, R_3) \cdot H_2 \cdot J(R_2; R_1, R_3) \quad (15)$$

Etant donné que les fréquences correspondent à la racine carrée du Hessian, la racine du facteur scalaire des fréquences est utilisée comme facteur scalaire pour le Hessian.

2. 3 La densité électronique :

La méthode ONIOM combine des molécules de dimensions différentes aux niveaux d'énergie. C'est pourquoi, nous ne pouvons définir la fonction d'onde logique avec l'énergie ONIOM.

Cependant, les densités ONIOM peuvent être définies clairement comme la somme et la différence des densités, comme pour l'énergie.

$$\rho_{\text{ONIOM}} = \rho_3 - \rho_1 + \rho_2 \quad (16)$$

2. 4 Le moment dipolaire :

La méthode ONIOM donne facilement un bon traitement des propriétés moléculaires reliées au champ électrique F [22,23].

Le moment dipolaire μ pour ONIOM2 est :

$$\mu = \frac{\partial E_{\text{ONIOM 2}}}{\partial F} = \frac{\partial E_3}{\partial F} - \frac{\partial E_1}{\partial F} + \frac{\partial E_2}{\partial F} \quad (17)$$

2. 5 La polarisabilité :

Le tenseur de polarisabilité est défini par :

$$\alpha = \frac{\partial^2 E_{\text{ONIOM 2}}}{(\partial F_a \partial F_b)} = \frac{\partial^2 E_3}{(\partial F_a \partial F_b)} - \frac{\partial^2 E_1}{(\partial F_a \partial F_b)} + \frac{\partial^2 E_2}{(\partial F_a \partial F_b)} \quad (18)$$

2. 6 L'hyper polarisabilité :

Le tenseur de l'hyper polarisabilité β peut être obtenu par :

$$\beta = \frac{\partial^3 E_{\text{ONIOM } 2}}{(\partial F_a \partial F_b \partial F_c)} = \frac{\partial^3 E_3}{(\partial F_a \partial F_b \partial F_c)} - \frac{\partial^3 E_1}{(\partial F_a \partial F_b \partial F_c)} + \frac{\partial^3 E_2}{(\partial F_a \partial F_b \partial F_c)} \quad (19)$$

2. 7 Les intensités IR et RAMAN :

L'intensité infrarouge I_{IR} peut être donnée par rapport aux coordonnées nucléaires et en utilisant le Jacobien J :

$$I_{\text{IR}} = \frac{\partial^2 E_{\text{ONIOM } 2}}{(\partial R \partial F)} = \frac{\partial^2 E_3}{(\partial R \partial F)} - \frac{\partial^2 E_1}{(\partial R \partial F)} \cdot J(R_2; R_1, R_3) + \frac{\partial^2 E_2}{(\partial R \partial F)} \cdot J(R_2; R_1, R_3) \quad (20)$$

L'intensité Raman peut être obtenue par :

$$I_{\text{Raman}} = \frac{\partial^3 E_{\text{ONIOM } 2}}{(\partial R \partial F_a \partial F_b)} = \frac{\partial^3 E_3}{(\partial R \partial F_a \partial F_b)} - \frac{\partial^3 E_1}{(\partial R \partial F_a \partial F_b)} \cdot J(R_2; R_1, R_3) + \frac{\partial^3 E_2}{(\partial R \partial F_a \partial F_b)} \cdot J(R_2; R_1, R_3) \quad (21)$$

3. Le choix des différents niveaux de calculs et du découpage du système moléculaire :

Les questions les plus importantes lorsque nous utilisons la méthode ONIOM est : comment choisir les méthodes à combiner et aussi quel est le meilleur découpage du système à étudier ? Ces deux facteurs sont étroitement liés.

On choisit d'abord la méthode à niveau théorique élevé. Le calcul à niveau élevé pour tout le système réel est alors le calcul cible qu'on essaye d'approcher avec la méthode ONIOM. Les résultats ONIOM convergent aux résultats de la cible quand la méthode de niveau théorique faible approche le niveau élevé ou lorsque la taille du système modèle approche celle du système réel. Ainsi, il y a deux façons d'améliorer les résultats ONIOM; et les deux doivent être considérés.

Y a-t-il donc un principe pour le choix des niveaux de calcul et de la taille appropriée du système modèle? Cela dépend considérablement des propriétés à définir et aussi de l'erreur que l'on peut tolérer dans le schéma d'extrapolation ONIOM. Les études rapportées jusqu'ici, couvrent seulement un nombre restreint des problèmes chimiques. Il est ainsi peu probable que la problématique à laquelle on s'intéresse fasse partie de ces études.

Le premier principe de base est que, si on connaît par intuition les éléments principaux et les éléments mineurs, les premiers doivent être inclus dans le système modèle à traiter à un niveau élevé, alors que les seconds seront traités seulement à un niveau faible de théorie dans le système réel. Par exemple, si nous nous intéressons aux réactions chimiques dans un solvant (système réel), les réactifs constitueront le système modèle.

Toutefois, dans certains cas, il est impossible d'identifier les éléments principaux. Quand une combinaison appropriée n'est pas fournie par des études précédentes, l'intuition chimique liée à des essais et des estimations d'erreurs, peut être employée pour obtenir les arrangements conformes aux données expérimentales. Un bon exemple d'un tel procédé est donné pour les énergies de liaisons dans le C₆₀ [24].

Le problème avec cette stratégie est que la méthode de niveau théorique faible dans les calculs ONIOM joue souvent un rôle très différent que si c'était une méthode appliquée seule. Il est donc difficile d'employer l'intuition pour trouver la méthode appropriée. En outre, le nombre de possibilités (basées sur les niveaux de calcul et la division du système) augmente exponentiellement quand le système devient plus grand et lorsqu'une méthode intégrant trois couches ou plus, est utilisée. Une manière plus directe de trouver une méthode appropriée ONIOM est préférable.

La façon systématique de trouver une combinaison correcte d'ONIOM est le test du substituant value (S-value), employé dans plusieurs études récentes d'ONIOM [25]. Le S-value pour un niveau théorique est défini comme la différence ΔE entre le système réel et modèle : c'est-à-dire, l'effet de substituant sur ΔE à un niveau donné, comme le montre la figure 4.

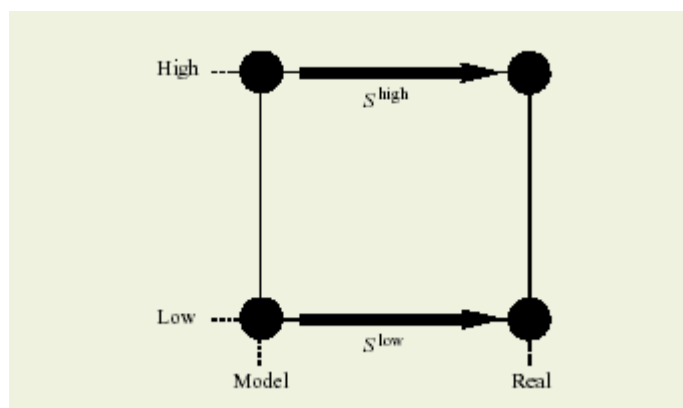


Figure 4: Définition du S-value dans le schéma ONIOM.

$$\Delta S^{\text{niveau}} = \Delta E_{\text{réel}}^{\text{niveau}} - \Delta E_{\text{modèle}}^{\text{niveau}} \quad (21)$$

En utilisant les valeurs de ΔS , l'erreur D de l'extrapolation ONIOM ΔE^{ONIOM} , comparée au calcul cible, $\Delta E_{\text{réel}}^{\text{High}}$ peut être écrite comme suit :

$$\begin{aligned} \Delta D &= \Delta E_{\text{réel}}^{\text{high}} - \Delta E^{\text{ONIOM}} \\ &= (\Delta E_{\text{réel}}^{\text{high}} - \Delta E_{\text{modèle}}^{\text{high}}) - (\Delta E_{\text{réel}}^{\text{low}} - \Delta E_{\text{modèle}}^{\text{low}}) \\ &= \Delta S^{\text{high}} - \Delta S^{\text{low}} \end{aligned} \quad (22)$$

Si la valeur de ΔS au niveau faible est identique à la valeur de ΔS au niveau élevé, la méthode ONIOM reproduit exactement la méthode cible.

Comment le test S-value peut-il être employé en pratique ?

D'une façon générale, on essaie d'employer la méthode ONIOM pour reproduire un niveau de calcul cible pour une série de composés. L'obtention de la valeur de ΔS^{high} est équivalente à l'exécution du calcul au niveau élevé pour le système réel; ce que nous devons éviter. L'idée du test S-value est de calculer des valeurs de ΔS à divers niveaux, y compris le niveau cible, pour un ensemble de tests comportant un certain nombre de petits composés. Ces valeurs de ΔS^{high} peuvent alors être comparées aux valeurs de ΔS pour une variété de niveaux potentiels.

La méthode la plus proche des valeurs de ΔS^{cible} donnera les résultats les plus précis. Ainsi, en utilisant un petit nombre d'essais, la combinaison ONIOM peut être calibrée et plus tard employée pour étudier les systèmes auxquels nous nous intéressons.

Naturellement, le test S-value est possible seulement quand les calculs d'un ensemble représentatif peuvent être exécutés au niveau cible.

Bibliographie

- [1]- F. Maseras, K. Morokuma, J. Comput. Chem. 16 **(1995)** 1170.
- [2]- N. L. Allinger, MM3(92); Quantum Chemistry Program Exchange, Bloomington, IN, 1992. September 24, **(2000)**
- [3]- S. Humbel, S. Sieber, and K. Morokuma, J. Chem. Phys. 16, 1959 **(1996)**.
- [4]- M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, J. Phys. Chem. 100, 19357 **(1996)**.
- [5]- Gaussian 98, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G.E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, **(1998)**.
- [6]- 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)**.
- [7]- S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, and M. J. Frisch, J. Mol. Str. (Theochem) 461– 462, 1 **(1999)**.
- [8]- T. Matsubara, F. Maseras, N. Koga, K. Morokuma, J. Phys. Chem. 100 (1996) 2573.
- [9]- G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledos, Theor. Chim. Acta 94 (1996) 67.
- [10]- G. Barea, F. Maseras, Y. Jean, A. Lledos, Inorg. Chem 35 (1996) 6401.
- [11]- M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma, J. Phys. Chem. 105 (1996) 3654.
- [12]- T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, Int. J. Quant. Chem. 60 (1996) 1101.
- [13]- R.D.J. Froese, K. Morokuma, Chem. Phys. Lett. 263 (1996) 393.
- [14]- E.L. Coitino, D.G. Truhlar, K. Morokuma, Chem. Phys. Lett. 259 (1996) 159.
- [15]- R.D.J. Froese, S. Humbel, M. Svensson, K. Morokuma, J. Phys. Chem. 101 (1997) 227.
- [16]- Y. Wakatsuki, N. Koga, H. Werner, K. Morokuma, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 360.
- [17]- R.D.J. Froese, D.G. Musaev, K. Morokuma, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 1581.
- [18]- R.D.J. Froese, J.M. Coxon, S.C. West, K. Morokuma, J. Org. Chem., in pres
- [19]- R.D.J. Froese, K. Morokuma, Hybrid Method. Encyclopedie of Computational Chemistry, Wiley, (1998).
- [20]- J.A. Pople, P.A. Scott, M.W. Wong, L. Radom, Israel J. Chem. 33 (1993) 345.
- [21]- C.W. Bauschlicher, H. Partridge, J. Chem. Phys. 103 (1995) 1788.
- [22]- D.W. Davies, The Theory of the Electric and Magnetic Properties of Molecules, Wiley, New York, 1967.
- [23]- R. D. J. Froese and K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.* **305**, 419 (1999)
- [24]- R. D. J. Froese and K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.* **305**, 419 (1999).

- [25]- K. Morokuma, D. G. Musaev, T. Vreven, H. Basch, M. Torrent, D. V. Khoroshun, J. RES. & DEV. VOL. 45 NO. 3/4 MAY/JULY 2001

III. La spectroscopie VCD Vibrational Circular Dichroism:

1. Introduction :

La chiralité est une propriété chimique très importante dans le développement des processus pharmaceutiques actuels. Autrefois, les processus de fabrication des médicaments ignoraient cette propriété. Une mixture d'énantiomères synthétique était utilisée, alors que les effets entre des différents énantiomères ne sont pas les mêmes. Dans certains cas, ils ont différents effets physiologiques ; souvent, deux énantiomères d'une même molécule peuvent être utilisés pour des différentes conditions médicales. Par exemple, la forme (R,R) de la Ritalin est efficace pour le traitement du désordre déficitaire alors que la forme (S,S) est un antidépresseur. Parfois, l'énantiomère le moins actif est responsable en grande partie des effets secondaires de la version racémique du médicament.

Lorsque les effets médicaux bénéfiques sont spécifiques à un énantiomère, la création d'une version à énantiomère unique du médicament peut produire un traitement efficace avec moins d'effets secondaires. Par exemple, l'Exapro est une version à énantiomère unique de l'antidépresseur Celaxa.

De ce fait, l'exploitation de cette propriété chimique (la chiralité) par l'identification et la recherche de version médicamenteuse à énantiomère unique est un champ très important en recherche pharmaceutique.

La chiralité peut être étudiée en utilisant l'Activité Optique Vibratoire VOA, de laquelle dérive le Dichroïsme Circulaire Vibratoire VCD, car une paire d'énantiomères a le même spectre Infrarouge et des spectres VCD opposés.

Pendant ces deux dernières décennies, l'activité optique vibratoire (VOA) [1-3] a évolué pour donner deux aspects: le dichroïsme circulaire vibratoire (VCD) [4-6] et l'activité Optique Raman (ROA) [7,8], dans un champ développé qui apporte des contributions importantes à notre compréhension de la structure et du comportement des molécules chirales. La VOA se compose de deux principaux phénomènes, VCD et ROA. Ils ne se manifestent que pour des échantillons de molécules chirales.

Le champ magnétique lié à VOA consiste en les analogues des champs magnétiques induits MVCD (9) et MROA (10) pour lesquels la chiralité n'est pas une condition préalable. VCD et ROA ont maintenant atteint des niveaux semblables de sophistication expérimentale et théorique, rendant possible une variété d'approches pour une large gamme d'applications stéréochimiques. Durant des années, le champ VOA a été développé pour un certain nombre de perspectives. Les domaines couverts par le VCD incluent la théorie [11-15], la technique instrumentale [16-18], la stéréochimie [19], et les applications biologiques [20-22]; ceux de ROA incluent la théorie [23, 24], la technique instrumentale [23], et les applications biologiques [25-28].

VCD [29] et ROA [30] sont définis expérimentalement comme étant les différences d'intensité spectrale d'une polarisation circulaire pendant des transitions vibratoires dans une molécule chirale. Comme le montre la figure 1, le VCD est observé simplement comme la différence des coefficients d'absorption par l'échantillon d'une radiation circulaire polarisée à gauche (LCP) moins celle polarisée à droite (RCP).

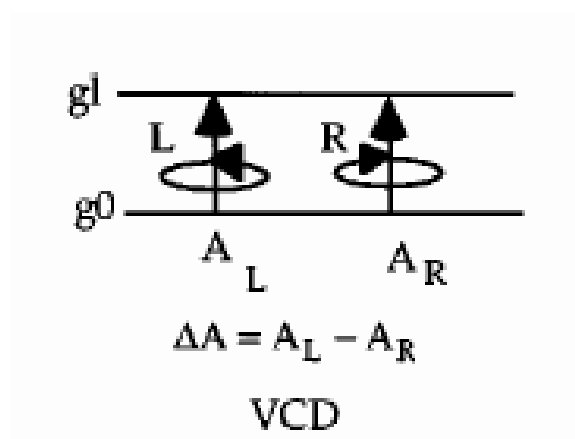


Figure1 : Représentation graphique de la rotation de la polarisation en VCD

$$\Delta A(\bar{\nu}) = A_L(\bar{\nu}) - A_R(\bar{\nu}) \quad (1)$$

Avec $\bar{\nu}$ est le nombre d'onde en cm^{-1} et A absorbance. Alternativement, les effets de la longueur du chemin L et de la concentration C peuvent être éliminés en utilisant les coefficients d'absorption tels que :

$$\Delta \varepsilon(\bar{\nu}) = \frac{\Delta A(\bar{\nu})}{lC} = \varepsilon_L(\bar{\nu}) - \varepsilon_R(\bar{\nu}) \quad (2)$$

Etant donné que le VCD et la ROA représentent de nouvelles formes de phénomènes naturels, le développement de ces champs nécessite une nouvelle chimie physique. VCD et ROA résultent des interactions du rayonnement avec la matière situées au-delà de l'approximation du dipôle électrique [1-3]. Dans le cas du VCD, cela représente l'interférence des moments de transition des dipôles électriques et des dipôles magnétiques pour les transitions vibratoires infrarouges. Bien que la description théorique du moment de transition du dipôle électrique soit bien connue, le moment de transition du dipôle magnétique présente très tôt un problème conceptuel pour la formulation des intensités VCD, puisque la plus petite contribution à l'intensité est au-delà de l'approximation de Born-Oppenheimer (BO) [31].

2. Les avancées théoriques du VCD:

Le domaine fondamental de l'avancement du VCD dans la dernière décennie a été le développement des méthodes de calcul ab initio.

2. 1 Formulation de base :

La première description théorique complète du VCD, en tenant compte de façon adéquate de la contribution non-BO à la partie électronique du moment de transition du dipôle magnétique, est apparue en 1983 [32]. Elle est basée sur la théorie de couplage vibronique (VCT) et une sommation sur les états excités. Elle a été suivie par deux formulations supplémentaires [33-35] fondées sur le formalisme de la perturbation du champ magnétique (MFP). L'une d'elles [33], a mené aux premiers calculs ab initio des intensités VCD [36, 37].

Les invariants fondamentaux associés à l'absorption infrarouge et le VCD dans la transition vibrationnelle entre le niveau zéro et le premier niveau de vibration sont la force du dipôle et la force de rotation, respectivement données par :

$$D_{01}^a = \left| \langle \psi_{01}^a | \hat{\mu} | \psi_{00}^a \rangle \right|^2 = (\hbar / 2\omega_a) \left| \sum_A P_{\alpha\beta}^A S_{A\alpha,a} \right|^2 \quad (3)$$

$$\begin{aligned} R_{01}^a &= \text{Im} \langle \psi_{00}^a | \hat{\mu}_\beta | \psi_{01}^a \rangle \cdot \langle \psi_{01}^a | \hat{m} | \psi_{00}^a \rangle \\ &= (\hbar / 2) \sum_A P_{\alpha\beta}^A S_{A\alpha,a} \sum_{A'} M_{\gamma\beta}^{A'} S_{A'\gamma,a} \end{aligned} \quad (4)$$

$\hat{\mu}_\beta$ et $\hat{m}_\beta$ sont respectivement les composantes β -cartésiennes de l'opérateur du moment dipolaire électrique et de l'opérateur du moment dipolaire magnétique.

Pour cette expression et toutes celles qui suivent, la notation de la composante cartésienne est employée là où les indices grecs représentent une sommation sur les trois directions cartésiennes.

Le tenseur polaire atomique (APT), $P_{\alpha\beta}^A$, et le tenseur axial atomique (AAT), $M_{\alpha\beta}^A$, sont définis, respectivement, comme étant la dérivée du moment dipolaire électrique total de la molécule tout en respectant le déplacement nucléaire de l'atome A et la dérivée du moment dipolaire magnétique total tout en respectant la vitesse nucléaire de l'atome A tel que :

$$P_{\alpha\beta}^A = (\partial\mu_\beta / \partial\dot{R}_{A\alpha})_{R=0}, \quad M_{\alpha\beta}^A = (\partial m_\beta / \partial\dot{R}_{A\alpha})_{R=0, \dot{R}=0}, \quad (5)$$

Les s-vecteurs relient soit les déplacements nucléaires cartésiens $R_{A\alpha}$ aux coordonnées des modes normaux Q_a ou les vitesses nucléaires cartésiennes $\dot{R}_{A\alpha}$ aux modes normaux momentanés, P_a tel que :

$$s_{A\alpha,a} = (\partial R_{A\alpha} / \partial Q_a) = (\partial \dot{R}_{A\alpha} / \partial P_a) \quad (6)$$

Les APT et les AAT peuvent être écrits en termes de contributions électroniques et nucléaires :

$$P_{\alpha\beta}^A = E_{\alpha\beta}^A + Z_A e \delta_{\alpha\beta}, \quad M_{\alpha\beta}^A = I_{\alpha\beta}^A + (Z_A e / 2c) \varepsilon_{\alpha\beta\gamma} R_{A\gamma}^0, \quad (7)$$

$Z_A e$ est la charge portée par le noyau A, $\delta_{\alpha\beta}$ est le tenseur symétrique unitaire (Kronecker delta), et $\varepsilon_{\alpha\beta\gamma}$ est le tenseur antisymétrique unitaire (Levi-Civita).

Les contributions électroniques au APT et à AAT sont représentées par :

$$E_{\alpha\beta}^A = (\partial \langle \psi_g | \hat{\mu} | \psi_g \rangle / \partial R_{A\alpha})_{R=0} \quad (8)$$

$$I_{\alpha\beta}^A = (\partial \langle \tilde{\psi}_g | \hat{m}_\beta | \tilde{\psi}_g \rangle / \partial \dot{R}_{A\alpha})_{R=0, \dot{R}=0}, \quad (9)$$

$I_{\alpha\beta}^A$ est écrit en analogie directe avec $E_{\alpha\beta}^A$ utilisant le formalisme de l'approximation adiabatique complète (CA) [38,39], dans laquelle la composante électronique de la fonction d'onde contient une dépendance explicite de la vitesse nucléaire par la perturbation (NVP) avec l'opérateur imaginaire :

$$-\hbar \sum_J (\partial / \partial R_{J\alpha}) R_{J\alpha}$$

Cet opérateur est le plus bas ordre de correction à l'approximation BO. La présence de cette perturbation ou celle d'une perturbation par un champ magnétique (MFP), est indiquée par le tilde au-dessus de la fonction d'onde électronique.

L'expression mère pour le $I_{\alpha\beta}^A$, duquel toutes les autres expressions ont été dérivées, est l'expression de l'état excité VCT [32].

$$I_{\alpha\beta}^A = -\hbar \sum_e \left\langle \psi_g^0 \left| \hat{m}_\beta \right| \psi_e^0 \right\rangle \cdot \left\langle \psi_e^0 \left| (\psi_e / \partial R_{A\alpha})_0 \right\rangle / (E_e^0 - E_g^0) \right. \quad (10)$$

En admettant que la somme peut également être exprimée en termes de MFP de la fonction d'onde électronique, l'expression du MFP pour la composante électronique du AAT est donnée par [33, 40] :

$$I_{\alpha\beta}^A = -2\hbar \text{Im} \left\langle (\partial \tilde{\psi}_g / \partial H_\beta) \left| (\psi_g / \partial R_{A\alpha}) \right\rangle_{R=0, H=0} \right. \quad (11)$$

Il a été démontré [50] que les formulations NVP et MFP du AAT peuvent être écrites en termes de dérivées de second ordre de l'énergie électronique de la molécule, où la première expression dans l'équation 10 est étroitement liée à l'équation 7, et la seconde dérive de deux étapes de l'équation 9 :

$$\begin{aligned} I_{\alpha\beta}^A &= - \left[\partial (\partial E_g / \partial H_\beta) / \partial \dot{R}_{A\alpha} \right]_{R=0, \dot{R}=0, H=0} \\ &= - \left[\partial (\partial E_g / \partial \dot{R}_{A\alpha}) / \partial H_\beta \right]_{R=0, \dot{R}=0, H=0} \end{aligned} \quad (12)$$

La seule différence entre ces deux expressions est l'ordre des dérivés, qui expose l'unité fondamentale à diverses expressions pour les AATs.

2. 2 *Calculs ab initio* :

Le calcul *ab initio* des intensités VCD a progressé de façon impressionnante durant la dernière décennie. Les premiers calculs avec la formulation MFP [33, 37, 38] ont nécessité l'utilisation des méthodes des différences finies pour exprimer les dérivées de la fonction d'onde par rapport aux positions nucléaires au champ magnétique, comme pour déterminer la géométrie optimisée et le champ de forces. Les avancées suivantes ont inclus l'utilisation de la théorie couplée de Hartree-Fock (à haute fréquence) avec les dérivées analytiques qui ont sensiblement augmenté l'efficacité des calculs VCD [41].

L'introduction des transformations mesurables a permis d'éliminer la dépendance par rapport à l'origine des calculs des forces de rotation [40]. Un choix de mesures efficaces est de considérer les centres atomiques des AAT [42, 43]. Pour celles-ci, il a été démontré que la jauge par rapport à l'origine distribuée (DO) est supérieure à la jauge par rapport à l'origine commune (CO). Durant cette période, le premier calcul *ab initio* VCD employant le formalisme explicite VCT [32] est apparu [44], fournissant de ce fait une approche alternative à l'exploration des calculs des intensités VCD.

L'exactitude et l'efficacité des calculs VCD ont été également améliorés en incluant la corrélation dynamique par l'utilisation de la théorie post-SCF MP2 pour un champ de force vibrationnel et la partie de l'AAT qui dépend de l'APT par la jauge DO [45-48]. Le même genre d'extension, est donné également par la corrélation électronique. Ce calcul est effectué en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les résultats se sont améliorés de façon semblable à ceux de MP2, mais avec beaucoup plus de facilité [14, 49-52].

Bibliographie

- [1]- Buckingham AD. 1994. *Faraday Discuss.* 99:1–12
- [2]- Nafie LA, Yu G-S, Qu X, Freedman TB. 1994. *Faraday Discuss.* 99:13–34
- [3]- Barron LD. 1982. *Molecular Light Scattering and Optical Activity*. Cambridge: Cambridge Univ. Press
- [4]- Holzwarth G, Hsu EC, Mosher HS, Faulkner TR, Moscovitz A. 1974. *J. Am. Chem. Soc.* 96:251–52
- [5]- Nafie LA, Cheng JC, Stephens PJ. 1975. *J. Am. Chem. Soc.* 97:3842
- [6]- Nafie LA, Keiderling TA, Stephens PJ. 1976. *J. Am. Chem. Soc.* 98:2715–23
- [7]- Barron LD, Bogaard MP, Buckingham AD. 1973. *J. Am. Chem. Soc.* 95: 603–5
- [8]- Hug W, Kint S, Bailey GF, Scherer JR. 1975. *J. Am. Chem. Soc.* 97:5589–90
- [9]- Bour P, Tam CN, Wang BL, Keiderling TA. 1996. *Mol. Phys.* 87:299–318
- [10]- Barron LD. 1985. *Adv. Infrared Raman Spectrosc.* 12:215–72
- [11]- Rauk A. 1991. In *New Developments in Molecular Chirality*, ed. PG Mezey, pp. 57–92. Netherlands: Kluwer
- [12]- Rauk A, Freedman TB. 1994. *Int. J. Quant. Chem.* 28:315–38
- [13]- Freedman TB, Nafie LA. 1994. In *Modern Nonlinear Optics, Part 3*, ed. M Evans, S Kielich, 85:207–63. New York: Wiley
- [14] Stephens PJ, Devlin FJ, Ashvar CS, Chabalowski CF, Frisch MJ. 1994. *Faraday Discuss.* 99:103–19
- [15] Yang D, Rauk A. 1996. In *Reviews in Computational Chemistry*, ed. KB Lipkowitz, DB Boyd, 7:261–301. New York: VCH
- [16]- Nafie LA. 1988. In *Advances in Applied FTIR Spectroscopy*, ed. MWMackenzie, pp. 67–104. New York: Wiley
- [17]- Polavarapu PL. 1989. *Appl. Spectrosc.* 43:1295
- [18]- Keiderling TA. 1990. In *Practical Fourier Transform Infrared Spectroscopy. Industrial and Laboratory Chemical Analysis*, ed. JR Ferraro, K Krishnan, pp. 203– 84. San Diego: Academic
- [19]- Freedman TB, Nafie LA. 1987. In *Topics in Stereochemistry*, ed. EL Eliel, SH Wilen, 17:113–206. New York: Wiley

- [20]- Keiderling TA, Pancoska P. 1993. In *Biomolecular Spectroscopy, Part B*, ed. RE. Hester, RJH Clark, 21:267–315. Chichester: Wiley
- [21]- Keiderling TA. 1994. In *Circular Dichroism, Interpretation and Applications*, ed. K Nakanishi, ND Berova, RW; Woody, pp. 497–521. New York: VCH
- [22]- Keiderling TA. 1996. In *Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules*, ed. GD Fasman, pp. 555–98. New York: Plenum
- [23]- Nafie LA, Che D. 1994. In *Modern Nonlinear Optics, Part 3*, ed. M Evans, S Kielich, 85:105–49. New York: Wiley
- [24]- Hug W. 1994. *Chimia* 48:386–90
- [25]- Barron LD, Hecht L. 1993. In *Biomolecular Spectroscopy: Part B*, ed. RJH Clark, RE Hester, 21:235–66. Chichester: Wiley
- [26]- Barron LD, Hecht L. 1994. In *Circular Dichroism: Principles and Applications*, ed. K Nakanishi, ND Berova, RW Woody, pp. 179–215. New York: VCH
- [27]- Nafie LA, Yu GS, Freedman TB. 1995. *Vib. Spectrosc.* 8:231–39
- [28]- Barron LD, Hecht L, Bell AF. 1996. In *Circular Dichroism and the Conformational*
- [29]- Freedman TB, Nafie LA. 1993. In *Metallobiochemistry, Methods of Enzymology, Part C*, ed. JF Riordan, BL Vallee, 226:306–19. New York: Academic
- [30]- Nafie LA, Freedman TB. 1993. In *Metallobiochemistry, Methods in Enzymology, Part C*, ed. JF Riordan, BL Vallee, 226:470–82. New York: Academic
- [31]- Barron LD, Buckingham AD. 1971. *Mol. Phys.* 20(6):1111–19
- [32]- Nafie LA, Freedman TB. 1983. *J. Chem. Phys.* 78:7108–16
- [33]- Stephens PJ. 1985. *J. Phys. Chem.* 89: 748–52
- [34]- Galwas PA. 1983. PhD thesis. Cambridge Univ.
- [35]- Buckingham AD, Fowler PW, Galwas PA. 1987. *Chem. Phys.* 112:1–14
- [36]- Lowe MA, Stephens PJ, Segal GA. 1986. *Chem. Phys. Lett.* 123:108–16
- [37]- Lowe MA, Segal GA, Stephens PJ. 1986. *J. Am. Chem. Soc.* 108:248–56
- [38]- Nafie LA. 1983. *J. Chem. Phys.* 79: 4950–57

- [39]- Nafie LA. 1992. *J. Chem. Phys.* 96: 5687–702
- [40]- Stephens PJ. 1987. *J. Phys. Chem.* 91: 1712
- [41]- Amos RD, Handy NC, Jalkanen KJ, Stephens PJ. 1987. *Chem. Phys. Lett.* 133(1):21–26
- [42]- Jalkanen KJ, Stephens PJ. 1988. *J. Phys. Chem.* 92:1781–85
- [43]- Stephens PJ, Jalkanen KJ, Amos RD, Lazzeretti P, Zanasi R. 1990. *J. Phys. Chem.* 94:1811–30
- [44]- Dutler R, Rauk A. 1989. *J. Am. Chem. Soc.* 111:6957–66 Chabalowski CF. 1993. *J. Phys. Chem.* 97:6107–10
- [45]- Amos RD, Handy NC, Palmieri P. 1990. *J. Chem. Phys.* 93:5796
- [46]- Stephens PJ, Jalkanen KJ, Devlin FJ, Chabalowski CF. 1993. *J. Phys. Chem.* 97:6107–10
- [47]- Devlin FJ, Stephens PJ. 1994. *J. Am. Chem. Soc.* 116:5003–4
- [48]- Stephens PJ, Chabalowski CF, Devlin FJ, Jalkanen KJ. 1994. *Chem. Phys. Lett.* 224:247–57
- [49]- . Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ. 1994. *J. Phys. Chem.* 98:11623–27
- [50]- Devlin FJ, Finley JW, Stephens PJ, Frisch MJ. 1995. *J. Phys. Chem.* 99:16883–902
- [51]- Finley JW, Stephens PJ. 1995. *Theochem. J. Mol. Struct.* 357:225– 35
- [52]- Ashvar CS, Devlin FJ, Bak KL, Taylor PR, Stephens PJ. 1996. *J. Phys. Chem.* 100:9262–70

Chapitre 4

Applications

APPLICATIONS

1. Introduction

Ce chapitre rassemblera les résultats des travaux réalisés dans le cadre de ce mémoire ainsi que leur interprétation.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide des méthodes ONIOM, ab initio (RHF, MP2), la DFT, semi empirique PM3 et la Mécanique Moléculaire MM.

Notre champ d'investigation est la molécule de sucre L-Fucose dans ses deux formes α et β et sa configuration cyclique L-fucopyranose.

Nous tiendrons compte aussi des données expérimentales quand celles-ci existent.

Tout d'abord, il faut positionner la méthode ONIOM, sur la précision des résultats et le temps de calcul par rapport aux autres méthodes qui ont déjà fait leurs preuves.

Ce travail se fera sous forme de comparaisons entre les valeurs obtenues avec la méthode ONIOM et celles issues des méthodes RHF, MP2, DFT.

Cette étude comparative nous permettra:

- 1- d'évaluer l'effet de découpage des liaisons covalentes et l'influence que peut avoir le rajout d'un atome de lien (Link atom) le long de ces liaisons, sur l'aspect énergétique (énergie relative) et géométrique (longueurs de liaison, angles de valence, angles dièdre intra et extra cyclique et liaisons hydrogène). Nous vérifierons également si les calculs des charges atomiques de Mulliken Q_R et les moments dipolaires sont bien reproduits et si le comportement anomérique des sucres est conservé.

Cette première partie fera l'objet du sous-chapitre A.

- 2- d'étudier les spectres de vibrations Infrarouge, Raman et VCD (vibrational circular dichroism) résultant des différentes méthodes énumérées précédemment, en affectant aux régions les plus importantes (élongations C-O, C-H, O-H) des spectres leurs fréquences respectives .

Les résultats de cette deuxième partie seront développés dans le sous-chapitre B.

- 3- La dernière partie sera consacrée à l'étude de la solvation du α -L-Fucose par les méthodes ONIOM et PCM. C'est un phénomène d'importance dans la compréhension de la façon dont les molécules H_2O se répartissent autour de la molécule L-Fucose.

Les résultats seront rassemblés dans le sous-chapitre C.

A. Etude structurale à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ces deux formes α et β par les méthodes AB INITIO, DFT et la méthode ONIOM.

A. 1. Choix des conformations les plus stables du (α , β) L-Fucopyranose.

Avant d'entamer les calculs avec la méthode ONIOM sur le α -L-Fucopyranose et le β -L-Fucopyranose, il faut retrouver les conformations les plus stables pour ces deux molécules par des calculs ab initio.

En effet, le L-fucopyranose est caractérisé par la substitution d'un hydroxyle par un hydrogène sur le groupement méthyle, ce qui réduit considérablement l'espace des conformations dû à la rotation des groupements hydroxyles. Le nombre des conformations possibles passe de 729 pour le Glucose à 81 pour le Fucose (Voir figure 1). Ce qui a permis de réaliser une étude sur toutes les conformations du L-fucose [3,4] et de connaître l'impact que peuvent avoir les liaisons hydrogène (HO...H), qui s'établissent entre les oxygènes et les hydrogènes des groupements hydroxyles différents, sur la stabilité des oses en général et sur cette molécule en particulier.

Beaucoup d'études théoriques montrent que les liaisons hydrogène ont un effet direct sur la stabilité des oses en solution [3-5]. Pour le α -L-fucopyranose, Imre G. Csizmadia et Collaborateurs [6] ont effectué une étude sur toutes les conformations et confirment que les orientations des groupements hydroxyles ne sont pas indépendantes les unes des autres. Dans les rotamères les plus stables, le nombre d'interactions OH...O possibles est maximal, menant à la formation d'une chaîne intramoléculaire de liaisons hydrogène [6].

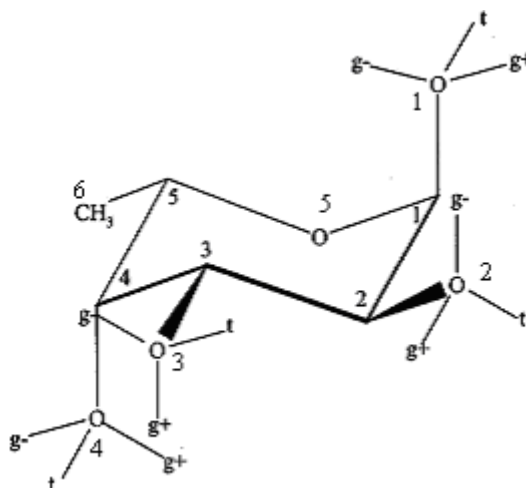


Figure 1: Représentation schématisée des 81 rotamères d'énergie minimale possible du α -L-Fucopyranose. L'angle de torsion C (x+1)-Cx-O-H est noté g+, t, et g- pour respectivement, gauche suivant les aiguilles d'une montre (60°), anti (180°) et gauche contre les aiguilles d'une montre (-60°), lorsque $x=1, 2, 3, 4$.

Le L-fucose, comme la plupart des oses simples, existe majoritairement sous la forme pyranose et dans la conformation chaise [3]. Il existe deux formes chaise possibles :

- La première est la 4C_1 . Elle correspond, pour le α -L-fucopyranose (noté α -LF), à la configuration qui a le OH anomérique (noté OH (a)) en position équatoriale (e), tandis que pour le β -L-fucopyranose (noté β -LF) le OH (a) sera en position axiale (a).
- La seconde est la 1C_4 . Elle est exactement l'inverse de la 4C_1 , donc le OH (a) du α -LF sera en position axiale et celui du β -LF en position équatoriale. (voir figure 2)

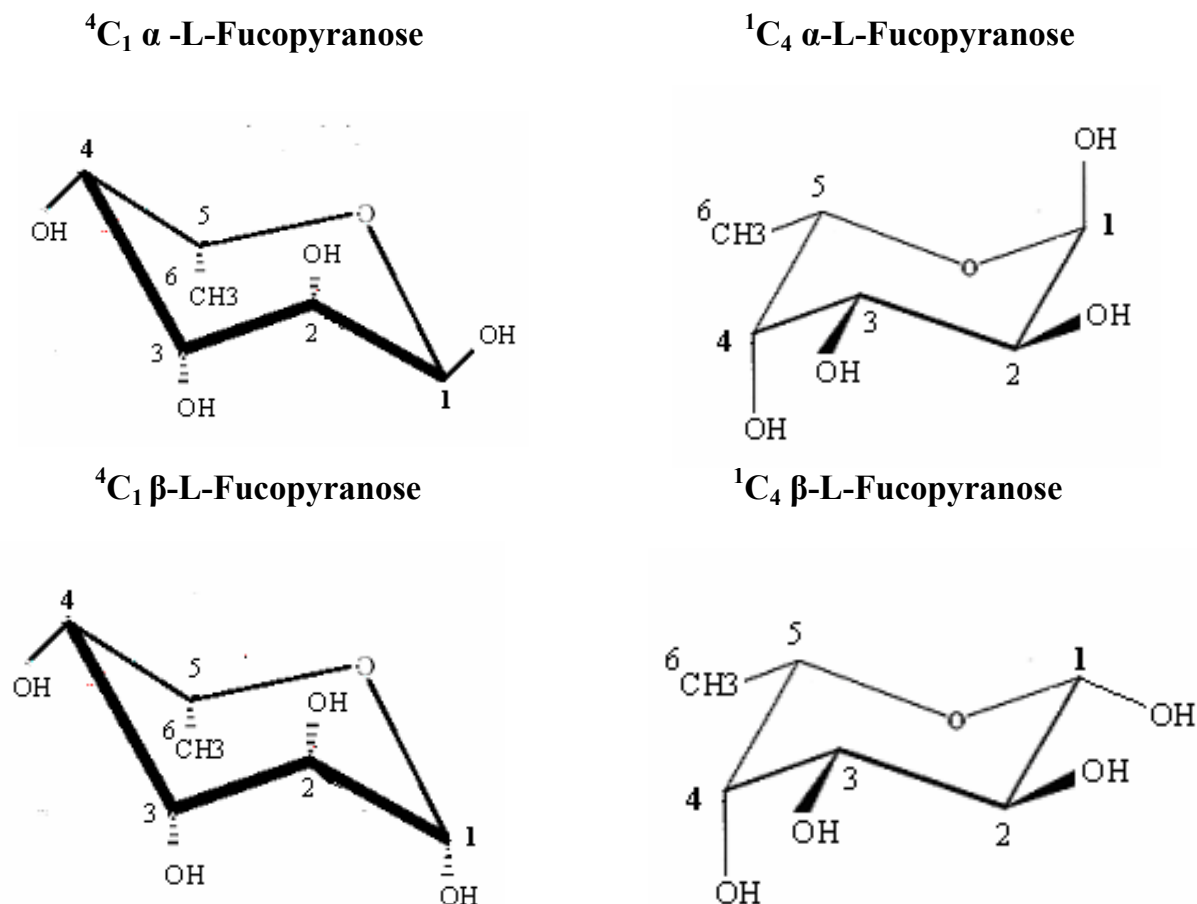


Figure 2 : Représentation graphique des formes chaises 4C_1 et 1C_4 du L-fucopyranose

Dans cet exposé, nous n'avons retenu que les rotamères du $\alpha\text{-L-fucopyranose}$ et du $\beta\text{-L-fucopyranose}$ correspondant aux deux formes chaises 4C_1 et 1C_4 et qui adhèrent au critère de stabilité, à savoir la présence du pont hydrogène le plus long. Nous obtenons donc quatre formes chaise, qui sont : ${}^4C_1 \alpha\text{-LF}$, ${}^4C_1 \beta\text{-LF}$, ${}^1C_4 \alpha\text{-LF}$ et ${}^1C_4 \beta\text{-LF}$.

Pour définir la forme chaise la plus stable pour le $\alpha\text{-LF}$ et le $\beta\text{-LF}$ parmi les quatre conformations précitées, nous avons employé les méthodes *ab initio* (MP2 et RHF) ainsi que celle de la fonctionnelle densité DFT qui est implanté dans GAUSSIAN98 version-A.9 et GAUSSIAN 03 [1,2].

A. 1. 2. Résultats et discussions

Comme nous l'avons mentionné plus haut, pour déterminer la forme chaise la plus stable pour le α -LF et β -LF, nous avons effectué des calculs ab-initio avec différentes méthodes, à savoir MP2 (Moller Plesset second order [7]), DFT (Density Functional Theory [8]) par la fonctionnelle B3LYP [9,10] et RHF (Hartree Fock [11]).

Nous avons utilisé la base 6-31G*. C'est une base suffisante pour reproduire les propriétés physico-chimiques des oses simples [3-6].

Le tableau suivant rassemble les résultats des énergies relatives entre les différents conformères.

Tableau 1: Energies relatives (Kcal/mol) entre les différentes conformations obtenues par les méthodes MP2, B3LYP et RHF avec l'ensemble de base 6-31G* pour le α -LF et β -LF.

ΔE (kcal/mol)	B3LYP	MP2	RHF
${}^1C_4 \beta - {}^1C_4 \alpha$	1.67	1.67	1.93
${}^1C_4 \beta - {}^4C_1 \alpha$	4.56	4.90	5.00
${}^1C_4 \beta - {}^4C_1 \beta$	8.34	5.05	9.14
${}^1C_4 \alpha - {}^4C_1 \alpha$	2.89	3.23	3.07
${}^4C_1 \alpha - {}^4C_1 \beta$	3.78	0.15	4.14

COMMENTAIRES : Nous avons porté sur ce tableau les résultats des énergies relatives entre les différentes formes chaises du α -L-fucopyranose et du β -L-fucopyranose à savoir 1C_4 - β -LF, 1C_4 - α -LF, 4C_1 - α -LF, 4C_1 - β -LF.

L'examen de ce tableau montre que la forme chaise 1C_4 plus stable pour le α -LF (C1-OH axial) et le β -LF (C1-OH équatorial).

L'énergie relative entre les conformations 1C_4 α -LF et 4C_1 α -LF est estimée expérimentalement à environ 5 à 7 kcal.mol⁻¹ [12]. Cette énergie est sous-estimée par les méthodes de calcul B3LYP, MP2, et RHF d'environ 2 kcal.mol⁻¹.

L'ordre de stabilité des quatre conformations est le même pour les trois méthodes utilisées. Ces conformations sont classées par ordre de stabilité décroissante comme suit : 1C_4 β -LF > 1C_4 α -LF > 4C_1 α -LF > 4C_1 β -LF. Ce classement est en accord avec les données expérimentales [3-6]. La différence d'énergie entre le 4C_1 α -LF et le 4C_1 β -LF obtenue par la méthode MP2 est petite, par conséquent, elle donne le même ordre de stabilité pour ces deux conformations. Par contre, les méthodes B3LYP et RHF donnent une différence d'énergie plus grande entre les deux conformations. La forme 4C_1 α -LF est alors plus stable que la forme 4C_1 β -LF (voir figure 3).

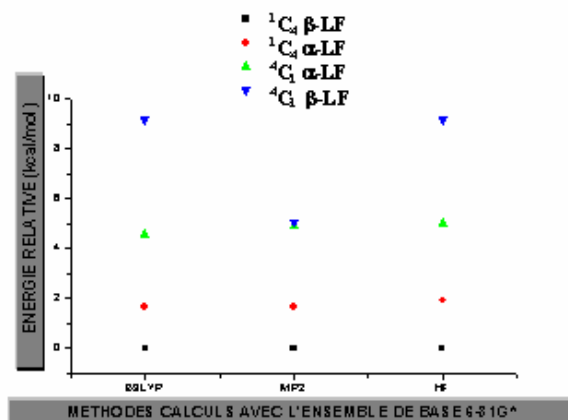


Figure 3 : représentation graphique des énergies relatives obtenues par MP2, B3LYP et RHF entre les différentes conformations.

Il ressort de cette étude que les deux formes chaises les plus stables sont 1C_4 - α -LF et 1C_4 - β -LF. Elles seront retenues pour toutes les applications qui feront l'objet des travaux de ce mémoire.

A. 2. Détermination de l'énergie électronique et des paramètres géométriques du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.

Pour évaluer l'efficacité en précision et en gain de temps de calcul de la méthode ONIOM, une étude comparative sera faite entre les résultats obtenus par la méthode ONIOM et les méthodes ab initio MP2 et RHF ainsi que la DFT B3LYP. Les deux conformations 1C_4 α -LF et le 1C_4 β -LF sont considérées à l'état gazeux. Pour les calculs, à l'aide de la méthode ONIOM2 (voir chap2.2), un découpage en deux régions des deux molécules s'impose. Les atomes impliqués dans les parties traitées en High et en Low sont identifiés et numérotés suivant la figure 4.

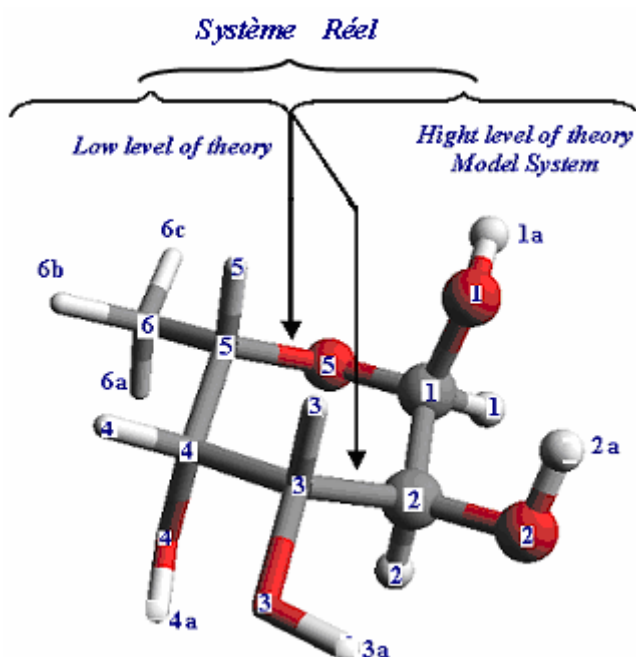


Figure 4 : Partition ONIOM à deux niveaux théoriques pour le α -L-Fucopyranose et le β -L-Fucopyranose

La méthode ONIOM est utilisée dans son concept IMOMO [18], sous forme de combinaisons ONIOM (MP2/6-31G*:HF/6-31G*), ONIOM (B3LYP/6-31G*:HF/6-31G*) et ONIOM (HF/6-311G*:HF/6-31G*). Les résultats des énergies relatives, des temps de calculs, des paramètres géométriques, des moments dipolaires et des charges atomiques de Mulliken sont confrontés à ceux obtenus par les calculs MP2, B3LYP et RHF et aux données expérimentales disponibles.

Les atomes de la partie étudiée avec le niveau théorique élevé (MP2, B3LYP et HF/6-311*) sont C1, O1, H1, H1a, C2, O2, H2, H2a et O5; le reste fait partie de la région étudiée par un niveau théorique faible (HF/6-31G*).

Pour mieux mettre en évidence la structure du système modèle obtenu après le découpage du α -L-Fucopyranose et le rajout des atomes de liens le long des liaisons covalentes concernées par ce découpage, nous avons choisi une illustration graphique représentée par la figure 5.

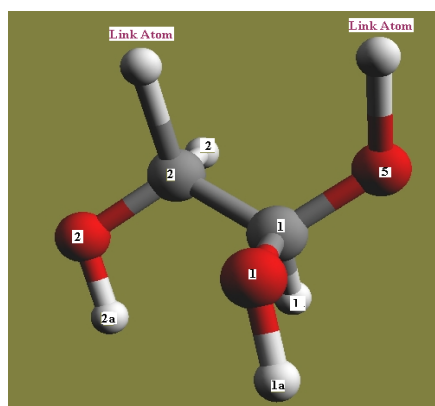


Figure 5: Structure du système modèle et le rajout des Link atoms.

A. 2. 1. Etude des S-value des combinaisons ONIOM :

Pour s'assurer de la validité du choix des combinaisons ONIOM, citées plus haut, nous avons fait des calculs S-value (voir chap. 2.2).

Le tableau 2 présente les résultats de ces calculs du pour le 1C_4 α -LF et 1C_4 β -LF et les erreurs d'extrapolation D.

Tableau 2: Les valeurs de S-value et de l'erreur d'extrapolation D obtenues par les méthodes MP2, B3LYP et RHF appliquées aux 1C_4 - α -LF 1C_4 - β -LF.

Méthodes de calculs	1C_4 α -LF	1C_4 β -LF	1C_4 α - 1C_4 β difference d'énergie
MP2	-305.5666	-305.5734	0.007 (0.000)
B3LYP	-306.4787	-306.486 0	0.009 (0.002)
RHF	-304.6962	-304.6970	0.001 (-0.006) [0.008]

COMMENTAIRES : Toutes les valeurs des S-value et des erreurs d'extrapolation D sont en hartree. $S^{\text{niveau}} = E_{\text{réel}}^{\text{niveau}} - E_{\text{modèle}}^{\text{niveau}}$ et $D = S^{\text{high}} - S^{\text{low}}$. Les valeurs entre parenthèses sont celles des erreurs d'extrapolation D pour les combinaisons ONIOM(MP2/B3LYP), ONIOM(MP2/RHF) et la valeur entre crochets [] est l'erreur d'extrapolation pour le calcul ONIOM(B3LYP/HF).

D'après le tableau 2, les valeurs de S-value obtenues pour B3LYP et RHF appliquées aux $^1C_4 \alpha$ -LF et $^1C_4 \beta$ -LF sont très proches des résultats des calculs cibles MP2 (-305.566 Hartree pour le $^1C_4 \alpha$ -LF et -305.573 Hartree pour le $^1C_4 \beta$ -LF). La différence $D = S^{\text{high}} - S^{\text{low}}$ entre les calculs cibles et les calculs de niveau théorique faible est la même pour le $^1C_4 \alpha$ Lf et le $^1C_4 \beta$ Lf (0.912 ± 0.001 Hartree pour (MP2 :B3LYP), 0.870 ± 0.006 (MP2 : RHF), et 1.782 ± 0.007 (B3LYP : RHF)), ce qui implique que l'erreur d'extrapolation D est constante.

Nous concluons donc que les combinaisons ONIOM (MP2 :B3LYP), (MP2 : RHF) et (B3LYP : RHF) sont justifiées; ce qui permet de choisir les méthodes les moins coûteuses en temps de calcul pour le niveau low.

La suite des calculs sera faite avec les combinaisons : ONIOM (MP2 : RHF) et ONIOM (B3LYP : RHF).

A. 2. 2. Exemple d'un calcul ONIOM :

Pour illustrer un calcul ONIOM, nous avons appliqué la méthode RHF aux deux niveaux High et Low, selon le modèle de la figure 3, avec respectivement la base 6-311G* et la base 6-31G*. Les résultats sont portés dans le tableau 3.

Tableau 3: Energies E1, E2, E3, et Eoniom.

Energie	β -l-Fucopyranose	α -l-Fucopyranose
E1	-302. 372 717	-302. 418 476
E2	-302. 451 601	-302. 496 983
E3	-608. 481 808	-608. 484 219
E _{ONIOM}	-608. 560 691	-608. 562 726

COMMENTAIRES : Toutes les énergies sont en hartree.

E_1 et E_2 sont les énergies du système modèle représenté dans la figure 3, calculées respectivement par le niveau théorique faible (HF/6-31G*) et le niveau théorique élevé (HF/6-311G*). E_3 est l'énergie de toute la molécule calculée par le niveau théorique faible. E_{ONIOM} l'énergie totale du système est donnée par $E_{\text{ONIOM}} = E_3 - E_1 + E_2$.

Le calculs utilisé est ONIOM (HF/6-311G* :HF6-31G*)

A. 2. 3. Effet des bases sur les calculs ONIOM

Tableau 5: Les effets des changements de base au niveau théorique faible sur les paramètres géométriques du α -L-Fucopyranose.

α -L-fucopyranose	B3LYP 6-31G*	ONIOM (B3lyp/6-31G* :HF/STO-3G*)	ONIOM (B3lyp6-31G* :HF/3-21G*)	ONIOM (B3lyp/6-31G* :HF/6-311G*)	ONIOM (B3LYP/6-31G* :HF/6-31G*)
Longueurs de liaison					
C1-C2 (R1)	1.529	1.524	1.520	1.532	1.531
C2-C3 (R2)	1.530	1.575	1.533	1.532	1.534
C3-C4 (R3)	1.531	1.556	1.517	1.521	1.522
C4-C5 (R4)	1.534	1.562	1.526	1.522	1.524
C5-C6 (R5)	1.521	1.544	1.521	1.513	1.516
C1-O1 (R6)	1.424	1.417	1.425	1.428	1.427
C1-O5 (R7)	1.401	1.412	1.397	1.393	1.395
C2-O2 (R8)	1.424	1.415	1.422	1.424	1.424
C3-O3 (R9)	1.425	1.433	1.440	1.401	1.402
C4-O4 (R10)	1.418	1.433	1.434	1.396	1.398
C5-O5 (R11)	1.444	1.422	1.467	1.457	1.447
Angles de valence					
O5-C1-C2 (A1)	111.9	111.9	111.6	112.6	112.4
O5-C1-O1 (A2)	113.2	113.1	112.7	113.3	113.1
C2-C1-O1 (A3)	105.7	105.9	105.1	105.4	105.5
C1-C2-C3 (A4)	110.5	110.0	109.4	110.4	110.4
C1-C2-O2 (A5)	112.2	112.1	113.2	111.7	111.9
O2-C2-C3 (A6)	110.8	110.9	109.3	111.0	110.8
C2-C3-C4 (A7)	110.1	109.5	109.2	110.4	110.2
C2-C3-O3 (A8)	110.1	111.0	108.8	110.6	110.5
O3-C3-C4 (A9)	107.7	107.1	106.4	107.7	107.7
C3-C4-C5 (A10)	109.8	109.3	110.8	110.1	110.0
C3-C4-O4 (A11)	109.9	110.5	108.1	110.7	110.5
O4-C4-C5 (A12)	110.1	109.5	108.8	109.8	109.6
C4-C5-O5 (A13)	112.1	112.2	111.6	111.3	111.3
C4-C5-C6 (A14)	113.1	111.7	112.2	113.7	113.5
C6-C5-O5 (A15)	106.2	106.7	105.2	106.1	106.2
C1-O5-C5 (A16)	116.1	116.2	115.6	115.8	116.2

COMMENTAIRE : la méthode utilisée au niveau low est RHF avec différentes bases STO-3G*, 3-21G*, 6-31G* et 6-311G*, la méthode B3LYP/6-31G* est utilisée au niveau High.

La comparaison est faite par rapport aux calculs B3LYP/6-31G*.

Les longueurs des liaisons sont en Å et les angles de valence en degrés.

Les longueurs de liaison C-C et C-O calculées respectivement par les méthodes ONIOM (B3lyp/6-31G*:HF/STO-3G*) et ONIOM (B3lyp6-31G*:HF/3-21G*) sont surestimées par rapport aux résultats donnés par B3LYP/6-31G*.

Une illustration graphique de ces résultats est donnée sur la figure 6.

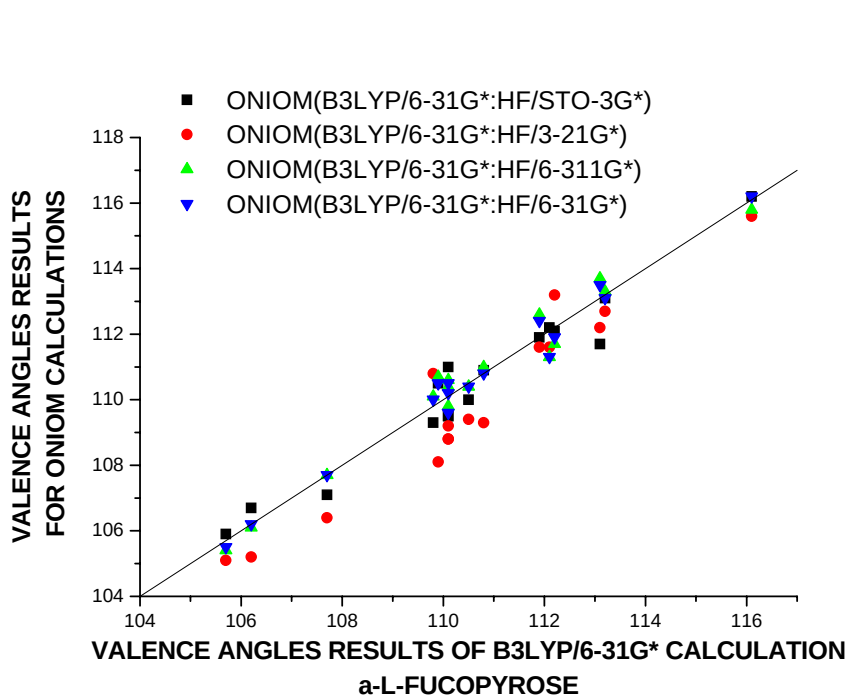
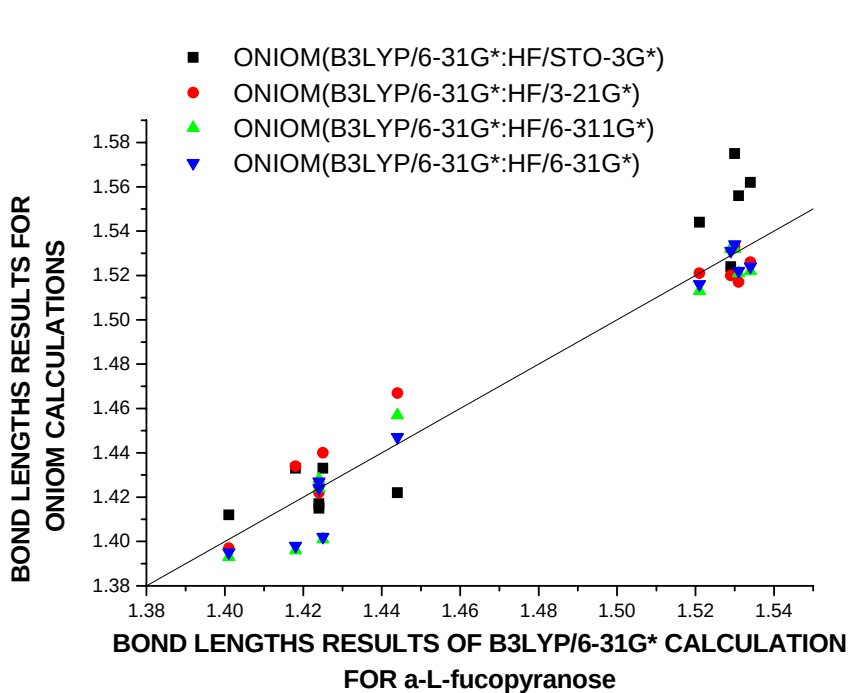


Figure 6: Comparaison des valeurs des longueurs de liaisons (Figure A) et angles de valences (Figure B) résultant des différents calculs ONIOM (B3LYP/HF) et B3LYP/6-31G* pour le α -LF.

Les figures 6 (A) et 6 (B) indiquent respectivement que les résultats des paramètres géométriques, longueurs de liaisons et angles de valence, obtenus par les calculs ONIOM (B3LYP/6-31G*:HF/6-311G*) et ONIOM (B3LYP/6-31G*:HF/6-31G*) sont en bon accord avec les résultats de B3LYP/ 6-31G*. C'est ce nous permettra de valider la base 6-31G* et de la retenir pour les prochains calculs.

Cette comparaison démontre aussi que la méthode ONIOM est sensible au changement de base. Effectivement, le fait de changer de base dans la partie traitée par RHF influe sur les résultats géométriques de la partie traitée en High. Selon le tableau précédent, les distances C1-C2, C1-O1, C2-O2 et C1-O5 varient d'un calcul ONIOM à un autre. Leurs valeurs relatives par rapport aux résultats B3LYP/6-31G* sont portées sur le tableau 6.

Tableau 6: Les distances de liaisons relatives à celles de la B3LYP/6-31G* obtenues par les calculs ONIOM, avec différentes bases dans la partie traitée avec un niveau théorique faible.

¹ C ₄ α-LF	B3LYP/ 6-31G*	Δd ₁	Δd ₂	Δd ₃	Δd ₄
C1-C2	1.530	0.006	0.1	0.002	0.001
C1-O1	1.424	0.007	0.001	0.004	0.003
C2-O2	1.424	0.009	0.003	0.000	0.000
C1-O5	1.405	0.007	0.008	0.012	0.01
C1-H1	1.096	0.000	0.002	0.001	0.000
O1-H1a	0.970	0.000	0.000	0.000	0.000
C2-H2	1.093	0.001	0.002	0.000	0.000
O2-H2a	0.973	0.001	0.000	0.001	0.000

COMMENTAIRE : Les résultats qui entrent dans le calcul des différences entre les valeurs des distances obtenues par B3LYP/6-31G et les méthodes :*

ONIOM₁ (B3lyp/6-31G:HF/STO-3G*), ONIOM₂ (B3lyp6-31G*:HF/3-21G*), ONIOM₃ (B3lyp/6-31G*:HF/6-311G*) et ONIOM₄ (B3LYP/6-31G*:HF/6-31G*).*

$$\Delta d_x = d_{B3LYP\ 6-31G^*} - d_{ONIOM}, \quad x = 1, 2, 3, 4$$

Ce tableau indique que les distances C-H et O-H appartenant à la partie en High ne varient pas avec le changement de l'ensemble de base dans la région en Low. Par contre, les liaisons adjacentes à la frontière entre les niveaux théoriques sont influencées par ce changement.

Ces résultats peuvent être interprétés comme suit : plus nous nous éloignons de la frontière entre les deux régions des calculs ONIOM, plus nous nous rapprochons des résultats des calculs purement ab initio.

Ces derniers confirment le choix de la base 6-31G* retenue pour les calculs de la partie en Low.

A. 2. 4. Comparaison des résultats obtenus, pour 1C_4 β -L-fucopyranose 1C_4 α -L-fucopyranose, par les méthodes : MP2, B3LYP et RHF et ceux de ONIOM(MP2/6-31G* :HF/6-31G*), ONIOM(B3LYP/6-31G* :HF/6-31G*) ONIOM(HF/6-311G* :HF/6-31G* et aux données expérimentales).

Pour la suite des travaux, la base 6-31G* est retenue pour la partie en Low. Les deux bases 6-31G* et 6-311G* seront utilisées pour la partie en High et la partie en ab initio.

Les calculs seront faits à l'aide des méthodes MP2, B3LYP, RHF, ONIOM (MP2:HF), ONIOM (B3LYP:HF) et ONIOM (HF:HF).

Les résultats obtenus sont : les énergies de l'état fondamental des deux systèmes étudiés, les moments dipolaires, les temps de calculs ainsi que les paramètres géométriques.

Une étude comparative des différents résultats sera développée par la suite.

A. 2. 4. 1 Comparaison entre les résultats des énergies, des moments dipolaires et des temps de calcul.

Les tableaux 7 et 8, rassemblent les valeurs comparées des énergies, des moments dipolaires et des temps de calcul, obtenus respectivement pour les deux conformations $^1C_4 \alpha$ -LF et $^1C_4 \beta$ -LF.

Tableau 7: Energies relatives, moment dipolaire et estimation des temps de calculs obtenus par les méthodes ONIOM, MP2, B3LYP et RHF pour le α -LF.

α -L-fucopyranose	Energies	Moments Dipolaires	Temps de calcul
MP2/6-31G*	-610.150	2.84	1 jour
HF2/6-31G*	1.672	2.60	01 heure
ONIOM(MP2/HF2)	0.87	2.61	56 minutes
B3lyp/6-31G*	-611.940	2.55	01 heure 30 minutes
HF2/6-31G*	3.462	2.60	01 Heure
ONIOM(b3lyp/HF2)	1.782	3.78	01 Heure 10 minutes
HF1/6-311G*	-608.628	2.67	02 Heures
HF2/6-31G*	0.15	2.60	01 Heure
ONIOM(HF1/HF2)	0.068	2.60	01 Heure 30 minutes

COMMENTAIRES : HF1 et HF2 représentent respectivement l'utilisation de la méthode RHF selon la base 6-311G* et la base 6-31G*.

Les énergies relatives sont calculées par rapport aux méthodes MP2/6-31G*, B3lyp/6-31G* et RHF1/6-311G*. Les énergies relatives sont en Hartree et les moments dipolaires en Debye.

Tableau 8 : Energies relatives, moments dipolaires et estimation des temps de calculs obtenus par les méthodes ONIOM, MP2, B3LYP et RHF pour le β -L-Fucopyranose.

β -L-fucopyranose	Energie (Hartree)	Moment dipolaire (Debye)	Temps de calcul
MP2/6-31G*	-610.152	0.76	01 jour 07 Heures
RHF2/6-31G*	1.67	0.69	50 minutes
ONIOM(MP2/HF2)	0.876	0.72	01Heur 20 minutes
B3lyp/6-31G*	-611.943	0.71	02 Heures 20 minutes
RHF2/6-31G*	3.461	0.69	50 minutes
ONIOM(b3lyp/HF2)	1.752	1.01	01Heure 40 minutes
RHF1/6-311G*	-608.625	0.73	02 Heures
RHF2/6-31G*	0.143	0.69	50 minutes
ONIOM(HF1/HF2)	0.068	0.70	01 Heure 40 minutes

COMMENTAIRES : HF1 et HF2 représentent respectivement l'utilisation de la méthode RHF selon la base 6-311G* et la base 6-31G*.

Les énergies relatives sont calculées par rapport aux méthodes MP2/6-31G*, B3lyp/6-31G* et RHF1/6-311G*. Les énergies relatives sont en Hartree et les moments dipolaires en Debye.

L'analyse des résultats portés sur les tableaux 7 et 8, montre que par rapport à MP2 et B3LYP, les énergies obtenues par les méthodes ONIOM sont en meilleur accord que ceux donnés par la méthode RHF.

Cet accord est dû à une prise en charge partielle des énergies de corrélation par la partie en High des calculs ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) d'une part, et par l'extension de la base dans ONIOM (HF2/HF1), d'autre part.

Les temps de calculs sont considérablement réduits par la méthode ONIOM comparativement aux méthodes B3LYP et MP2. Par rapport à MP2, le temps de calcul ONIOM est réduit de moitié.

Cette réduction représente l'un des intérêts que l'on porte à ces méthodes. Une illustration graphique des temps de calculs est présentée respectivement pour le α -LF et le β -LF sur les figures 7 (A) et 7 (B).

Les moments dipolaires sont bien définis par les calculs ONIOM, exceptés ceux obtenus par ONIOM (BLYP/HF) qui sont surévalués. Nous signalons aussi que le moment dipolaire obtenu par ces différentes méthodes pour le α -L-Fucopyranose est trois fois supérieur à celui obtenu par les mêmes méthodes pour le β -L-Fucopyranose.

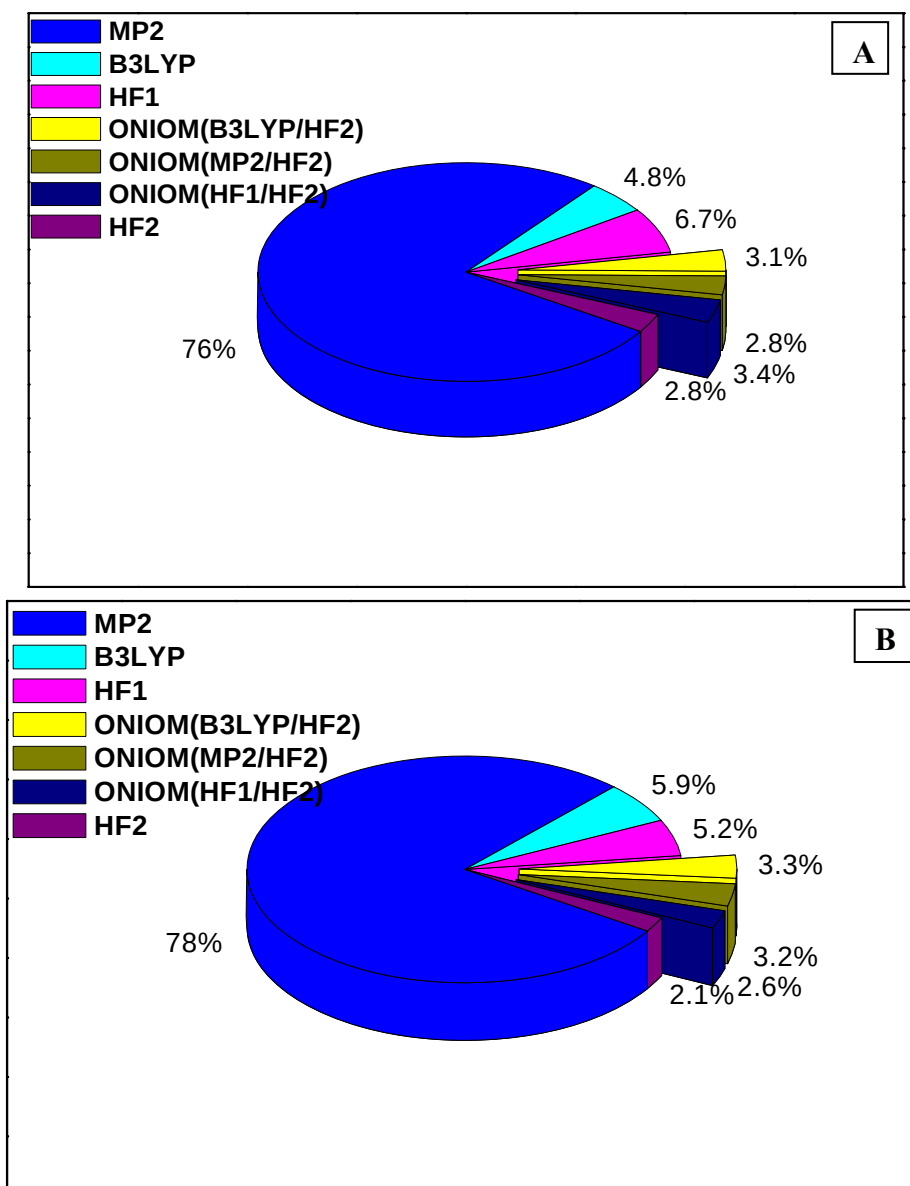


Figure 7: Illustration graphique des temps écoulés durant les calculs MP2, B3LYP, HF et ONIOM pour α -L-Fucopyranose (A) et β -L-Fucopyranose (B).

Les résultats des calculs ONIOM, MP2, B3LYP et RHF des longueurs de liaison sont présentés dans le tableau 9 pour le α -LF et le tableau 10 pour le β -LF. Les résultats des angles de valence sont portés sur la figure 8 pour le α -LF et la figure 12 pour le β -LF.

Tableau 9: Longueurs des liaisons du α -L-fucopyranose données par l'expérience RX [19-21] et calculées par les méthodes MP2, DFT, HF et ONIOM

α -L-fucopyranose	RX	MP2 6-31G*	B3LYP 6-31G*	RHF1 6-311G*	RHF2 6-31G*	ONIOM (MP2/HF2)	ONIOM (B3LYP/HF2)	ONIOM (HF1/HF2)
Longueurs de liaison								
C1-C2 (R1)	1.523	1.519	1.529	1.521	1.522	1.521	1.531	1.520
C2-C3 (R2)	1.520	1.519	1.530	1.521	1.522	1.531	1.534	1.523
C3-C4 (R3)	1.519	1.520	1.531	1.522	1.524	1.523	1.522	1.524
C4-C5 (R4)	1.526	1.524	1.534	1.525	1.526	1.524	1.524	1.527
C5-C6 (R5)	1.510	1.514	1.521	1.515	1.517	1.516	1.516	1.517
C1-O1 (R6)	1.381	1.425	1.424	1.398	1.399	1.427	1.427	1.397
C1-O5 (R7)	1.411	1.405	1.401	1.378	1.381	1.398	1.395	1.380
C2-O2 (R8)	1.433	1.428	1.424	1.401	1.402	1.428	1.424	1.400
C3-O3 (R9)	1.444	1.429	1.425	1.402	1.403	1.403	1.402	1.403
C4-O4 (R10)	1.430	1.422	1.418	1.396	1.398	1.397	1.398	1.398
C5-O5 (R11)	1.480	1.445	1.444	1.417	1.418	1.450	1.447	1.409

COMMENTAIRES : RX : données expérimentales obtenues par RX [19-21].

Les autres colonnes représentent les résultats obtenus par les méthodes MP2, DFT, RHF et ONIOM. HF1 et HF2 sont respectivement la méthode RHF avec la base 6-311G* et la base 6-31G*. Les autres méthodes de calcul utilisent la base moyenne 6-31G*.

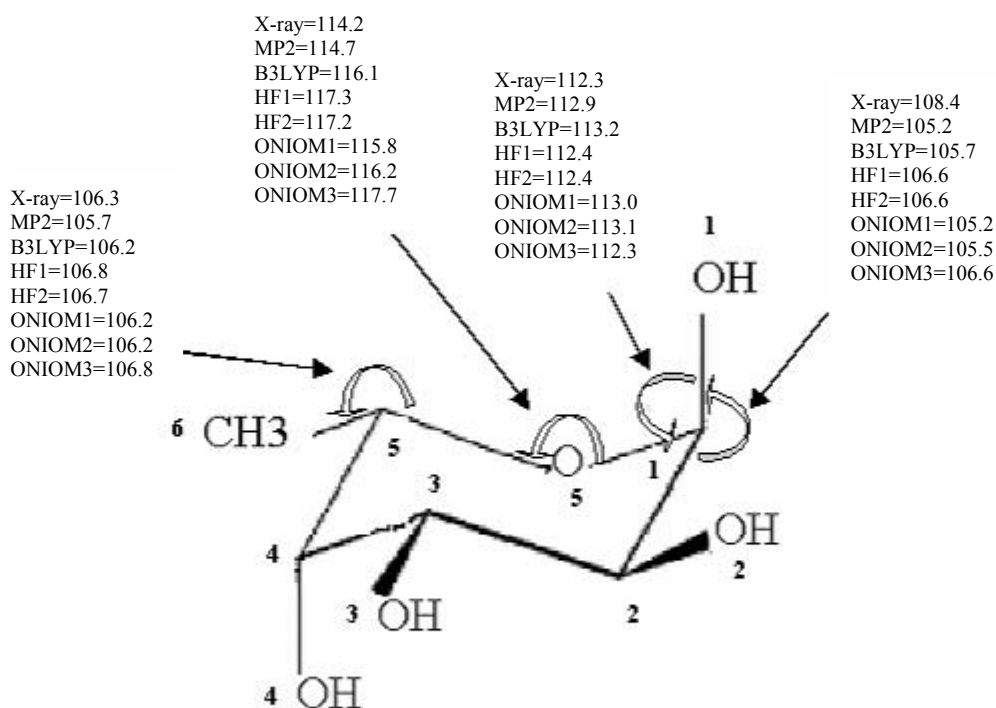


Figure 8: Sur cette figure, sont portés les angles de valence obtenues expérimentalement et par les calculs, MP2, B3LYP, HF2, ONIOM1(MP2/HF2), ONIOM2(B3LYP/HF2).

A. 2. 4. 2. Comparaison entre les données expérimentales et les résultats théoriques des liaisons C1-O5, O5-C5, C1-O1.

Selon le tableau 9, les résultats des calculs MP2, B3LYP et RHF montrent que la distance C1-O5 est plus petite que la distance O5-C5; ce qui est en accord avec les données expérimentales (RX [19-21]). Néanmoins, l'expérience montre aussi que la longueur de liaison C1-O5 est plus longue que C1-O; ce que ne reproduisent pas les différents calculs théoriques. Cette divergence serait due probablement au fait que nos résultats sont obtenus sur des systèmes à l'état gazeux et que les données expérimentales sur la structure cristalline.

En effet, la comparaison n'est pas aisée puisque les groupements hydroxyles ne s'orientent pas de la même façon en phase gazeuse et en phase cristalline. Les liaisons hydrogène O...H intermoléculaires dominent dans le cristal [6,20-22]. Il faut tenir compte également de l'effet packing dans cette structure et le fait que la liaison C1-O1 appartenant à la région anomérique soit impliquée dans cet effet. On note aussi que les méthodes ONIOM ont le même comportement vis-à-vis de ces longueurs de liaison.

A. 2. 4. 3. Considération de toutes les liaisons.

Sur les figures 9 (A) et 9 (B) sont portés respectivement les graphes représentant les résultats des longueurs des liaisons obtenues par les méthodes MP2, B3LYP, RHF, les méthodes ONIOM et les données expérimentales.

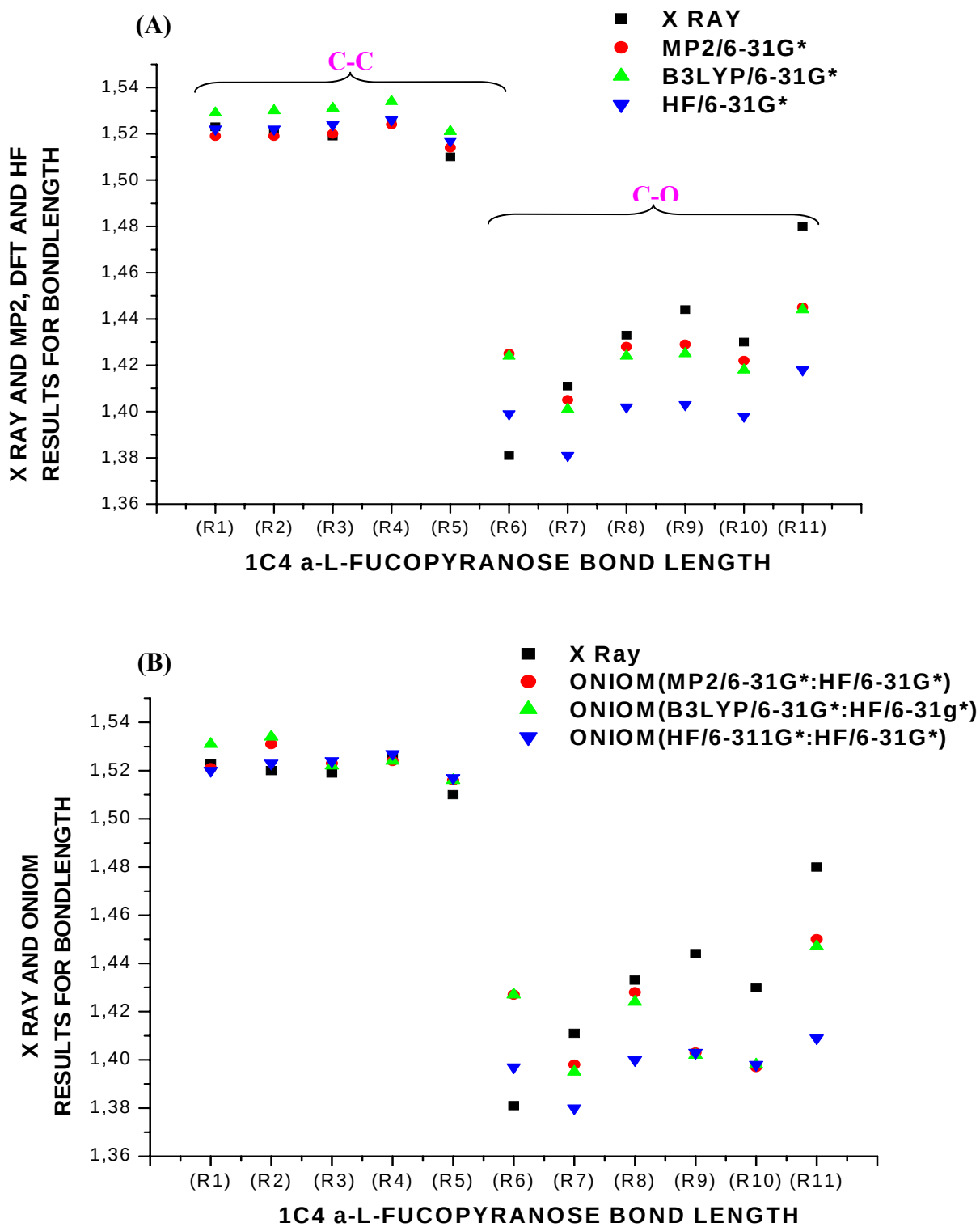


Figure 9: Comparaison entre les longueurs de liaisons expérimentales et théoriques MP2, B3LYP et HF (A) et entre les longueurs de liaisons expérimentales et les résultats des calculs ONIOM (B).

Selon la figure 9 (A), la méthode MP2 et, relativement la méthode DFT donnent de bons résultats géométriques. Les distances de liaisons C-O obtenues par les calculs MP2 et B3LYP sont plus proches des résultats expérimentaux que ceux obtenus par les calculs HF/6-31G*. Une exception est à signaler pour la distance C1-O1 (région anomérique) qui est surestimée par MP2 (1.425 Å) et B3LYP (1.424Å). Le résultat HF (1.400Å) se rapproche de la donnée expérimentale (1.381Å) [19-21].

Concernant les longueurs de liaisons de type C-C, les méthodes MP2 et RHF sont en accord avec l'expérience. La valeur moyenne des longueurs de liaison C-C obtenue par B3LYP (1.529Å) est légèrement plus longue que celle donnée expérimentalement (1.523 Å) [19-21]. Les valeurs moyennes obtenues par les méthodes MP2 (1.519 Å) et RHF (1.522 Å) sont généralement en bon accord avec l'expérience.

La valeur moyenne expérimentale des angles de valence du cycle pyranique autre que l'angle de sommet O5 (C5-O5-C1), est de 110.1° [21]. Cette valeur est compatible avec la valeur théorique de 109.28° pour l'état d'hybridation sp^3 , puisque la différence n'excède pas 0.9°. Les valeurs moyennes obtenues par les différents calculs sont de 110.8° pour la MP2, 110.9° et pour la B3LYP et 111.7° la RHF. Toutes ces valeurs se rapprochent de la valeur moyenne expérimentale.

La figure 9 (B) indique que les résultats des longueurs de liaisons obtenues par les calculs ONIOM sont en bon accord avec les données expérimentales.

Les résultats ONIOM des distances interatomiques de type C-C tels que R3, R4 et R5 (Voir tableau 9) sont très proches des données expérimentales. La distance R1 obtenue par le calcul ONIOM (B3LYP/HF) et R2 par les deux méthodes ONIOM (B3LYP/HF) et ONIOM (MP2/HF) sont surévaluées par rapport à l'expérience.

Concernant les longueurs de liaison de type C-O, les calculs ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) donnent de bons résultats pour R7 et R8 (voir tableau 9), tandis que R6 est surévalué. Nous signalons aussi que les longueurs C5-O5 (R11) et C2-C3 (R2), qui représentent la frontière entre les niveaux théoriques de chaque

calcul ONIOM, sont plus longues que les valeurs moyennes correspondant à chaque type de liaison.

Cet allongement est dû aux atomes de liens introduits par la méthode ONIOM entre chacune de ces paires d'atomes le long des liaisons covalentes.

Si l'on compare la figure 9 (A) avec la 9 (B), nous distinguons une amélioration très nette des résultats des longueurs de liaisons R3, R4 et R5 obtenus par le calcul ONIOM (B3LYP/HF) par rapport à ceux de la B3LYP/6-31G*. Nous constatons aussi que la méthode ONIOM (MP2/HF) donne la même description des liaisons C-C que la méthode MP2.

Les distances C1-O1 (R6), C1-O5 (R7) et C2-O2 (R8) obtenues par ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) sont respectivement proches de celles des niveaux MP2 et B3LYP, alors que les distances R9 et R10 sont proches des calculs HF/6-31G*. Ce comportement de la méthode ONIOM vis-à-vis des longueurs de liaison est conservé pour les angles de valence et les angles dièdres. Pour mieux les distinguer, nous avons utilisé une illustration graphique présentée dans la figure 10 (A) et 10 (B).

A. 2. 4. 4. Comparaison entre les résultats géométriques des méthodes ONIOM et les méthodes constituant les combinaisons ONIOM prises séparément.

Selon la figure 10 (A), les calculs MP2/6-31G* et HF/6-31G* donnent les mêmes longueurs de liaison C-C et divergent pour les distances C-O. Les résultats de la méthode ONIOM (MP2 /HF) sont pour la plupart confondus avec la ligne droite, indiquant ainsi qu'ils sont très proches des valeurs trouvées au niveau MP2. On retrouve les mêmes résultats pour ONIOM (B3LYP/HF) vis-à-vis des calculs RHF et B3LYP appliqués séparément à la molécule (voir figure 10 (B)). Concernant les angles de valence, la méthode ONIOM donne de bons résultats comparés à MP2 que ceux obtenus par RHF (voir figure 11). La valeur moyenne des angles de valence du cycle pyranique autre que l'angle de sommet O5 calculée par ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) sont respectivement de 110.84° et 110.86°. Elles présentent la même description que les méthodes MP2 110.84° et B3LYP 110.88° et donc améliorent nettement les résultats obtenus par RHF 111.70°.

Les valeurs expérimentales des angles de valence C(4)-C(5)-C(6) et C(6)-C(5)-O(5) sont respectivement de 112.6 et 106.3. La différence entre ces deux angles est de 6.3°. C'est ce qui évite l'effet stérique entre les substituants portés par les atomes C4 et C5. Cette différence est estimée à 7.0° (MP2), 6.9° (B3LYP), 6.5° (HF) et 6.3° pour les calculs ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF); donc le calcul ONIOM aboutit au même résultat que l'expérience.

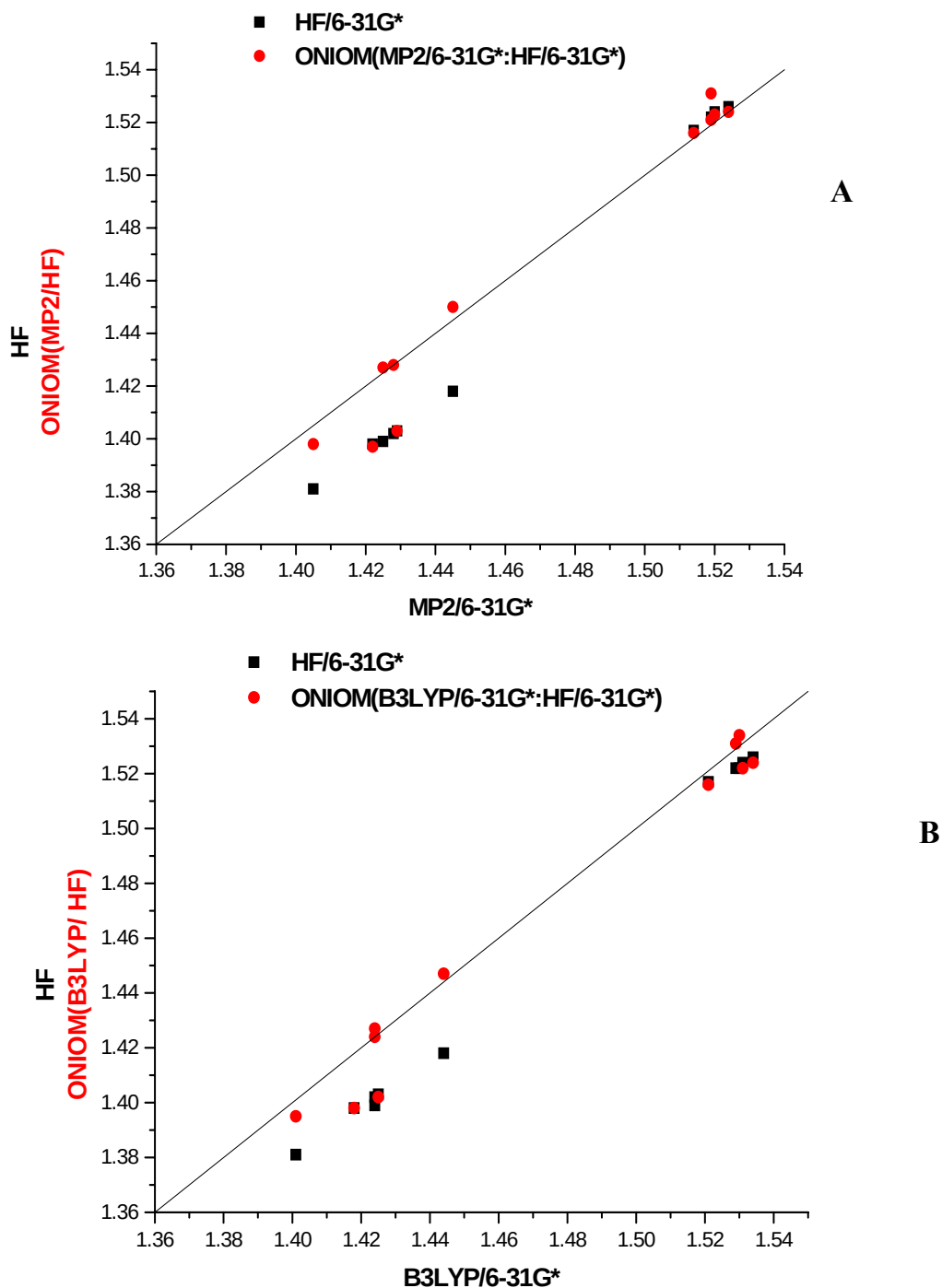


Figure 10: Comparaison entre les résultats des longueurs de liaison calculés par ONIOM (MP2/HF) (A), ONIOM (B3LYP/HF) (B) et leurs niveaux théoriques correspondants pour le α -L-Fucopyranose.

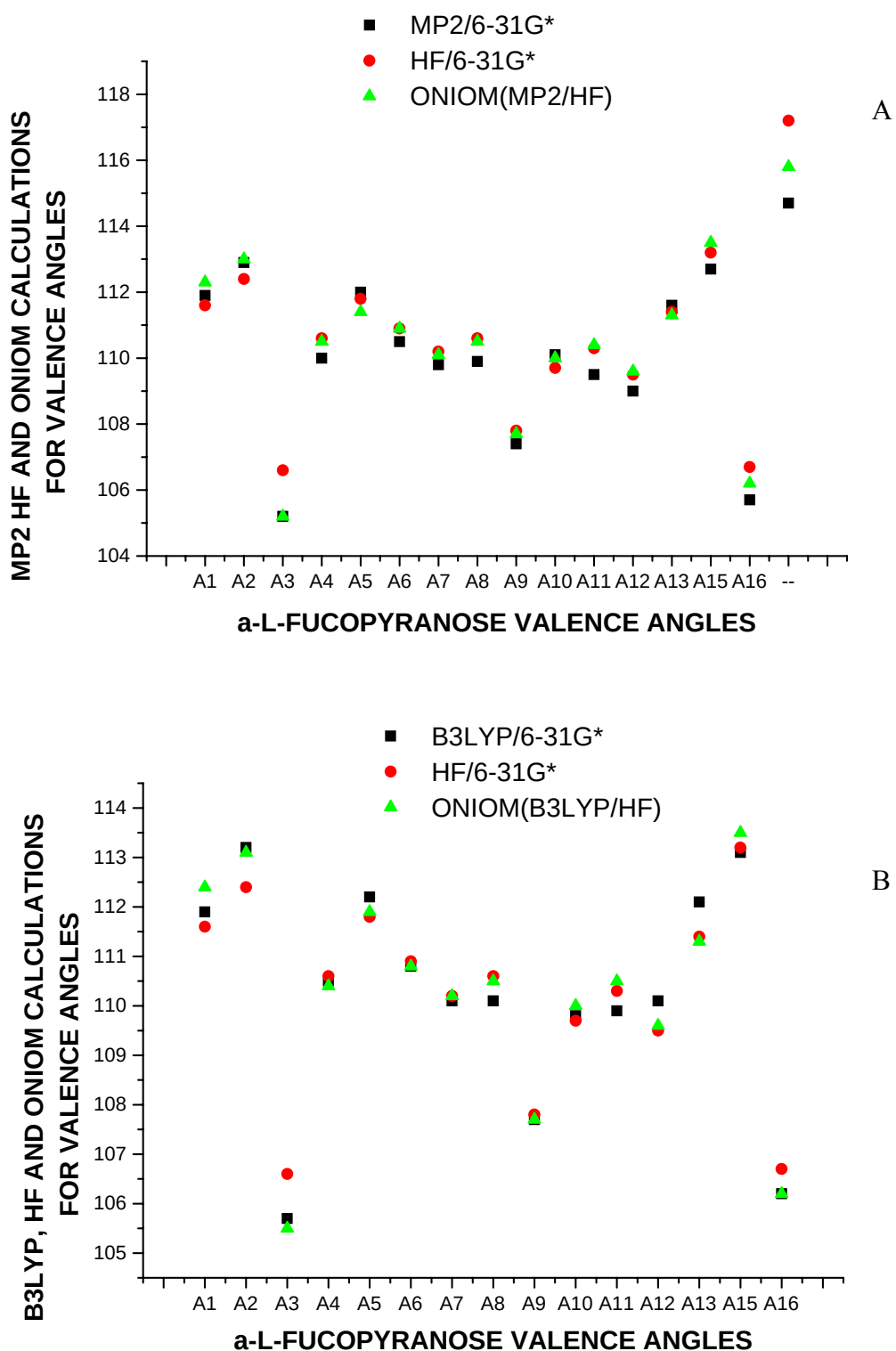


Figure 11: Comparaison entre les résultats des angles de valence calculés par ONIOM (MP2/HF) (A), ONIOM (B3LYP/HF) (B) et leurs niveaux théoriques correspondants pour le α -L-Fucopyranose. La numérotation de ces angles est portée sur le tableau 5.

Le tableau 10 porte les résultats des longueurs de liaisons du β -LF à savoir les. Les valeurs des angles de valence sont sur la figure 12.

Table 10: Les paramètres géométriques du β -L-fucopyranose calculés par les méthodes MP2, DFT, HF et ONIOM

β -L-fucopyranose	MP2 6-31G*	B3LYP 6-31G*	RHF1 6-311G*	RHF2 6-31G*	ONIOM (MP2/HF2)	ONIOM (B3LYP/HF2)	ONIOM (HF1/HF2)
Longueurs de liaison							
C1-C2 (R1)	1.519	1.531	1.520	1.521	1.520	1.531	1.519
C2-C3 (R2)	1.511	1.522	1.514	1.517	1.524	1.526	1.517
C3-C4 (R3)	1.522	1.533	1.523	1.525	1.525	1.525	1.525
C4-C5 (R4)	1.527	1.539	1.527	1.529	1.527	1.527	1.530
C5-C6 (R5)	1.514	1.521	1.514	1.517	1.515	1.515	1.517
C1-O1 (R6)	1.406	1.403	1.382	1.383	1.406	1.403	1.382
C1-O5 (R7)	1.413	1.410	1.385	1.387	1.408	1.406	1.387
C2-O2 (R8)	1.425	1.421	1.400	1.402	1.426	1.422	1.400
C3-O3 (R9)	1.428	1.425	1.400	1.402	1.400	1.400	1.401
C4-O4 (R10)	1.421	1.417	1.396	1.400	1.397	1.397	1.397
C5-O5 (R11)	1.439	1.437	1.412	1.413	1.443	1.440	1.404

COMMENTAIRES : HF1 et HF2 représentent respectivement l'utilisation de la méthode RHF selon la base 6-311G* et la base 6-31G*. Les méthodes de calcul, hormis RHF au niveau High, utilisent la base moyenne 6-31G*.

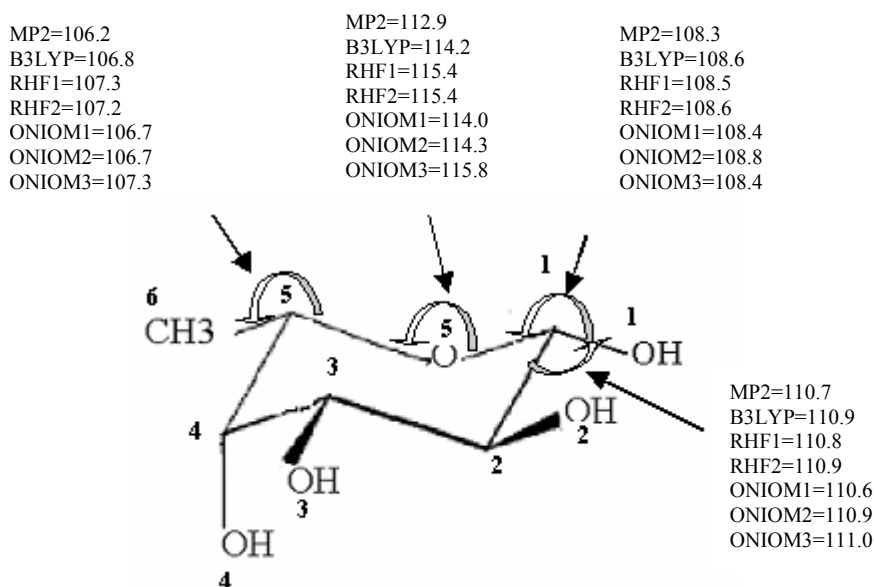


Figure 12 : Représentation graphique des angles de valence obtenus par les calculs, MP2, B3LYP, RHF2, ONIOM1 (MP2/HF2), ONIOM2 (B3LYP/HF2), selon la base 6-31G* et RHF, selon la base 6-311G*.

La longueur de liaison C2-C3 calculée aux niveaux MP2 (1.511 Å) et HF (1.517 Å), est relativement plus courte que la valeur moyenne des longueurs C-C (1.520 Å) dans les oses. La distance C4-C5 obtenue par MP2 (1.527 Å) et HF (1.529 Å) est plus longue. Nous précisons aussi que la B3LYP surestime les longueurs de liaisons C-C.

Comparée à RHF, la méthode ONIOM (MP2/HF) donne des valeurs de distances internucléaires C-C acceptables qui se rapprochent des résultats du calcul cible (voir figure 13). La distance C2-C3 a été corrigée par ONIOM (MP2/HF). Elle passe de 1.511 Å pour MP2 à 1.524 Å. Cette distance appartient à la frontière entre les niveaux théoriques (MP2 et HF) constitutifs de ONIOM (MP2/HF).

Les longueurs de liaison C4-C5 obtenues par ONIOM (MP2/HF) et HF/6-31G* sont proches, car les atomes C4 et C5 appartiennent à la partie de la molécule traitée en low.

Concernant les résultats ONIOM(B3LYP/HF), on remarque que les valeurs des longueurs de liaisons C1-C2 et C2-C3 se rapprochent des résultats B3LYP/6-31G* alors que celles des longueurs de liaisons C3-C4, C4-C5 et C5-C6 sont proches des résultats HF/6-31G*.

Contrairement à α -LF, les calculs MP2 et B3LYP appliqués au β -LF donnent des longueurs de liaison C1-O1 plus courtes que C1-O5, ce qui est en accord avec l'expérience.

Pour les angles de valence du β -LF, les résultats ONIOM comparés aux résultats de leurs niveaux théoriques correspondants ont le même comportement que pour le α -LF (voir figure 14).

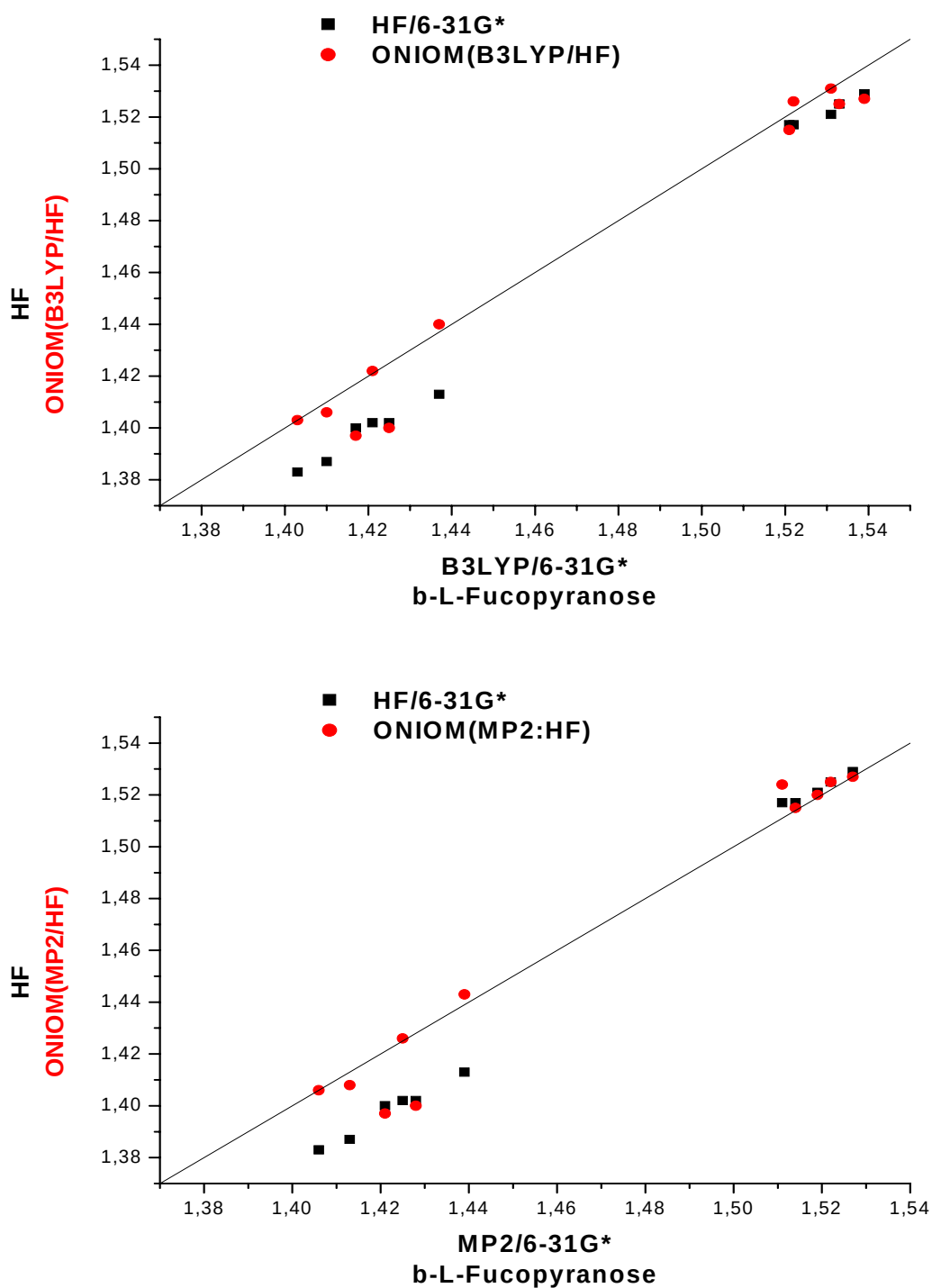


Figure 13: Comparaison des longueurs de liaison calculées par ONIOM(MP2/HF), ONIOM(B3LYP/HF) et leur niveau théorique correspondant pour le β -L-Fucopyranose.

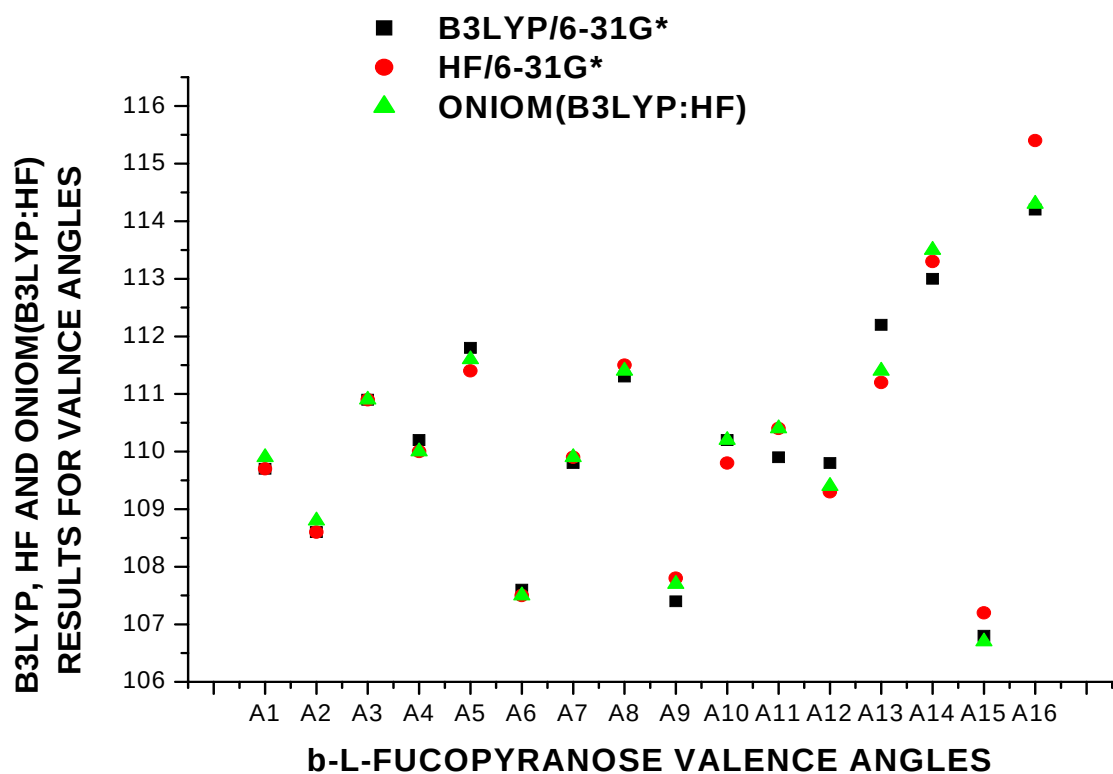
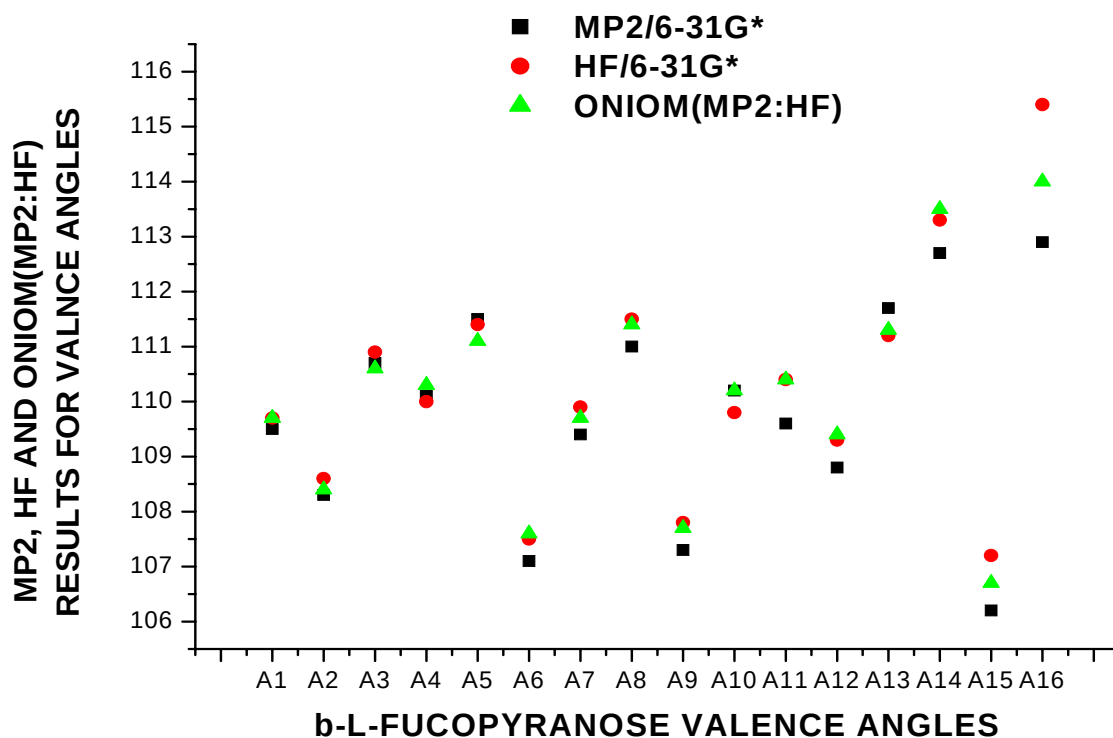


Figure 14: Comparaison des résultats des angles de valence calculés par ONIOM (MP2/HF), ONIOM (B3LYP/HF) et leur niveau théorique correspondant pour le α -L-Fucopyranose. La numérotation de ces angles est portée sur le tableau 5.

Les résultats ONIOM de la partie traitée par le niveau théorique élevé (MP2 ou B3LYP) se rapprochent des valeurs données par ces méthodes appliquées à la molécule entière. La région traitée par le niveau théorique faible (HF/6-31G*) a le même comportement que celui de la méthode RHF appliquée à toute la molécule.

Pour les deux molécules α -LF et β -LF, nous remarquons une amélioration des résultats géométriques obtenus par la méthode ONIOM par rapport au niveau de calcul HF. Ce qui s'explique par l'introduction d'une corrélation électronique partielle dans la partie de la molécule traitée en high, à savoir MP2 et DFT.

Nous pouvons donc conclure que les méthodes ONIOM peuvent rivaliser avec les méthodes de calcul de haut niveau, pour un temps de calcul réduit dans la détermination des paramètres géométriques des oses simples à l'état fondamental.

A. 3. Etude des liaisons hydrogène intra cyclique du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.

Vu l'importance des liaisons hydrogènes dans les sucres, nous avons choisi d'évaluer la description de ce genre d'interactions par la méthode ONIOM.

Les interactions de type liaison hydrogène $D-H \cdots \leq A$ sont produites par les forces attractives entre les liaisons polarisées $D-H$, où D est un atome électronégatif donneur de protons et un atome A porteur d'un doublet libre accepteur de protons.

La liaison hydrogène a un rôle très important dans une large variété de domaines tels que les biomolécules, les liquides, les cristaux, etc...

Par conséquent, de nombreuses études expérimentales et théoriques se sont intéressées à ce genre de liaisons. Une caractéristique importante de la liaison hydrogène est sa directivité où l'angle θ entre les liaisons $D-H$ est $H \cdots \leq A$

(voir figure 15).

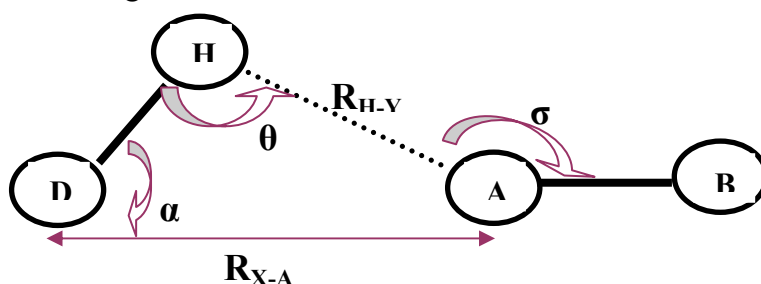


Figure 15: Paramètres décrivant la liaison hydrogène

Généralement, l'angle θ varie entre 140° et 180° [24]; une valeur plus petite fragilise la liaison hydrogène. En effet, pour des valeurs plus petites de l'angle θ la liaison hydrogène sera plus longue, à cause des interactions de Van der Waals (VDW). Toutefois, Van den Enden et al [23] ont classé ces interactions $O \cdots H$ en trois groupes majeurs: interactions de types π , sp^3 et σ . La valeur idéale de l'angle dièdre hors du plan entre le vecteur $Ox \cdots Hy$ et le plan $CxOxH$ est respectivement de 90° , 125° et 180° . Le type d'interaction sp^3 semble être énergétiquement favorable dans le cas des sucres. Pour définir les interactions $O \cdots H$, on utilise la distance $O \cdots H$ et un des angles suivants ($O \cdots H-O$ ou $R-O-C \cdots H$ angle hors du plan).

Dans cet exposé, nous n'avons pas utilisé l'angle O...H-O car il est insensible à l'arrangement spatial des doublets non liants de l'oxygène [24,25]. Dans les sucres, cet angle présente aussi une déviation considérable par rapport à 180°; d'autres contraintes géométriques seront considérées. Les interactions O...H dans le cas non symétrique, peuvent être caractérisées dans un système à trois coordonnées polaires centrées sur l'atome d'oxygène O, donnant ainsi la position exacte de l'atome d'hydrogène H : la distance O...H, l'angle de valence C-O...H et l'angle dièdre H-O-C...H (voir tableau 11 pour le α -LF et tableau 12 pour le β -LF).

Tableau 11: Paramètres géométriques caractéristiques de la liaison hydrogène pour le α -L-Fucopyranose obtenus par les méthodes MP2, B3LYP, HF, ONIOM (MP2/HF), ONIOM (B3LYP/HF).

α -LF	MP2	B3LYP	HF	MP2/HF	B3LYP/HF
H2...O1	2.223	+0.02	+0.03	-0.05	+0.03
H3...O2	2.345	+0.01	+0.08	+0.1	+0.27
H4...O3	2.166	+0.01	+0.09	+0.09	+0.1
C1-O1...H2	82.0	0.00	-0.2	+0.6	-1.6
C2-O2...H3	74.8	0.00	0.00	0.8	-6.8
C3-O3...H4	80.8	0.00	+0.3	+0.2	+0.2
H1-O1-C1...H2	143.6	+0.2	+2.4	0.0	-0.6
H2-O2-C2...H3	-112.9	-0.9	-0.1	-1.9	-3.3
H3-O3-C3...H4	131.8	3.4	6.2	6.6	6.9

COMMENTAIRES : Tous ces calculs sont effectués avec la base 6-31G*

Dans les colonnes sont portées les valeurs des paramètres géométriques caractéristiques des liaisons hydrogène obtenues par les calculs B3LYP, RHF, ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) sont relatives à celles obtenues par la méthode MP2.

Tableau 12: Paramètres géométriques caractéristiques de la liaison hydrogène pour le β -L-Fucopyranose obtenus par les méthodes MP2, B3LYP, HF, ONIOM (MP2/HF), ONIOM (B3LYP/HF).

β -LF	MP2	B3LYP	HF	MP2/HF	B3LYP/HF
H2...O1	2.443	+0.01	0.07	-0.01	+0.02
H3...O2	2.339	+0.02	+0.07	+0.08	+0.08
H4...O3	2.158	-0.01	+0.09	+0.09	+0.09
C1-O1...H2	76.4	-0.1	-0.7	-0.3	-7.6
C2-O2...H3	76.9	-0.2	0.0	-0.6	+5.7
C3-O3...H4	81.2	+0.3	+0.2	+0.3	-0.4
H1-O1-C1...H2	108.1	-1.2	+6.0	+1.8	-0.1
H2-O2-C2...H3	151.0	+0.8	-2.2	+1.9	+3.8
H3-O3-C3...H4	135.0	+2.9	+7.0	+5.0	+5.0

COMMENTAIRES : Tous ces calculs sont effectués avec la base 6-31G*.

Dans les colonnes sont portées les valeurs des paramètres géométriques caractéristiques des liaisons hydrogène obtenues par les calculs B3LYP, RHF, ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) sont, relatives à celles obtenues par la méthode MP2.

Le tableau 11 montre que, les valeurs relatives par rapport à MP2 des longueurs de liaison O...H sont bien reproduites par la méthode B3LYP.

Les calculs ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) donnent des valeurs des distances H3...O2 et H4...O3 plus grandes. Elles sont respectivement de 2.445 Å et 2.256 Å pour ONIOM (MP2/HF) et de 2.615 Å et 2.256 Å pour ONIOM (B3LYP/HF). Ainsi, les valeurs 2.615 Å et 2.445 obtenues pour la distance H3...O2 indiquent que celle-ci est trop longue pour constituer une liaison hydrogène. Signalant aussi que pour ces longueurs de liaison, la méthode ONIOM (MP2/HF) a le même comportement que celui de HF.

Pour les angles de type C-O...H, ces méthodes donnent des résultats proches des calculs MP2, à l'exception de ONIOM(B3LYP/HF) pour laquelle l'angle C2-O2...H3 est sous-estimé de 6.8°.

En ce qui concerne les angles dièdres, les résultats ONIOM pour l'angle H1-O1-C1...H2 sont proches de ceux de MP2, tandis que les deux autres angles H2-O2-C2...H3 et H3-O3-C3...H4 se rapprochent des valeurs obtenues par les calculs HF.

Pour le β -LF (tableau 12), les calculs ONIOM (B3LYP/HF) ont le même comportement que celui observé pour le α -LF. Les résultats ONIOM (MP2/HF) sont meilleurs que ceux de RHF.

Nous constatons aussi que pour le β -LF dont le OH anomérique est en position équatorial de même que, pour ses deux premiers hydroxyles voisins, l'angle dièdre H-O-C...H est plus petit que celui des deux seconds voisins de 42°. Pour le α -LF l'angle dièdre H2-O2-C2...H3 est plus petit que celui du β -LF de 38°.

A. 4. Distribution de charges atomiques de Mulliken du α -L-Fucopyranose et du β -L-Fucopyranose.

Pour juger du comportement des méthodes ONIOM pour la distribution de charges atomiques de Mulliken, une étude comparative entre les résultats obtenus au moyen de ces méthodes et des versions MP2, B3LYP et RHF à été faite.

Les tableaux 13 et 14 rassemblent les charges Q_R de Mulliken obtenues respectivement pour le α -LF et le β -LF.

Tableau 13: Distribution des charges atomiques de Mulliken obtenues par les différentes méthodes théoriques pour le α -L-fucopyranose.

Atomes	$Q_{R(a)}$	$Q_{R(b)}$	$Q_{R(c)}$	$Q_{R(d)}$	$Q_{R(e)}$	$Q_{R(f)}$	$Q_{R(g)}$
C1	0.422	0.303	0.285	0.427	0.422	0.342	0.385
O5	-0.662	-0.487	-0.482	-0.656	-0.756	-0.714	-0.799
O1	-0.779	-0.638	-0.716	-0.774	-0.774	-0.755	-0.774
H1	0.192	0.141	0.220	0.185	0.185	0.264	0.205
H1a	0.456	0.405	0.436	0.456	0.455	0.460	0.460
C2	0.125	0.087	0.030	0.127	0.127	0.283	0.335
O2	-0.783	-0.647	-0.700	-0.780	-0.780	-0.668	-0.619
H2	0.215	0.162	0.244	0.209	0.209	0.287	0.293
H2a	0.462	0.406	0.435	0.461	0.461	0.501	0.514

COMMENTAIRES : La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est celle utilisée dans la figure 1. Les charges atomiques de Mulliken sont calculées par les méthodes : (a) : MP2/6-31G*, (b) : B3LYP/6-31G*, (c): HF1/6-311G*, (d): HF2/6-31G*, (e): ONIOM (MP2/HF2), (f): ONIOM (B3LYP/HF2), (g): ONIOM (HF1/HF2).

Tableau 14: Distribution des charges atomiques de Mulliken obtenues par les différentes méthodes théoriques pour le β -L fucopyranose.

Atomes	$Q_{R(a)}$	$Q_{R(b)}$	$Q_{R(c)}$	$Q_{R(d)}$	$Q_{R(e)}$	$Q_{R(f)}$	$Q_{R(g)}$
C1	0.470	0.328	0.297	0.481	0.434	0.336	0.385
O5	-0.669	-0.495	-0.484	-0.664	-0.766	-0.613	-0.785
O1	-0.759	-0.620	-0.677	-0.759	-0.739	-0.679	-0.705
H1	0.172	0.129	0.200	0.163	0.174	0.188	0.167
H1a	0.450	0.399	0.422	0.452	0.448	0.432	0.446
C2	0.119	0.097	0.080	0.120	-0.006	0.295	0.398
O2	-0.787	-0.654	-0.719	-0.782	-0.747	-0.718	-0.694
H2	0.180	0.125	0.206	0.174	0.144	0.250	0.264
H2a	0.462	0.406	0.439	0.460	0.441	0.500	0.523

COMMENTAIRES : La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est celle utilisée dans la figure 1. Les charges atomiques de Mulliken sont calculées par les méthodes : (a): MP2/6-31G*, (b): B3LYP/6-31G*, (c): HF1/6-311G*, (d): HF2/6-31G*, (e): ONIOM (MP2/HF2), (f): ONIOM (B3LYP/HF2), (g): ONIOM (HF1/HF2).

A l'examen des résultats de ces tableaux, nous constatons que les charges Q_R données par la méthode RHF sont sensibles au changement de bases. En effet, le fait de remplacer la base 6-31G* par la base 6-311G* entraîne une légère diminution des Q_R . La répartition sur tous les atomes des charges données par toutes les méthodes est qualitativement équivalente.

Pour le α -LF, le carbone C1 et l'oxygène O5 portent respectivement des charges de +0.285 et -0.482 avec HF/6-311G* et +0.427 et -0.656 avec HF/6-31G*. Les Q_R obtenues par HF/6-31G* sont très proches de celles données par MP2, alors que les valeurs calculées par HF/6-311G* se rapprochent plus du calcul B3LYP/6-31G*. La charge portée par l'atome O5 (-0.487 pour B3LYP et -0.482 pour HF/6-311G*) est nettement plus petite que celle portée par l'atome O1 (-0.638 pour B3LYP et -0.716 pour HF/6-311G*). Les résultats obtenus par MP2 et HF/6-31G* pour ces mêmes atomes sont proches.

Nous constatons aussi que l'atome C2, selon les calculs B3LYP et HF/6-311G* porte des charges très faibles. MP2 et HF/6-31G* lui donnent une valeur moyenne de +0.126.

La méthode ONIOM (MP2/HF) présente la même description des charges atomiques de Mulliken que celles de MP2/6-31G* et de RHF/6-31G* (voir figure 16 A).

Pour le calcul ONIOM (B3LYP/HF), la charge portée par O5 passe de -0.487 (B3LYP) à -0.714. Selon la figure 16 (B), les résultats ONIOM (B3LYP/HF) divergent par rapport à ceux de B3LYP et HF/6-31G*. Le même comportement est à signaler pour le β -LF. (Voir tableau 14).

Au vu de ces résultats, le calcul RHF/6-311G* donne une même description de la distribution de charges atomiques de Mulliken que B3LYP/6-31G*.

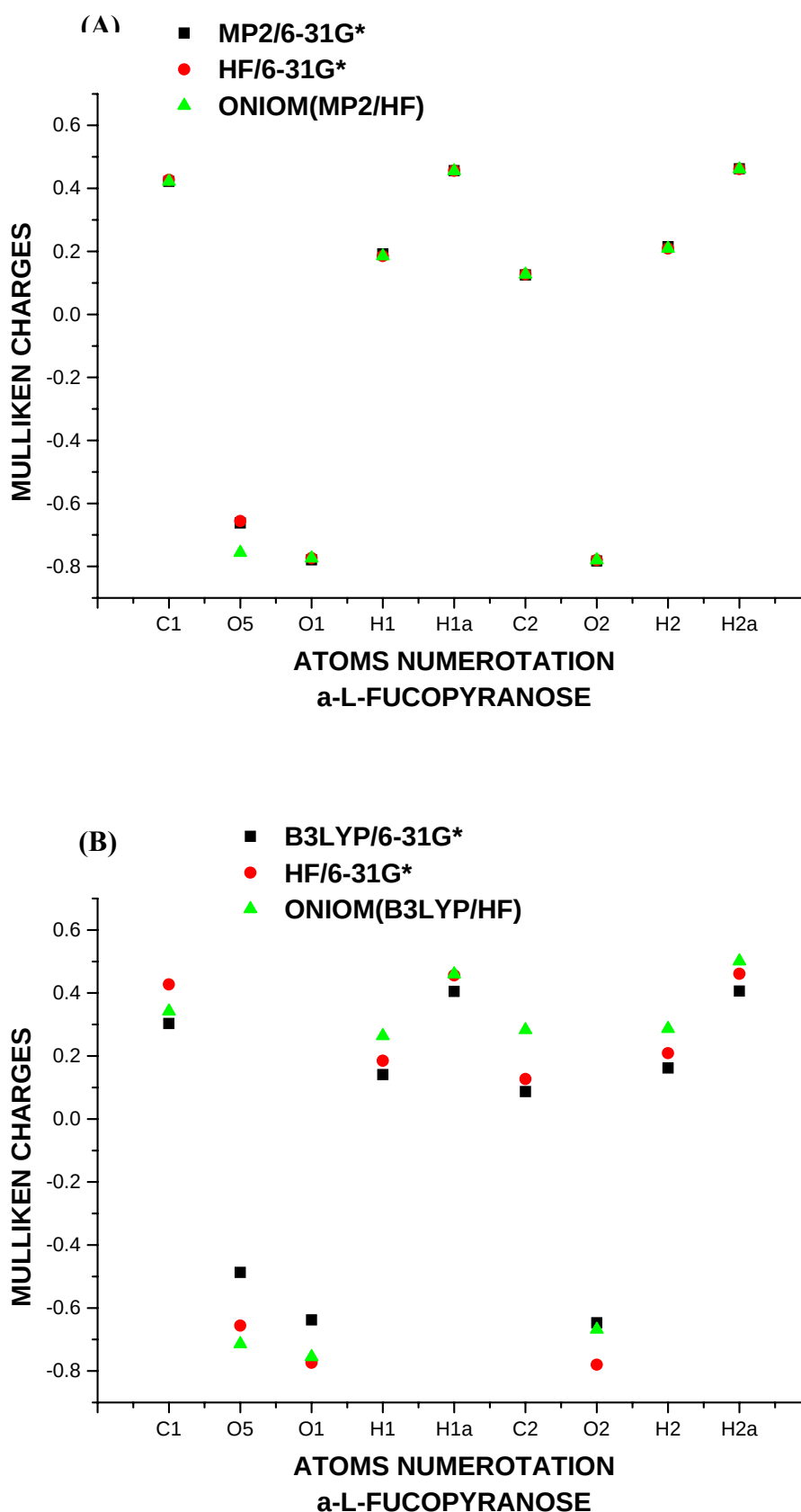


Figure 16 : Comparaison entre les distributions des charges atomique de Mulliken issues des calculs MP2, RHF et ONIOM (MP2/HF) (A) et issues des calculs B3LYP, RHF, et ONIOM (B3LYP/HF) (B).

B. Etude des spectres de vibrations IR, RAMAN et VCD à l'état gazeux du L-Fucopyranose sous ses deux formes α et β par les méthodes DFT, RHF et ONIOM.

B. 1. Spectroscopie Infra Rouge et RAMAN.

Cette étape consiste à comparer les fréquences de vibrations obtenues par les calculs B3LYP/6-31G*, RHF/6-31G* et ONIOM (B3LYP/HF) pour le α -Lf et le β -Lf (voir tableau 15).

Ce tableau indique que les fréquences appartenant à la partie en High (H) sont très proches de celles données par B3LYP/6-31G*. Les résultats ONIOM des fréquences de vibration de la partie en Low (L) sont similaires à ceux obtenus par HF/6-31G*. Ces spectres de vibration sont donc liés aux méthodes employées dans les différentes parties de la molécule. Les fréquences obtenues sont surestimées. Il faut utiliser différents facteurs de correction, pour se rapprocher des données expérimentales.

Tableau 15: Résultats des calculs des fréquences de vibration et des intensités IR.

α -L-fucopyranose	ATOMS	FREQUENCES (cm ⁻¹)			INTENSITE		
		B3LYP 6-31G*	HF 6-31G*	ONIOM B3LYP/ HF	B3LYP 6-31G*	HF 6-31G*	ONIOM B3LYP/ HF
α -L-fucopyranose	O ₁ -H _{1a} H	3748	4100	3758	33.84	80.43	34.50
	O ₂ -H _{2a} H	3699	4076	3736	45.37	77.41	69.54
	O ₃ -H _{3a} L	3704	4083	4083	28.33	88.72	82.23
	O ₄ -H _{4a} L	3694	3694	4087	52.64	78.39	83.58
	C ₁ -H ₁ H	3066	3271	3182	58.92	60.10	73.77
	C ₂ -H ₂ H	3119	3305	3115	16.43	26.47	32.38
	C ₃ -H ₃ L	3160	3322	3319	12.55	19.84	20.71
	C ₄ -H ₄ L	2979	3187	3189	48.28	38.31	23.40
	C ₅ -H ₅ L	3029	3206	3200	65.68	6.06	4.80
	β -L-fucopyranose						
β -L-fucopyranose	O ₁ -H _{1a} H	3703	4077	3703	26.67	71.94	24.63
	O ₂ -H _{2a} H	3722	4091	3720	33.10	86.70	36.36
	O ₃ -H _{3a} L	3725	4087	4087	46.67	81.57	92.34
	O ₄ -H _{4a} L	3693	4084	4084	51.12	91.23	87.80
	C ₁ -H ₁ H	3007	3203	3004	4.61	4.46	14.67
	C ₂ -H ₂ H	3025	3232	3022	139.82	140.0	58.98
	C ₃ -H ₃ L	3005	3186	3188	20.68	17.09	14.63
	C ₄ -H ₄ L	2986	3203	3208	46.10	56.30	102.02
	C ₅ -H ₅ L	2973	3166	3183	15.42	21.31	22.36

COMMENTAIRES : Tous ces calculs sont effectués avec la base 6-31G*.

La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est illustrée dans la figure 1.

H désigne l'appartenance au niveau théorique élevé (High) et L désigne l'appartenance au niveau théorique faible (Low) pour le α -LF et le β -LF.

Ce facteur de correction diffère d'une méthode à une autre. Ainsi pour la B3LYP/6-31G* et HF/6-31G*, il est respectivement de 0.9613 et 0.8929.

Le tableau 16 porte les fréquences de vibration calculées et corrigées pour le α -Lf et le β -Lf.

Tableau 16: Les fréquences de vibration (cm^{-1}).

ATOMES	α -L-fucopyranose			β -L-fucopyranose		
	B3LYP 6-31G*	HF 6-31G*	ONIOM B3LYP/ HF	B3LYP 6-31G*	HF 6-31G*	ONIOM B3LYP/ HF
O₁-H_{1a} H	3603	3661	3612	3562	3640	3560
O₂-H_{2a} H	3556	3639	3591	3578	3653	3576
O₃-H_{3a} L	3561	3646	3646	3580	3653	3649
O₄-H_{4a} L	3551	3647	3649	3550	3649	3647
C₁-H₁ H	2947	2921	3059	2890	2856	2888
C₂-H₂ H	2998	2951	2994	2908	2886	2905
C₃-H₃ L	2900	2966	2870	2888	2845	2846
C₄-H₄ L	2864	2846	2847	2870	2860	2864
C₅-H₅ L	2912	2863	2857	2858	2827	2842

COMMENTAIRES : Les calculs sont effectués avec la base 6-31G*.

La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est la même que celle de la figure 1.

H désigne l'appartenance au niveau théorique élevé (High) et L désigne l'appartenance au niveau théorique faible (Low).

Dans le tableau 16, les résultats obtenus, pour les fréquences de vibration des OH et des CH du α -L-fucopyranose et du β -L-fucopyranose au moyen de la méthode ONOM, sont comparés à ceux des méthodes B3LYP et RHF.

Les fréquences de vibration OH obtenues par RHF/6-31G* sont plus grandes que celles de B3LYP/6-31G* et l'inverse est remarqué pour les CH.

Les valeurs des fréquences ONIOM sont en accord, pour la partie en High, avec B3LYP et celles de la partie en Low avec RHF.

Si l'on confronte les fréquences de vibration obtenues pour le α -Lf à celles du β -Lf, nous constatons que, pour le α -Lf la fréquence de vibration O1-H1_a (OH porté par l'atome de carbone anomérique) est plus grande que les fréquences des autres OH.

Pour la même liaison O1H1_a dans le β -Lf, la valeur de la fréquence de vibration est la même que celle des autres OH.

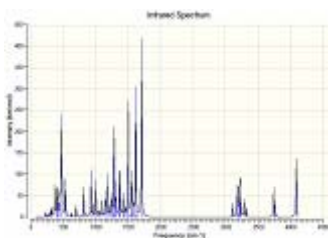
En effet, pour α -Lf, $\overline{\nu}_{\text{O1-H1a}} = 3603 \text{ cm}^{-1}$ et 3661 cm^{-1} , respectivement pour B3LYP et RHF, ce qui distingue O1H1_a des autres OH. Pour le β -Lf, $\overline{\nu}_{\text{O1-H1a}} = 3562 \text{ cm}^{-1}$ et 3640 cm^{-1} respectivement pour B3LYP et RHF, les fréquences sont similaires à celles des autres OH. Ces résultats permettent de différencier le spectre de vibration du α -L-fucopyranose de celui du β -L-fucopyranose.

La méthode ONIOM donne une description équivalente et donc un même spectre de vibration pour les deux configurations.

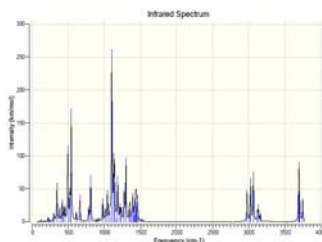
La figure 17 rassemble les spectres de vibrations IR et RAMAN obtenus par les calculs B3LYP, RHF et ONIOM (B3LYP/HF) pour les deux systèmes.

Spectres Infra Rouge du α -L-fucopyranose

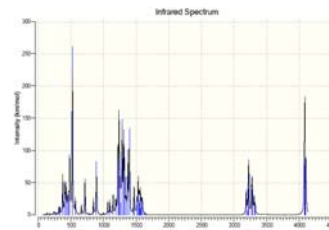
ONIOM(B3LYP/HF)



B3LYP/6-31G*

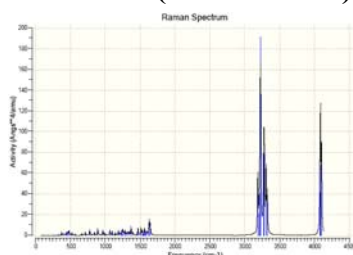


RHF/6-31G*

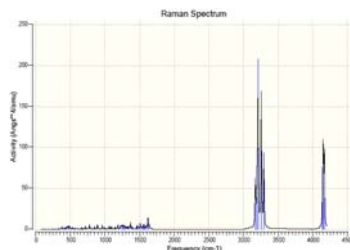


Spectres RAMAN du α -L-fucopyranose

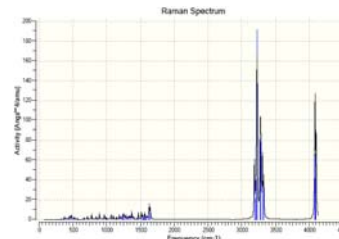
ONIOM(RHF1/RHF2)



RHF1/6-311G*

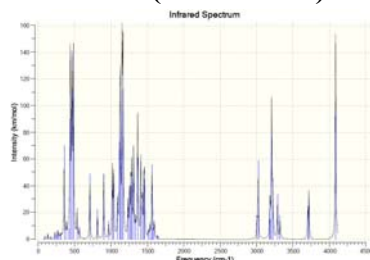


RHF2/6-31G*

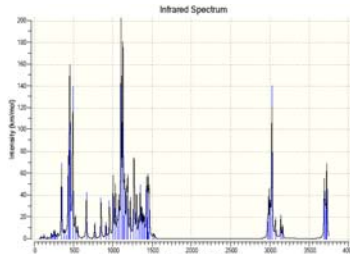


Spectres Infra Rouge du β -L-fucopyranose

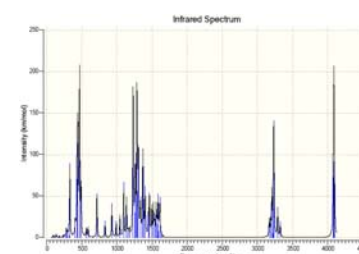
ONIOM(B3LYP/HF)



B3LYP/6-31G*

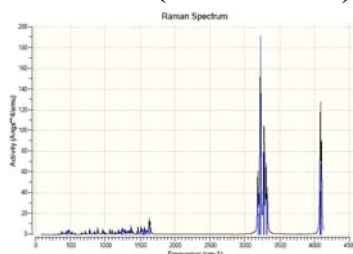


RHF/6-31G*

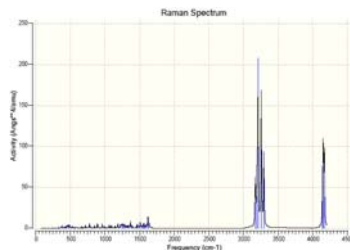


Spectres RAMAN du β -L-fucopyranose

ONIOM(RHF1/RHF2)



RHF1/6-311G*



RHF2/6-31G*

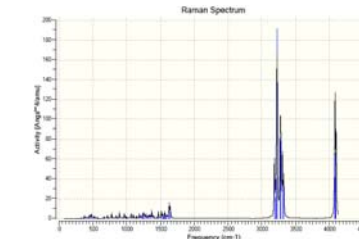


Figure 17: Spectres IR obtenus par les calculs B3LYP/6-31G*, RHF/6-31G* et ONIOM (B3LYP/RHF) et des spectres RAMAN obtenus par les calculs RHF1/6-311G*, RHF2/6-31G* et ONIOM (RHF1/RHF2)

La figure 17 montre que pour le α -LF et le β -LF, les spectres de vibration IR obtenus par les calculs ONIOM portent des pics qui sont décalés par rapport à B3LYP et RHF. Un pic intermédiaire, qui n'existe pas dans les spectres IR B3LYP et RHF, apparaît aux alentours de 3700 cm^{-1} pour le calcul ONIOM. Il correspondrait à la vibration de la liaison à laquelle appartient l'atome de lien H lié à O5.

Les spectres RAMAN donnés par toutes les méthodes sont équivalents pour les deux systèmes.

B. 2. Spectroscopie VCD (Dichroïsme Circulaire Vibratoire).

La spectroscopie d'absorption infrarouge est le principal outil disponible pour l'étude des vibrations moléculaires. Le dichroïsme circulaire vibratoire (VCD) [26-28] est une spectroscopie qui apporte des contributions importantes à la compréhension de la structure et du comportement des molécules chirales tels que le α et β L-fucose.

Son application aux sucres permet d'identifier le lien glycosidique en position α ou β . Ces informations stéréochimiques permettent de comprendre le comportement des carbohydrates et de connaître la position de glycosilation des accepteurs glycosyliques [29].

Les carbohydrates sont composés de plusieurs centres chiraux. La plupart des études concernant ces systèmes utilisent des méthodes achirales telles que la RMN ou la spectroscopie de masse. L'étude de la chiralité est limitée à quelques techniques telle que la rotation optique [30]. Tous les carbohydrates absorbent dans l'infrarouge. Ainsi, la spectroscopie VCD est capable d'extraire des informations stéréochimiques détaillées. Seules quelques études VCD sur les carbohydrates ont été rapportées jusqu'à présent [31,32].

Tohuru Taniguchi et al [33] ont montré, par la spectroscopie VCD, que les carbohydrates sont caractérisés par une bande α -glycoside; celle-ci est observée à 1145 cm^{-1} . Ce résultat démontre l'efficacité du VCD par rapport aux autres spectroscopies dans l'étude de la stéréochimie des monosaccharides. Les travaux de ces deux chercheurs ont porté sur une étude VCD détaillée dans la région de vibration C-H. Dans cette région, seules deux études des carbohydrates ont été publiées [31a, 31c].

Tohuru et al [33] ont montré que le méthyle glycosidique est caractérisé par un pic VCD dont le signe reflète la configuration absolue du carbone anomérique C1. (Voir figure 18).

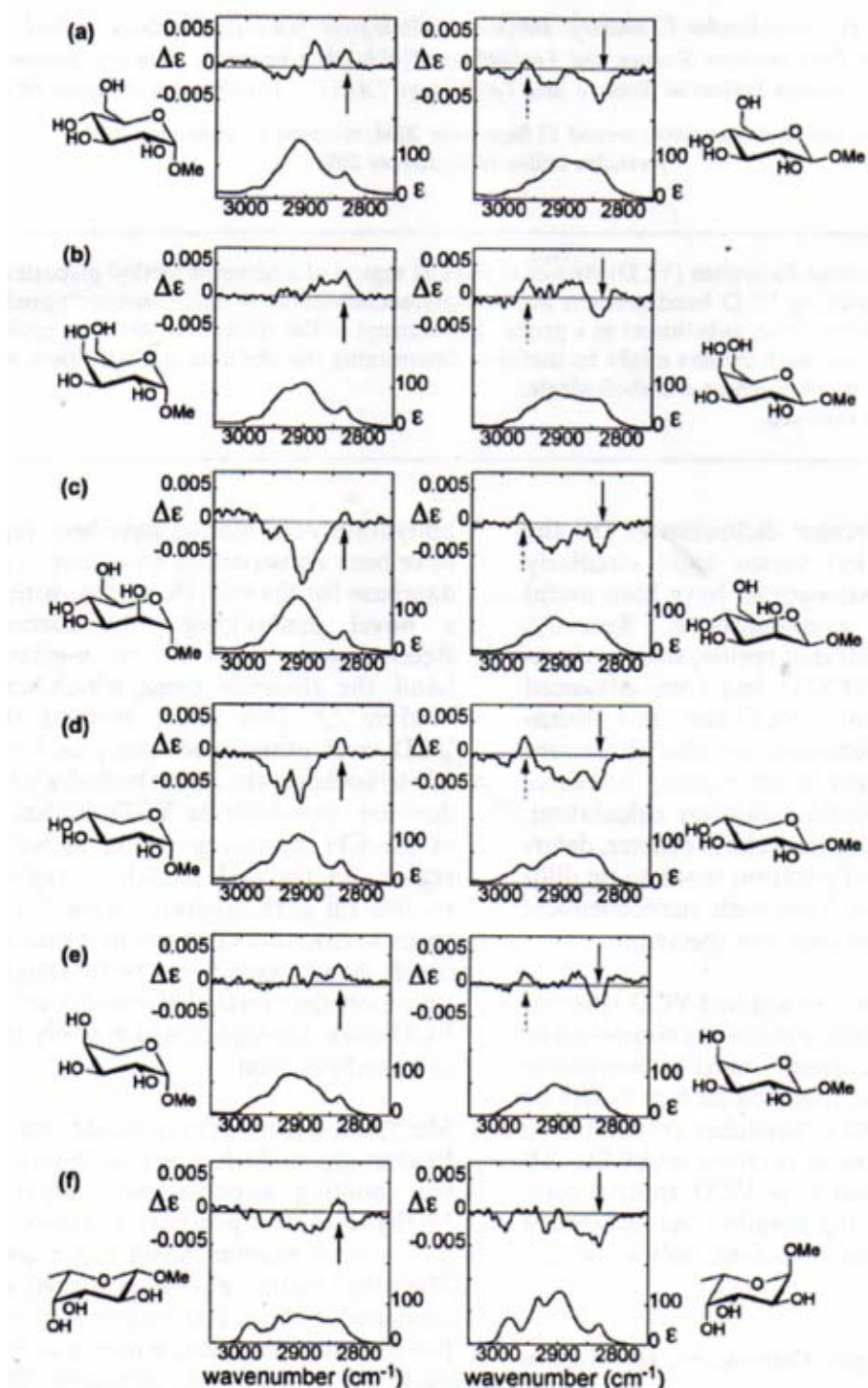


Figure 18 : Représentation graphique des spectres VCD et IR des : (a) methyl D-glucopyranoside, (b) methyl D-galactopyranoside, (c) methyl D-manopyranoside, (d) xylopyranoside, (e) methyl L-arabinopyranoside et (f) methyl L-fucopyranoside. Les anomères avec une configuration absolue R du carbone C1 (l'anomère α pour le sucre-D et l'anomère β pour le sucre-L) sont dans la colonne gauche. Ceux de configuration absolue S du carbone C1 (anomère β pour le sucre-D et l'anomère α pour le sucre-L) sont dans la colonne de droite. Cette figure est extraite du travail de Tohuru et al [33].

La figure 18 donne le spectre VCD des stéréo-isomères α et β du méthyle pyranosides des D-glucose, D-galactose, D-manose, D-xylose, L-arabinose et L-fucose dans la région de vibration C-H. L'inversion de la configuration absolue du carbone C1 entraîne un changement complet dans le spectre VCD. Tohuru et al [34] indiquent que la bande obtenue aux alentours de 2840 cm^{-1} donne un pic VCD de signe positif pour la configuration R du carbone anomérique C1 (l'anomère α des sucres D et l'anomère β des sucres L) et de signe négatif pour la configuration S. Par conséquent la configuration absolue de ces sucres peut être prédite tout simplement en considérant le signe de cette bande VCD.

Pour déterminer les spectres VCD théoriques des systèmes α -L-fucopyranose et β -L-fucopyranose et comparer les résultats aux spectres VCD expérimentaux, obtenus pour le α et β L-Fucopyranoside [34], nous avons réalisé une étude au moyen des versions ONIOM (B3LYP/6-31G* : RHF/6-31G*) et B3LYP/6-31G*.

Les spectres théoriques VCD α -LF et β -LF sont représentés par les figures 19 et 20. Les spectres VCD expérimentaux du α et β L-Fucopyranoside représentent les vibrations des liaisons C-H qui appartiennent à l'intervalle des fréquences $[2800\text{ cm}^{-1}, 3000\text{ cm}^{-1}]$.

Sur nos résultats, nous avons identifié la fréquence de vibrations C1-Ha1 (région anomérique) et nous avons comparé les signes des pics VCD obtenus théoriquement à ceux donnés par l'expérience [34]. (voir figure 19 pour le α -LF et figure 20 pour le β -LF)

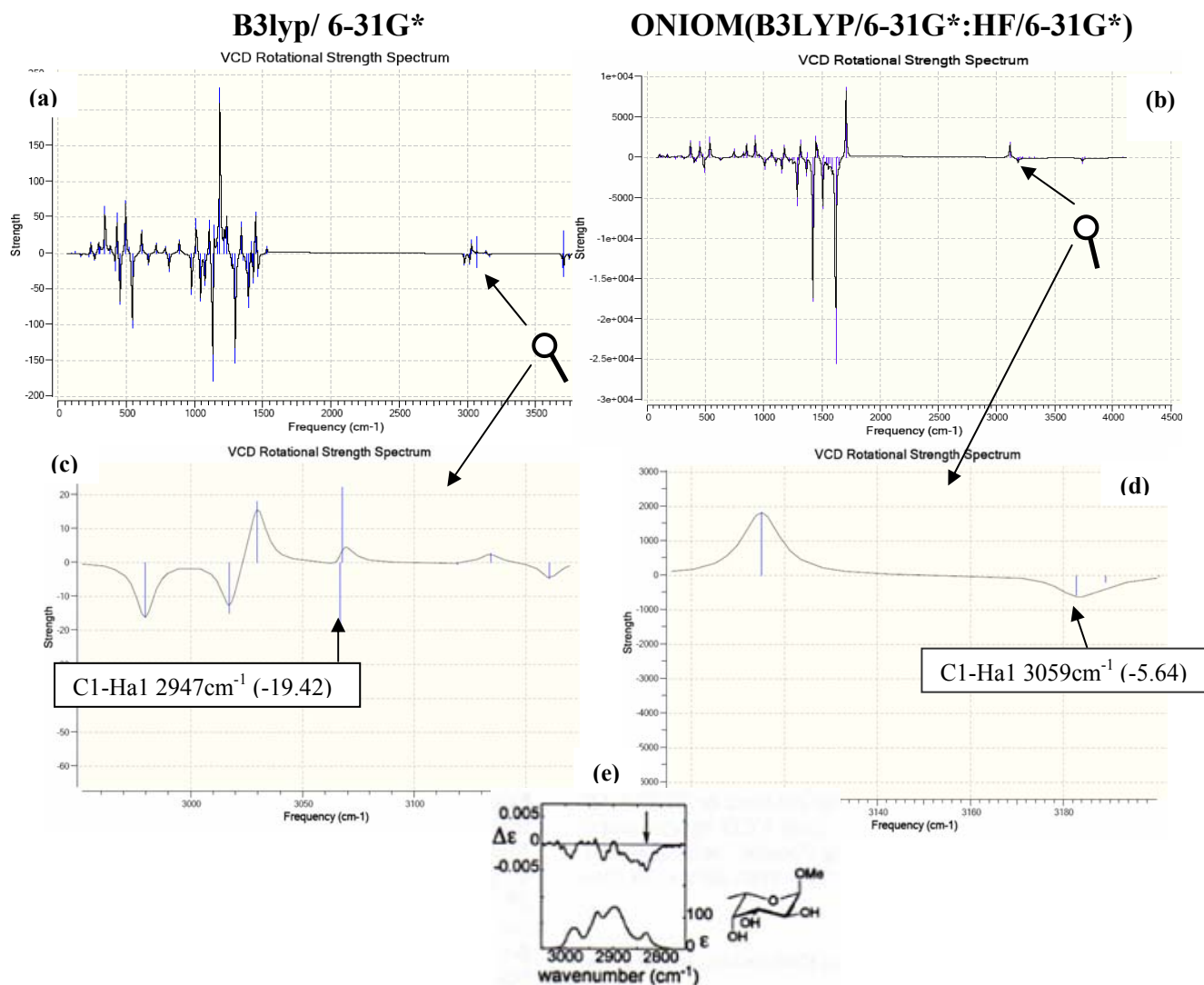
α -L-fucopyranose

Figure 19 : (a) et (b) représentent respectivement les spectres VCD du α -L-fucose obtenus par les calculs B3LYP/6-31G* et ONIOM (B3LYP/HF), (c) et (d) représentent un agrandissement de la région de vibration C-H entre 2800 cm⁻¹ et 3100 cm⁻¹ pour les spectres précédemment cités; (e) représente les spectres IR et VCD expérimentaux du α -L-fucopyranoside de la région de vibration C-H.

β -L-fucopyranose

B3lyp/ 6-31G*

ONIOM (B3LYP/6-31G*:HF/6-31G*)

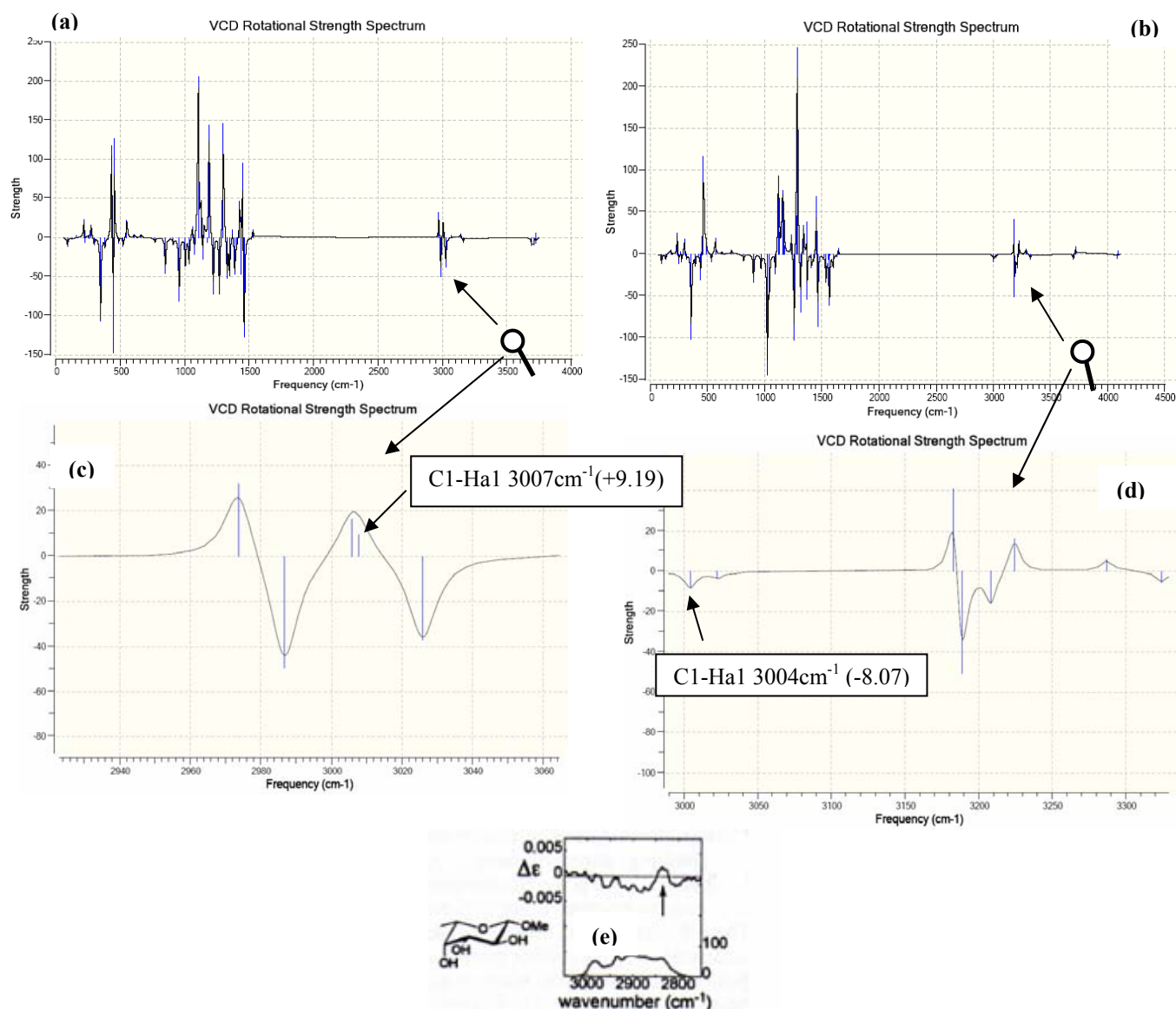


Figure 20 : (a) et (b) représentent respectivement les spectres VCD du β -L-fucose obtenus par les calculs B3LYP/6-31G* et ONIOM (B3LYP/HF), (c) et (d) représentent un agrandissement de la région de vibration C-H entre 2800 cm⁻¹ et 3100 cm⁻¹ pour les spectres précédemment cités; (e) représente les spectres IR et VCD expérimentaux du β -L-fucopyranoside de la région de vibration C-H.

La figure 19 montre que les fréquences de vibration C1-H1_a (région anomérique) obtenues par les calculs B3LYP et ONIOM pour le α -LF sont respectivement de 2947 cm⁻¹ et 3059 cm⁻¹. Ces valeurs sont nettement plus grandes que celles de l'expérience qui sont aux alentours de 2840 cm⁻¹. Les signes des intensités des pics VCD correspondant à ces fréquences de vibration sont négatifs (-19.42 pour B3LYP et -5.64 pour ONIOM). Ils sont en accord avec ceux donnés par l'expérience [34] (figure 19 (e)).

Les calculs B3LYP et ONIOM reproduisent bien les résultats VCD expérimentaux pour le α -LF.

La figure 20 indique que pour le β -LF, les fréquences de vibration C1-Ha1 obtenues par B3LYP et ONIOM et qui sont respectivement de 3007 cm⁻¹ et 3004 cm⁻¹, donnent des pics VCD de signes opposés, alors que le calcul B3LYP donne un pic positif (+9.19) en accord avec l'expérience (figure 20 (e)), le résultat ONIOM donne un pic de signe négatif (-8.07).

Cette différence est peut être due au découpage provoqué par la méthode ONIOM, puisqu'en remplaçant la longueur de liaison C2-C3 par C2-H, H étant le link atome le carbone C2, ne sera plus asymétrique, ce qui peut influencer les résultats du spectre VCD.

Une alternative plus intéressante serait de mettre des atomes de lien différents de l'atome d'hydrogène.

C. Contribution théorique à l'étude du α -L-fucopyranose en solution aqueuse par la méthode ONIOM et PCM.

Les carbohydrates ont un rôle très important dans les composés biologiques telles que les protéines et les membranes étant donné qu'ils sont considérés comme étant des stabilisateurs effectifs de ces composés à l'état aqueux, solide et déshydraté [35-41]. Les modes détaillés par lesquels les carbohydrates stabilisent et protègent les molécules biologiques demeurent mal compris. Un certain nombre d'interprétations ont été proposées pour expliquer leur efficacité comme stabilisateurs des protéines dans différentes conditions. On accepte généralement que l'exclusion préférentielle du soluté de la surface d'une protéine est responsable des effets stabilisants des oses en solution aqueuse [42]. Selon ce mécanisme, les molécules de sucres sont préférentiellement exclues de la surface de la protéine, augmentant ainsi le potentiel chimique de la protéine. Le degré d'exclusion préférentielle et le potentiel chimique augmentent lorsque la quantité de superficie de la protéine exposée au solvant croît.

Il est clair que l'eau joue un rôle déterminant dans la stabilité physique et chimique des protéines en phase liquide. Dans les deux états liquide et amorphe, l'eau sert de solvant dans lequel d'autres espèces biologiques ou biochimiques seront diffusées pour réagir avec les protéines. De plus, l'eau peut accroître la réactivité chimique d'une formulation biologique en participant dans les réactions telle que l'hydrolyse [43]. En raison de cette importance, une quantité considérable de travaux expérimentaux a été faite pour étudier la dynamique et la structure de l'eau dans des systèmes de carbohydrate-eau [44-47].

Notre contribution dans ce domaine est une étude théorique de la solvation du monosaccharide α -L-fucopyranose utilisant les méthodes PCM-MP2 [14] et ONIOM comparées aux calculs MP2, B3LYP et RHF en phase gazeuse. Le système à étudier est le α -L-fucopyranose-Eau.

Ce travail est aussi, une préparation à l'étude du L-Fucopyranose dans sa protéine PA-IIL afin d'expliquer la grande affinité de cette dernière pour le L-fucopyranose.

Du fait que les molécules d'eau sont explicitement prises en compte par la méthodes ONIOM, la première question qu'il faut se poser avant d'effectuer de tels calculs est : Comment placer les molécules d'eau autour du α -L-Fucopyranose ? . Pour retrouver la disposition de ces molécules d'eau, nous avons essayé d'utiliser la méthode de dynamique moléculaire DM. Pour cela, nous avons pris la conformation du α -LF obtenue par les calculs MP2/6-31G* et nous l'avons mise dans une boîte d'eau d'arête égale à 18 Å, ce qui a généré 256 molécules d'eau. (voir figure 21)

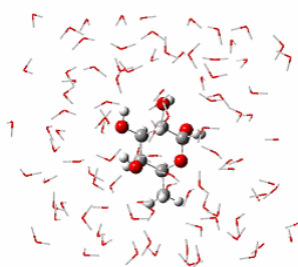


Figure 21: Représentation graphique de la boîte d'eau comportant le système α -L-Fucopyranose et 256 molécules d'eau.

Nous avons ensuite optimisé le système avec le champ de force MM2 afin d'éliminer les mauvais contacts; enfin, nous avons effectué une dynamique moléculaire (DM) à 10 ps et à une température de simulation de 500 K suivant un pas de 5 K. Nous avons optimisé la structure obtenue avec le même champ de force et nous avons refait le même travail. Cependant, en utilisant cette méthode, les liaisons Hydrogène entre le α -LF et les molécules d'eau ne se forment pas.

Pour ces raisons, nous avons abandonné cette méthode.

Nous avons opté pour une autre méthode pour placer les molécules d'eau autour du sucre. C'est la méthode de la super molécule [48]. Ceci en utilisant des calculs semi- empiriques PM3.

Elle consiste à placer une première molécule d'eau autour du sucre en favorisant la création d'une liaison hydrogène, à optimiser l'ensemble avec PM3, puis à mettre une seconde molécule d'eau et à l'ajuster suivant tous les emplacements possibles avec ses voisins : le sucre et la molécule d'eau, de telle sorte à toujours favoriser la création de liaisons hydrogènes, réoptimiser les

structures ainsi obtenues avec PM3, à prendre les conformations les plus stables, à injecter une troisième molécule d'eau et ainsi de suite jusqu'à entourer le sucre de sept molécules d'eau. C'est ce qui formera la première couche de solvation (voir figure 23).

On définira deux sortes de liaisons hydrogènes qui sont respectivement donneur et accepteur de proton (figure 22)

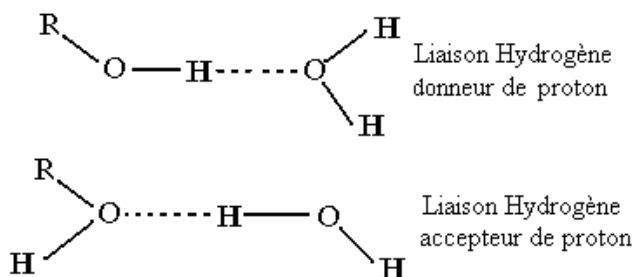


Figure 22: Représentation schématique des liaisons hydrogène donneur et accepteur carbohydrate-eau

Cette étude indique; suivant la figure 23, que le rajout de la première molécule d'eau, de telle sorte à obtenir une liaison hydrogène donneur avec l'hydroxyl anomérique, est moins stable de 0.5 kcal que de mettre la molécule d'eau entre les hydroxyles O1H1 et O2H2 de manière à former une liaison hydrogène donneur avec O2H2 et une autre accepteur avec O1H1. Ce qui se confirme avec le rajout de la seconde molécule d'eau. Effectivement, la formation du pont hydrogène O1H1-(H₂O)₁-O2H2-(H₂O)₂-O3H3 stabilise le système de 0.2 kcal par rapport à la structure où il y a rupture d'une liaison hydrogène (H₂O)₁-O1H1//O1H1-(H₂O)₂-O2H2. Cette dernière est à son tour plus stable de 1.3 kcal que la forme où il n'y a pas de pont hydrogène (H₂O)₁-O1H1// (H₂O)₂-O2H2 (voir figure 23). A partir de trois molécules d'eau, une forme tétraédrique apparaît entre les trois molécules d'eau et les deux premiers hydroxyles du sucre. Cette forme est la plus stable. Elle est en compétition avec la forme dont le pont de liaison hydrogène entre les molécules d'eau et les hydroxyles du sucre est maximum. Au fur et à mesure, on ajoute les molécules d'eau jusqu'à l'obtention d'une couche de sept molécules d'eau représentant la première couche de solvation. Celle-ci est suivant les deux formes (A) et (B) (figure 23) dont la forme

A est plus stable de 4.7 kcal. Le nombre de molécules d'eau de la première couche de solvation est suffisant puisque pour le glucose, le nombre d'hydratations est de 8.4 [49], aux conditions normales de température et de pression.

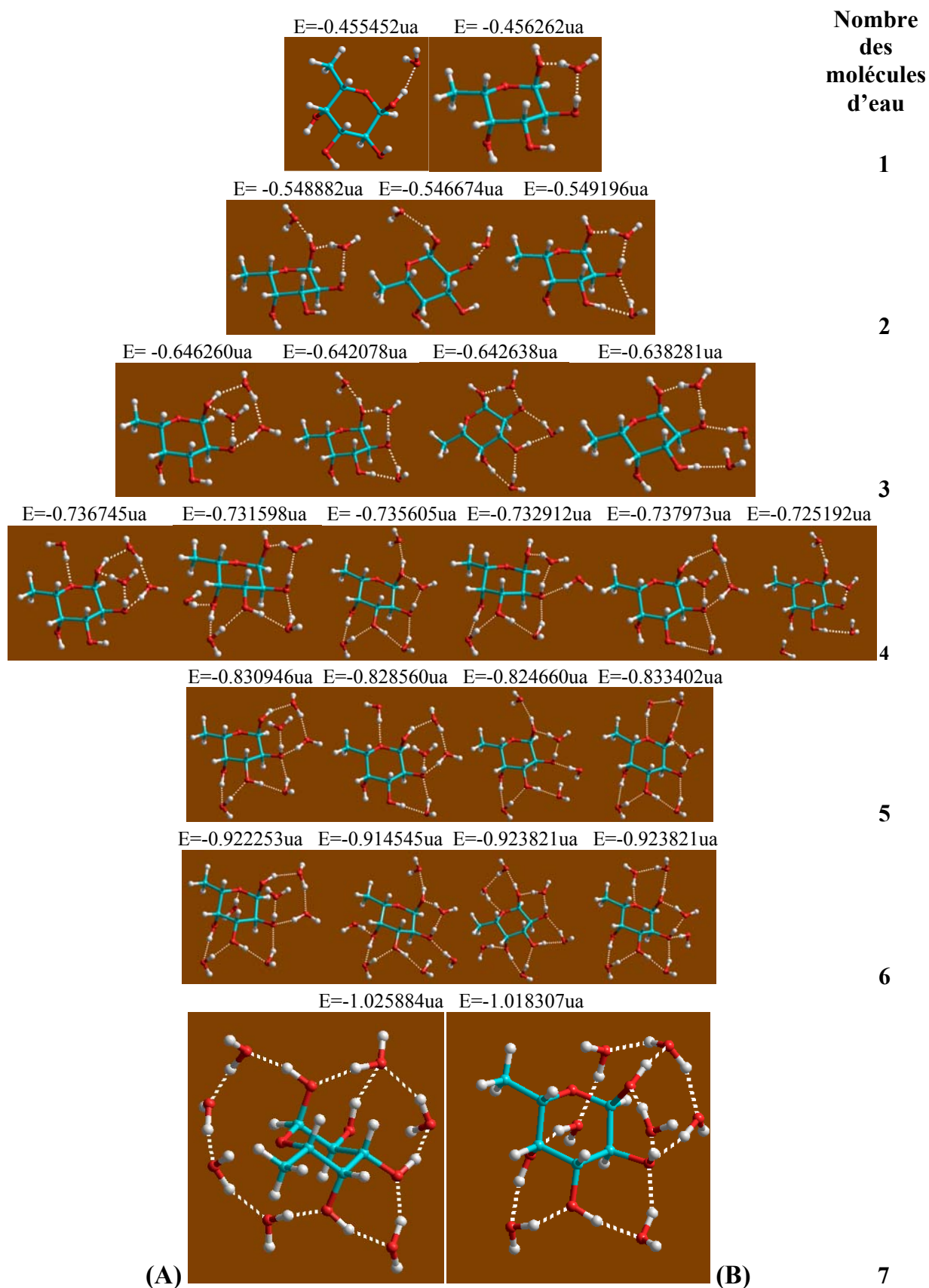


Figure 23: Représentation graphique des différents systèmes $\alpha\text{LF-nEAU}$ tel que $n=1,7$, en affectant à chaque conformation son énergie électronique obtenue par les calculs PM3.

Pour s'assurer que l'emplacement des sept molécules d'eau autour du sucre est conforme, nous avons calculé le potentiel électrostatique du α -LF en utilisant la méthode MP2/6-31G*. (voir figure 24)

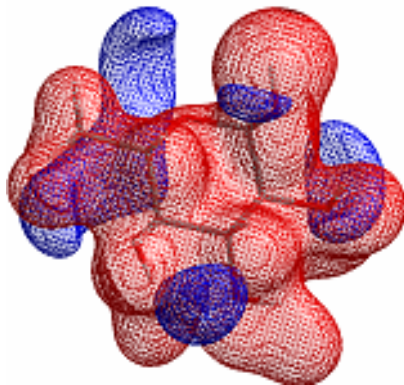


Figure 24 : Illustration graphique du potentiel électrostatique du α -L-fucopyranose obtenu par le calcul MP2/6-31G*. La couleur rouge représente la charge positive alors que la couleur bleue représente la charge négative.

Suivant le potentiel électrostatique, nous pouvons repérer l'emplacement des molécules d'eau et voir comment nous pouvons établir une liaison hydrogène donneur ou accepteur de proton. Le potentiel électrostatique est en faveur des résultats obtenus par la méthode de la super molécule, forme A et forme B. (figure23)

Une fois que nous avons construit la première couche d'eau représentée selon les formes A et B, nous avons réoptimisé ces deux structures par RHF/3-21G* alors que l'optimisation avec RHF/6-31++G** n'a été faite que pour la forme (A) car cela prend énormément de temps de calcul (6 jours et 9heures). Nous avons aussi effectué des calculs d'optimisation de géométrie en utilisant la méthode ONIOM, en prenant le monosaccharide au niveau high et les molécules d'eau au niveau low. Les différentes intégrations ONIOM sont (B3LYP/6-31G* :PM3), (B3LYP/6-31++G** :Dreiding), (B3LYP/6-31++G** :UFF). Pour ces deux dernières, nous avons fait les mêmes calculs en utilisant electrostatic embedding (ee). Ce procédé consiste à ajouter à l'hamiltonien de cœur QM une perturbation qui

décrit l'interaction entre les électrons QM et les charges classiques. (Voir chapitre 2.2)

Nous avons aussi effectué un calcul PCM-MP2/6-31G* et PCM-B3LYP/6-31G* sur le α -LF en prenant sa structure géométrique optimisée au niveau MP2/6-31G*.

Nous allons constater l'impact que peut avoir le rajout implicite (PCM) [14] et explicite (ONIOM) des molécules d'eau autour du α -LF sur l'aspect énergétique et sur les paramètres géométriques du sucre par rapport aux valeurs expérimentales et aux calculs à l'état gazeux.

L'énergie obtenue par le calcul B3LYP/6-311++G** appliqué au α -LF (système modèle) est de -612.0125 ua.

Dans le tableau 17, sont portées les différences des énergies obtenues pour l'état gazeux et en solution aqueuse ainsi que les différences d'énergie entre les formes A et B.

Tableau 17 :Présentation des différences d'énergie des valeurs obtenues par les différentes méthodes théoriques de l'état gazeux et celles de l'état aqueux ainsi que les différences d'énergie entre les formes A et B en kcal/mol.

α -LF	Méthodes de calculs	$\Delta E(\text{Solution-Gaz})$ (Kcal/mol)
PCM	PCM/MP2-MP2	23,2182
	PCM/B3LYP-B3LYP	111,2593
FORME A	(B3LYP/6-31++G** :PM3)-B3LYP	412,4688
	(B3LYP/6-31++G** : Dreiding)-B3LYP	8,1954
	(B3LYP/6-31++G** :UFF)-B3LYP	10,6114
FORME B	(B3LYP/6-31++G** :PM3)-B3LYP	385,4855
	(B3LYP/6-31++G** : Dreiding)-B3LYP	7,9946
	B3LYP/6-31++G** : UFF)-B3LYP	10,4294
Différence d'énergie entre la forme A et la forme B	Méthode de calculs	$\Delta E(A-B)$ (Kcal/mol)
	PM3	4,3926
	RHF/3-21G*	9,4128
	(B3LYP/6-31++G** :PM3)	26,9833
	(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)	0,2008
	(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)ee	0,1819
	(B3LYP/6-31++G** :UFF)	0,1819
	(B3LYP/6-31++G** :UFF)ee	0,11922

Ce tableau indique que les différences d'énergie électronique entre l'état gazeux et l'état solvater découlant des calculs ONIOM(B3LYP/PM3)-B3LYP et PCM/B3LYP-B3LYP pour les deux formes A et B s'éloignent du résultat prédit par PCM/MP2-MP2 qui donne une différence d'énergie de 23.21 kcal/mol.

Par rapport à cela, les calculs ONIOM (B3LYP/MM)-B3LYP aboutissent à des valeurs plus proches pour les deux formes.

Cette grande différence entre les résultats ONIOM (B3LYP/PM3) (412.46 kcal/mol) et ONIOM (B3LYP/MM) (10.42 kcal/mol) est due au fait que la valeur de l'énergie entre les calculs PM3 et MM n'est pas la même. Par exemple, pour le calcul ONIOM (B3LYP/PM3), l'énergie du système réel au niveau low est de -1.0112 ua et celle du système modèle au niveau low est de -0.3510 ua ; ce qui représente une différence d'énergie entre les deux systèmes de 414,288 kcal/mol.

Concernant le calcul ONIOM (B3LYP/UFF) $E_{\text{low}}^{\text{réel}} = 0.0430$ ua et $E_{\text{low}}^{\text{modèle}} = 0.0599$, ce qui donne $E_{\text{low}}^{\text{réel}} - E_{\text{low}}^{\text{modèle}} = 10,6050$ kcal/mol. La différence d'énergie entre les calculs ONIOM (état aqueux) et les calculs à l'état gazeux est imposée par la différence d'énergie entre les systèmes réel et modèle au niveau théorique faible (Low) choisi dans le calcul ONIOM.

La différence d'énergie entre les formes A et B obtenue par les calculs ONIOM (B3LYP/MM) est de l'ordre de 0.2 kcal/mol, alors qu'elle est de 26.9 kcal/mol pour le calcul ONIOM (B3LYP/PM3). Cette différence serait due au fait que le calcul ONIOM (B3LYP/MM) détruit les liaisons hydrogènes entre le sucre et les molécules d'eau, et entraîne la perte de contributions énergétiques dans l'énergie globale de la molécule.

Tous les calculs d'énergie montrent que la forme A est plus stable que la forme B.

Dans les tableaux 18 et 19, sont portés respectivement les résultats des longueurs de liaison et angles de valence obtenus à l'état gaz et en solution (PCM et ONIOM). Nous signalons que les résultats du calcul PCM-B3LYP ne sont pas indiqués sur les tableaux 18 et 19 car ils n'ont apporté aucun changement structural à la géométrie optimisée au niveau MP2.

Ces deux tableaux indiquent que le calcul PCM-MP2 est en très bon accord avec les données expérimentales. La longueur de liaison C1-O1 est prévue expérimentalement inférieure à la longueur C1-O5. Cette caractéristique des sucres n'est pas reproduite par les calculs MP2, B3LYP et RHF à l'état gazeux alors que le calcul PCM-MP2 reproduit bien ce comportement. Les valeurs obtenues sont respectivement de 1.412Å et 1.419Å.

En appliquant la méthode de la super molécule au α -LF qui donne deux formes géométriques différentes A et B, nous arrivons à reproduire par les calculs RHF/6-31++G** et RHF/3-21G* le comportement évoqué plus haut. Avec cette méthode, nous pouvons corriger certaines insuffisances des calculs théoriques à l'état gazeux.

Les différents calculs ONIOM ne reproduisent pas ce comportement.

L'application de la méthode semi-empirique PM3 sur les formes A et B, donne des valeurs C-C longues et C-O courtes par rapport à l'expérience. Avec le calcul ONIOM (B3LYP/PM3), nous arrivons à corriger cette déviation. Nous passons d'une valeur moyenne C-C de 1.548Å (PM3) pour les formes A et B une valeur de 1.532Å.

Nous constatons aussi que le rajout des orbitales diffus influe sur les longueurs de liaison de type C-C. Effectivement, elles ont tendance à s'allonger.

Tableau 18 : Résultats des longueurs de liaison obtenues par différents calculs à l'état gazeux et en solution (PCM et ONIOM).

Tableau 18		α -L-Fucopyranose	Longueurs de liaisons										
		Méthode de calculs	C1-C2 (R1)	C2-C3 (R2)	C3-C4 (R3)	C4-C5 (R4)	C5-C6 (R5)	C1-O1 (R6)	C1-O5 (R7)	C2-O2 (R8)	C3-O3 (R9)	C4-O4 (R10)	C5-O5 (R11)
		RX	1.523	1.520	1.519	1.526	1.510	1.381	1.411	1.433	1.444	1.430	1.480
Phase gazeuse		MP2/6-31G*	1.519	1.519	1.520	1.524	1.514	1.425	1.405	1.428	1.429	1.422	1.445
		B3LYP/6-31G*	1.529	1.530	1.531	1.534	1.521	1.424	1.401	1.424	1.425	1.418	1.444
		RHF/6-31G*	1.522	1.522	1.524	1.526	1.517	1.399	1.381	1.402	1.403	1.398	1.418
Solution aqueuse		PCM-MP2/6-31G*	1.524	1.520	1.523	1.522	1.514	1.412	1.419	1.427	1.428	1.427	1.445
	Forme A	PM3	1.559	1.552	1.554	1.552	1.523	1.401	1.408	1.400	1.409	1.412	1.434
		RHF/6-31++G**	1.528	1.528	1.528	1.526	1.516	1.394	1.395	1.397	1.401	1.405	1.419
		RHF/3-21G*	1.523	1.528	1.529	1.525	1.521	1.421	1.431	1.441	1.437	1.439	1.451
		(B3LYP/6-31++G** :PM3)	1.536	1.535	1.534	1.535	1.520	1.424	1.409	1.425	1.425	1.426	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)	1.532	1.530	1.531	1.534	1.520	1.427	1.402	1.426	1.427	1.421	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)ee	1.533	1.530	1.531	1.534	1.520	1.428	1.402	1.426	1.427	1.421	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)	1.532	1.529	1.532	1.534	1.520	1.427	1.403	1.426	1.427	1.421	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)ee	1.532	1.529	1.531	1.534	1.520	1.427	1.402	1.426	1.427	1.421	1.447
	Forme B	PM3	1.568	1.550	1.552	1.548	1.522	1.397	1.400	1.413	1.412	1.414	1.425
		RHF/3-21G*	1.535	1.525	1.530	1.522	1.520	1.416	1.422	1.460	1.441	1.439	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :PM3)	1.536	1.532	1.536	1.536	1.520	1.425	1.404	1.435	1.422	1.419	1.445
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)	1.533	1.530	1.531	1.534	1.520	1.427	1.402	1.426	1.427	1.421	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)ee	1.533	1.529	1.532	1.534	1.520	1.427	1.403	1.426	1.427	1.421	1.447
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)	1.532	1.530	1.532	1.534	1.520	1.427	1.401	1.426	1.427	1.421	1.446
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)ee	1.533	1.530	1.532	1.534	1.520	1.427	1.401	1.426	1.427	1.421	1.446

COMMENTAIRE : ee indique les calculs dont on a utilisé la version electrostatic embedding
 La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est illustrée dans la figure 1.

Tableau 19 : Résultats des angles de valences obtenues par différents calculs théoriques à l'état gazeux et en solution aqueuse (PCM et ONIOM).

Tableau19		α -L-Fucopyranose	Angles de valences															
		Méthode de calculs	O5- C1-C2 (A1)	O5- C1-O1 (A2)	C2- C1-O1 (A3)	C1- C2-C3 (A4)	C1- C2-O2 (A5)	O2- C2-C3 (A6)	C2- C3-C4 (A7)	C2- C3-O3 (A8)	O3- C3-C4 (A9)	C3- C4-C5 (A10)	C3- C4-O4 (A11)	O4- C4-C5 (A12)	C4- C5-O5 (A13)	C4- C5-C6 (A14)	C6- C5-O5 (A15)	C1- O5-C5 (A16)
		RX	109.7	112.3	108.4	109.8	109.4	110.7	109.8	111.0	109.4	108.7	108.5	111.6	110.1	112.6	106.3	114.2
Phase gazeuse		MP2/6-31G*	111.9	112.9	105.2	110.0	112.0	110.5	109.8	109.9	107.4	110.1	109.5	109.0	111.6	112.7	105.7	114.7
		B3LYP/6-31G*	111.9	113.2	105.7	110.5	112.2	110.8	110.1	110.1	107.7	109.8	109.9	110.1	112.1	113.1	106.2	116.1
		RHF/6-31G*	111.6	112.4	106.6	110.6	111.8	110.9	110.2	110.6	107.8	109.7	110.3	109.5	111.4	113.2	106.7	117.2
Solution aqueuse		PCM-MP2/6-31G*	110.9	112.6	106.6	110.0	111.8	111.8	109.7	111.4	106.9	109.9	110.4	108.2	110.7	113.1	106.2	113.4
	Forme A	PM3	114.5	104.9	110.9	108.8	112.2	113.9	108.3	112.2	109.3	107.1	114.0	109.1	112.8	112.6	105.8	117.3
		RHF/6-31++G**	110.9	111.4	109.1	110.2	111.1	113.2	109.5	111.7	109.9	108.6	112.0	108.9	109.8	113.9	107.5	116.7
		RHF/3-21G*	110.2	110.6	109.2	109.1	109.5	113.7	108.6	111.9	109.5	109.3	111.0	107.7	108.2	112.8	106.6	116.0
		(B3LYP/6-31++G** :PM3)	112.0	112.4	107.2	110.3	110.8	112.1	110.0	111.6	108.9	108.9	112.1	109.2	111.1	113.8	106.2	117.2
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)	111.9	113.0	106.0	110.5	112.0	112.0	110.6	110.8	107.6	109.7	110.9	110.1	112.0	113.3	106.6	116.5
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)ee	112.0	113.0	105.9	110.5	111.9	111.0	110.5	110.8	107.7	109.6	110.9	110.1	112.0	113.4	106.6	116.5
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)	111.8	113.1	106.1	110.5	112.1	111.0	110.6	110.8	107.7	109.9	110.9	110.0	112.1	113.3	106.5	116.3
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)ee	112.0	113.0	106.1	110.5	112.0	111.0	110.6	110.9	107.7	109.7	110.9	110.0	112.0	113.3	106.6	116.5
	Forme B	PM3	119.5	101.7	113.1	113.3	111.7	111.2	109.5	112.8	107.9	106.5	112.6	109.0	111.2	112.3	106.4	117.9
		RHF/3-21G*	112.0	110.5	112.1	113.6	108.1	112.7	107.7	111.6	107.5	109.6	110.2	106.1	106.3	112.7	106.3	116.3
		(B3LYP/6-31++G** :PM3)	111.3	112.4	107.7	110.3	110.9	111.9	109.5	111.9	108.5	109.6	110.9	109.1	111.1	113.2	106.4	115.1
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)	112.1	112.9	106.1	110.6	112.0	111.0	110.5	110.8	107.6	109.7	110.8	110.0	112.0	113.4	106.4	116.6
		(B3LYP/6-31++G** :Dreiding)ee	112.1	113.0	106.1	110.7	112.0	110.9	110.5	110.7	107.6	109.7	110.8	110.0	111.9	113.4	106.5	116.6
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)	112.0	113.0	106.2	110.7	112.1	111.0	110.6	110.7	107.6	109.8	110.8	110.0	111.9	113.5	106.4	116.6
		(B3LYP/6-31++G** :UFF)ee	112.2	112.9	106.2	110.8	111.9	110.9	110.8	110.7	107.6	109.8	110.9	109.9	111.8	113.4	106.5	116.5

COMMENTAIRE : ee indique les calculs dont on a utilisé la version electrostatic embedding
La numérotation des atomes utilisée dans ce tableau est illustrée dans la figure 1.

Les calculs ONIOM (B3LYP/MM), utilisant les champs de force Dreiding et UFF, donnent des longueurs de liaison qui corroborent ceux de la B3LYP à l'état gazeux. Ces résultats s'expliquent par le fait que ces champs de force détruisent les liaisons hydrogènes obtenues par la méthode de la super molécule, donc il n'y a pas une influence conséquente sur les longueurs de liaison. Les molécules d'eau ont tendance à s'orienter dans le sens de la répulsion.

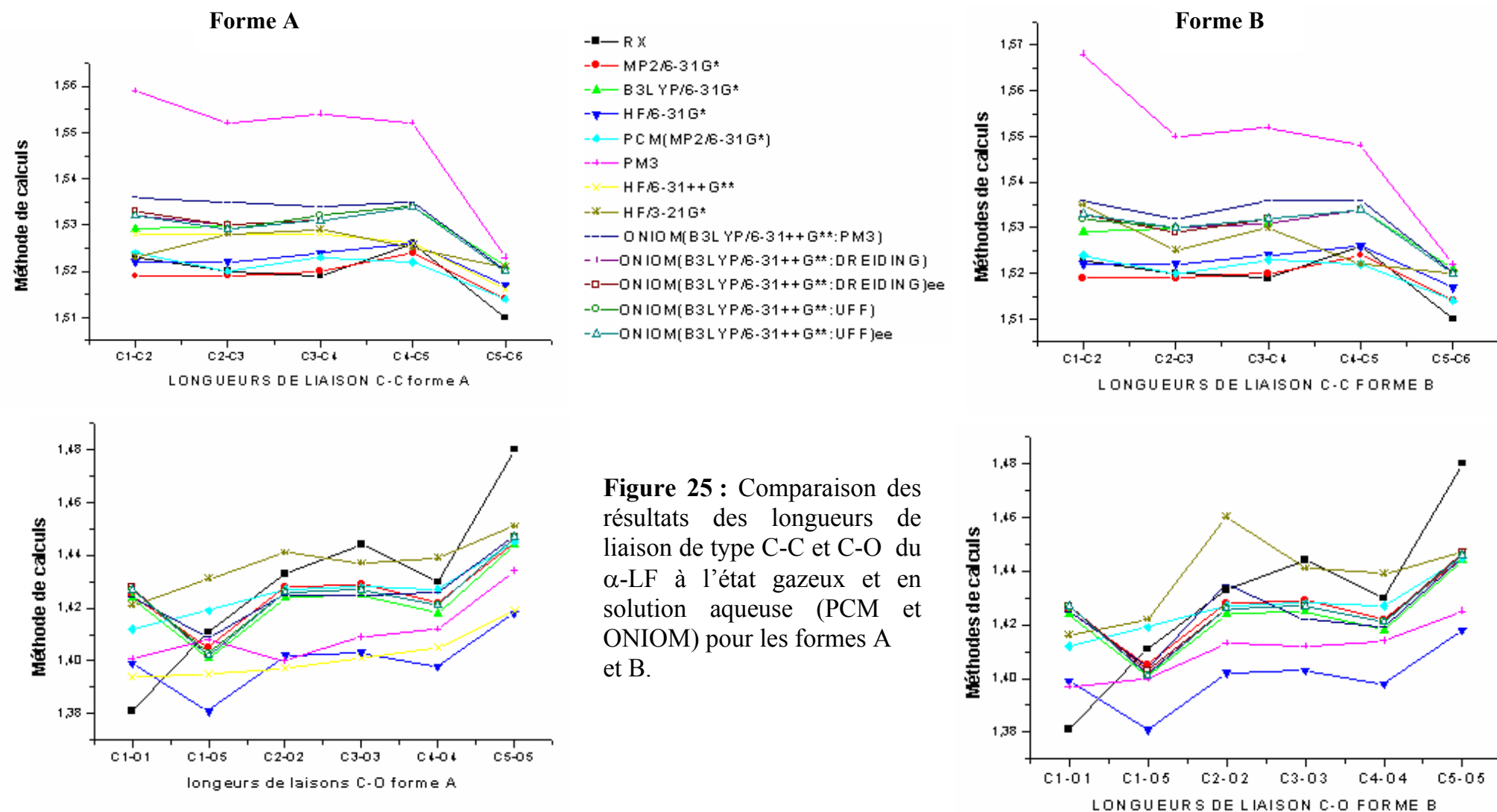
L'utilisation de Electrostatic embedding dans les calculs ONIOM ne diffèrent pas des résultats ONIOM précédents; ils sont exactement les mêmes.

Nous constatons aussi que les longueurs de liaison obtenues par les différents calculs pour la forme A sont plus proches de l'expérience que celles de la forme B. Pour mettre en évidence ces constatations, nous avons utilisé des représentations graphiques.

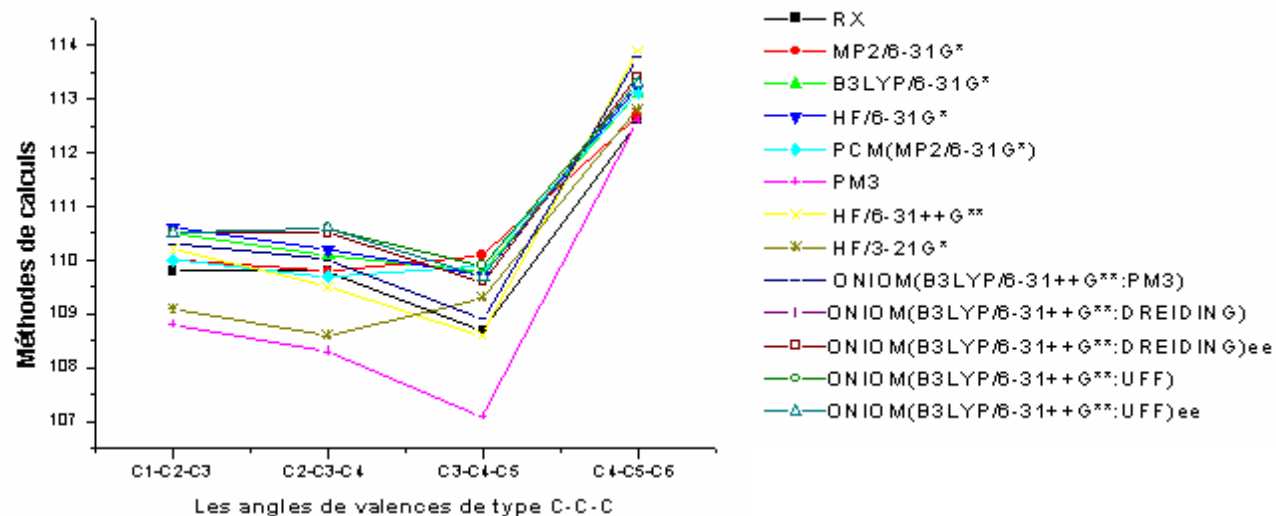
La figure 25 illustre une comparaison des résultats des longueurs de liaison de type C-C et C-O du α -LF à l'état gazeux et en solution aqueuse (PCM et ONIOM) pour les formes A et B.

La figure 26 interprète une comparaison des résultats des angles de valences de type C-C-C et C-C-O du α -LF à l'état gazeux et en solution aqueuse (PCM et ONIOM) pour les formes A et B.

La figure 27 montre une comparaison des résultats des angles de valence concernés par l'atome O5 du α -LF à l'état gazeux et en solution aqueuse (PCM et ONIOM) pour les formes A et B.



Forme A



Forme B

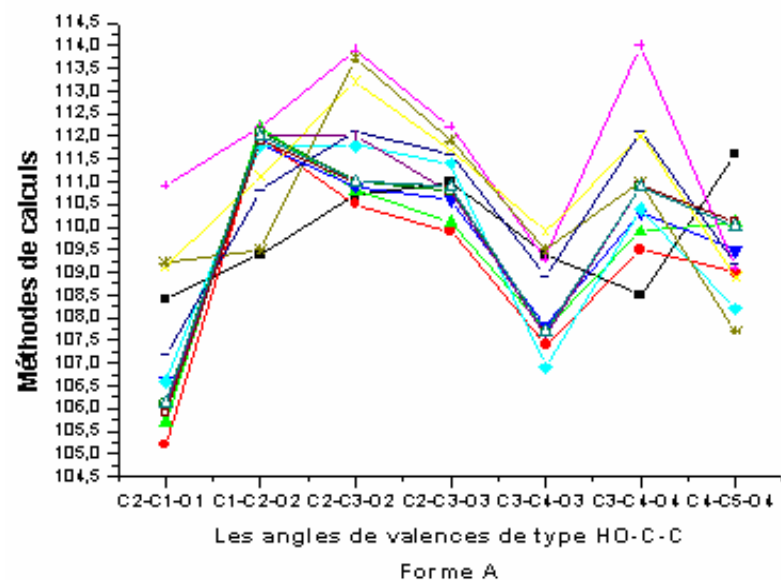
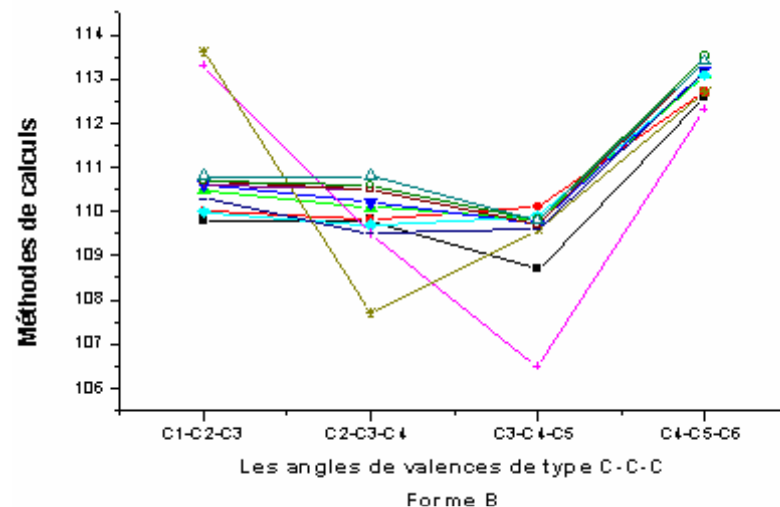
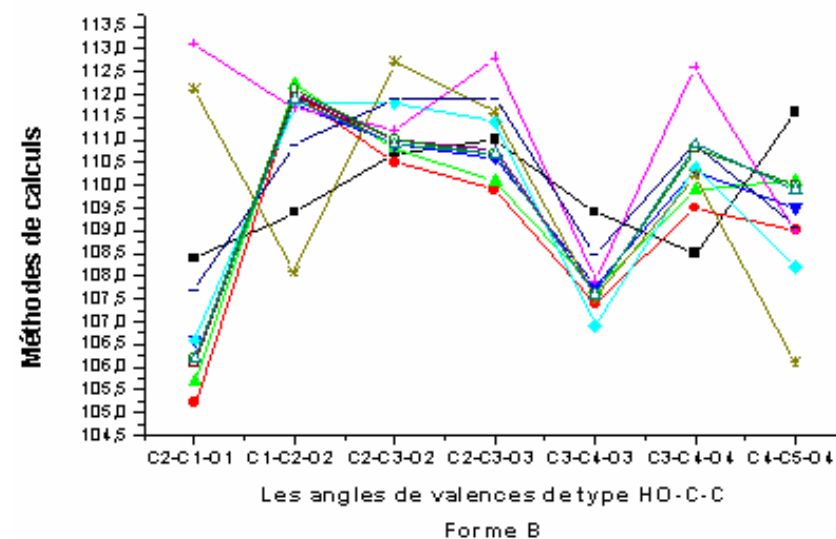
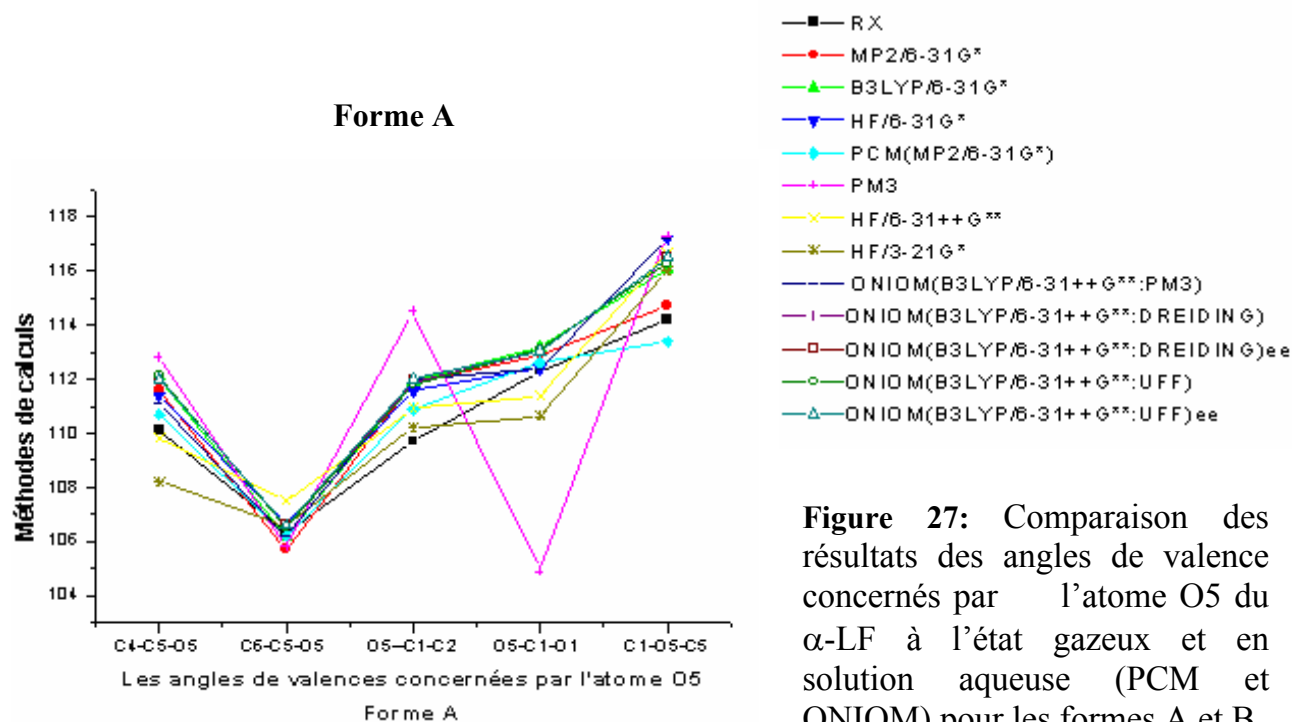


Figure 26: Comparaison des résultats des angles de valences de type C-C-C et C-C-O du α -LF à l'état gazeux et en solution aqueuse (PCM et ONIOM) pour les formes A et B.





La figure 25 indique que pour la forme A, les résultats des longueurs de liaison C-C obtenues par les calculs ONIOM (B3LYP/MM) sont mieux reproduits que ceux d'ONIOM (B3LYP/PM3). Ils sont confondus avec les valeurs obtenues par la B3LYP/6-31G* à l'état gazeux. Les longueurs C-C sont bien évaluées par la RHF/3-21G* par rapport à la RHF/6-31++G**.

Par rapport à la forme B, les résultats ONIOM ne changent pas, alors que nous signalons une déviation quant à l'application de la RHF/3-21G*. Effectivement, la longueur C1-C2 qui était proche de la valeur expérimentale dans la forme A, ne l'est plus pour la forme B, alors que l'inverse se produit pour la longueur de liaison C2-C3.

Par rapport à l'expérience, les longueurs de liaison de type C-O, dans la forme A, sont sous-estimées par RHF/6-31++G** et sont en bon accord avec les résultats des méthodes RHF/3-21G* et PM3.

Les calculs ONIOM donnent de bons résultats, toutefois ceux de ONIOM (B3LYP/PM3) sont meilleurs que ceux ONIOM (B3LYP/MM). Nous constatons aussi que les résultats ONIOM sont proches de l'expérience et donc sont mieux reproduits que les résultats des calculs RHF/6-31G* de l'état gazeux.

L'application de la RHF/3-21G* à la forme A mène à des résultats du même comportement que celui de PCM, tandis que pour la forme B, une déviation est à signaler pour la longueur C2-O2. Cette longueur de liaison passe de 1.441 Å à 1.460 Å.

La figure 26 montre que toutes les méthodes utilisées évaluent bien les angles de valence de type C-C-C; seuls les calculs RHF/6-31G* et PM3 divergent des valeurs expérimentales. Les calculs ONIOM estiment très bien ces angles de valence; ils sont même compétitifs en qualité avec les résultats PCM, MP2 et B3LYP. Le meilleur résultat ONIOM est celui ONIOM (B3LYP/PM3).

L'angle C1-C2-C3 est estimé à 109° pour la forme A alors qu'il est de 113° dans la forme B par RHF/3-21G* et PM3. Cette déviation d'une forme à une autre n'est pas reproduite par les autres méthodes de calculs.

Pour les angles de valence de type HO-C-C, les résultats ONIOM sont très proches de la MP2 et de la B3LYP à l'état gazeux. Ils donnent même des valeurs meilleures que la PCM. (Voir les angles C2-C3-O2, C2-C3-O3, C4-C3-O3).

La figure 27 indique que les angles de valence concernés par l'atome O5 obtenus par les différents calculs appliqués à la forme B sont plus proches de l'expérience que ceux de la forme A.

Contrairement à la méthode PCM qui rend compte implicitement des molécules d'eau, ce qui nous empêche de pouvoir étudier les liaisons hydrogène qui se créent entre le solvant (H₂O) et le soluté (α -LF), la méthode ONIOM nous permet de faire ce genre d'étude puisqu'elle prend explicitement en compte les molécules d'eau. Nous allons donc, étudier la formation des liaisons hydrogène entre le α -LF et la première couche des molécules d'eau telles que représentées dans les formes des clusters A et B. (voir figure 23).

La liaison hydrogène existe entre deux molécules si la distance O-O est inférieure à 3.45Å et que l'angle OH...O est supérieur à 120°. Comme il a déjà été dit, il existe deux sortes de liaisons hydrogènes entre le monosaccharide et les molécules d'eau: liaison hydrogène par effet accepteur de proton et liaison hydrogène par effet donneur de proton. (voir figure 22).

Dans le tableau 20, nous présentons les valeurs moyennes des liaisons hydrogènes (α LF-eau et eau-eau) et des angles impliqués par ces liaisons.

Tableau 20 : Valeurs moyennes des liaisons hydrogène de types α LF-eaux eau-eau et des angles leur correspondant

α -LF		RO...HOH	H2O...HOR	H2O...HOH	RO...H-OH	H2O...H-OR	H2O...H-OH
Forme A	HF/6-31++G**	2.006	1..947	1.893	159.8	165.6	166.4
	HF/3-21G*	1.715	1.591	1.552	156.3	161.1	168.4
	PM3	1.809	1.788	1.778	156.7	163.0	164.1
	ONIOM(B3LYP/PM3)	1.816	1.778	1.775	158.9	163.7	165.7
Forme B	HF/3-21G*	1.794	1.610	1.815	158.6	161.7	156.0
	PM3	1.820	1.780	1.800	154.6	158.6	154.6
	ONIOM(B3LYP/PM3)	1.822	1.781	1.803	151.8	156.0	156.6

Sur ce tableau, nous remarquons que les liaisons hydrogènes prédites par les méthodes HF/3-21G*, PM3 et ONIOM (B3LYP/6-31G*/PM3) sont plus fortes dans la forme A que dans la forme B. Puisque les calculs d'énergie indiquent que la forme A est plus stable que la forme B, et étant donné que les liaisons hydrogènes sont plus fortes dans la forme A, nous pouvons donc déduire que plus la liaison hydrogène entre le sucre et les molécules d'eau est forte et plus le système est stable.

La méthode HF/3-21G* donne des liaisons hydrogènes très fortes par rapport aux autres méthodes. (voir tableau 20).

La méthode ONIOM donne des valeurs de liaison hydrogène similaires à celles de PM3.

Dans le calcul ONIOM, le système réel α LF-eaux n'a été étudié que par le niveau low (PM3), alors que c'est le système réel qui prend en compte les liaisons hydrogène.

2. Conclusion générale :

A l'issue de ce chapitre, nous pouvons résumer tous les résultats obtenus comme suit :

La conformation chaise la plus stable retenue pour le α -L-fucopyranose et le β -L-fucopyranose est la forme 1C_4 ; résultat donné par MP2, B3LYP, et RHF, en accord avec l'expérience.

La prise en charge partielle des énergies de corrélation par la partie en High des calculs ONIOM permet d'apporter une amélioration aux résultats RHF, dont les valeurs se rapprochent de celles données par MP2 et B3LYP.

Les calculs ONIOM(B3LYP/6-31G* :HF) avec différentes bases au niveau RHF (STO-3G*, 3-21G*, 6-31G* et 6-311G*), indiquent que la partie traitée en High est sensible au changement de bases utilisées dans la partie en low.

La base retenue pour les deux parties en High et en Low est 6-31G*.

Les paramètres géométriques obtenus par la méthode ONIOM sont en accord avec les données expérimentales. La précision des méthodes MP2 et B3LYP est préservée dans les calculs ONIOM. De ce fait, la méthode ONIOM rivalise avec les méthodes ab initio et DFT et ce, pour des temps de calcul appréciablement réduits, il est de moitié par rapport à celui du MP2.

Les résultats des paramètres géométriques de la partie ONIOM traitée en High convergent vers les résultats de la molécule entière traitée par la méthode MP2 ou B3LYP; de même pour la partie traitée en low, les résultats ONIOM convergent vers ceux de la RHF appliquée à toute la molécule.

L'étude des liaisons hydrogènes intra moléculaires dans ces deux sucres par ONIOM (MP2/HF) et (B3LYP/HF) montre que ces méthodes aboutissent à des résultats proches de MP2.

La comparaison des fréquences et des spectres de vibration indique que pour la méthode ONIOM, il faudra repérer les fréquences de vibration par rapport aux parties High ou Low et les multiplier par le facteur correctif correspondant aux méthodes constitutives de ces parties. Les fréquences de vibrations ONIOM de la partie traitée en High se rapprochent des résultats des fréquences des calculs des méthodes MP2 ou B3LYP appliquées à toute la molécule. Les spectres de vibration RAMAN sont bien décrits par la méthode ONIOM par rapport à RHF. Concernant les spectres de vibrations Infrarouge, des pics intermédiaires apparaissent pour ONIOM. C'est une conséquence due au découpage et à l'introduction des link atoms.

Pour la spectroscopie VCD, une attention particulière doit être apportée au découpage de la molécule choisie pour le calcul ONIOM, car il se peut qu'avec le rajout des atomes de lien, les atomes de carbones perdent leur asymétrie. Les résultats des spectres VCD obtenus par les méthodes, B3LYP et ONIOM sont concluants pour le α -Lf comparés aux données expérimentales. Par contre, pour le β -Lf, contrairement à B3LYP, la méthode ONIOM ne reproduit pas les résultats expérimentaux.

Pour la partie solvation, les deux clusters A et B obtenus par la méthode de la super molécule sont plus stables que les mono saccharides à l'état gazeux.

Les résultats montrent que la méthode ONIOM permet de retrouver les sites préférentiels des molécules d'eau et d'évaluer le rôle des liaisons hydrogène dans la stabilité de ce genre de systèmes. En effet, le pont hydrogène formé entre le monosaccharide et les molécules d'eau est plus fort que celui formé de façon intramoléculaire. Ce qui nous laisse penser que le pont de liaisons hydrogènes ne s'établit pas entre les hydroxyles du sucre mais entre hydroxyle-eau-hydroxyle-eau et ainsi de suite. Les résultats ONIOM (B3LYP/6-31++G** :PM3), HF/3-21G* et PM3 indiquent que plus la liaison hydrogène entre le sucre et les molécules d'eau est forte et plus le système est stable.

Les différences d'énergie électronique entre l'état gazeux et l'état solvaté obtenues par les calculs ONIOM(B3LYP/PM3)-B3LYP et PCM/B3LYP-B3LYP pour les deux formes A et B divergent du résultat prédit par PCM/MP2-MP2 qui donne une différence d'énergie de 23.21 kcal/mol. Tandis que, les calculs ONIOM (B3LYP/MM)-B3LYP donnent des valeurs plus proches pour les deux formes. La différence d'énergie entre les calculs ONIOM (état aqueux) et les calculs à l'état gaz est imposé par la différence d'énergie entre les systèmes réel et modèle au niveau théorique faible (Low) choisi dans le calcul ONIOM.

Les calculs ONIOM (B3LYP/MM), qui utilisent les champs de force Dreiding et UFF, donnent des longueurs de liaison qui corroborent ceux de la B3LYP à l'état gazeux. Par conséquent les champs de force détruisent les liaisons hydrogènes obtenues par la méthode de la super molécule, donc il n'y a pas d'influence sur les longueurs des liaisons. Les molécules d'eau ont tendance à s'orienter dans le sens de la répulsion. Par conséquent, elles ne changent pas les paramètres géométriques obtenus à l'état gaz.

Les résultats des longueurs de liaisons ONIOM sont proches de l'expérience et donc mieux reproduits que ceux de RHF/6-31G*.

Les calculs ONIOM donnent de bonnes valeurs pour les angles de valence. Ils sont même compétitifs avec les résultats PCM, MP2 et B3LYP.

Tout au long de ce chapitre, nous nous sommes particulièrement attachés à comparer les diverses méthodes utilisées. Nous avons tenté de cerner les mérites et les limites de chacune d'elles. Les grandeurs physico-chimiques et les structures géométriques obtenues après une optimisation complète ont été présentées et discutées, de façons détaillées

Cette manière de faire, si elle a quelque peu alourdi la présentation des résultats et l'exposé, nous a par contre permis de présenter notre façon de concevoir et de pratiquer la physico-chimie théorique.

Bibliographie

- [1]- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 98, Revision A.7; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **(1999)**.
- [2]- 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)**.

- [3]- C. J. Cramer and D. G. Truhlar, J. Am. Chem. Soc., **115**, 5745 (1993).
- [4]- G. I. Csonka, I. Kolossvary, P. Csaszar, K. Elias, and I. G. Csizmadia. J. Mol. Struct. (THEOCHEM) , in press.
- [5]- G. I. Csonka, K. Elias, and I. G. Csizmadia, Chem. Phys. Lett. **257**, 49 (1996) .
- [6]- G. I. Csonka, K. Elias, and I. G. Csizmadia, J. Comput Chem, vol. 18, 330, 03 (1996).
- [7]- C. Moller, M. S. Plesset, Phys. Rev., 46 (1934) 618.
- [8]- Becke AD. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J Chem. Phys (1993);98(7):5648–52.
- [9]- M.J. Frisch, G.W. Trucks, M. Head-Gordon, P.M.W. Gill, M.W. Wong, J.B. Foresman, B.G. Johnson, H.B. Schlegel, M.A. Robb, E.S. Replogle, R. Gomperts, J.L. Andres, K. Raghavachari, J.S. Binkley, C. Gonzalez, R.L. Martin, D.J. Fox, D.J. DeFrees, J. Baker, J.J.P. Stewart and J.A. Pople, GAUSSIAN 92/DFF, Revision G (Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, (1993).
- [10]- C. Lee, W Yang and R.G. Parr, Phys. Rev. B 37 (1988) 785.
- [11]- D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24 (1928) 89.
- [12]- D. B. Berkowitz and S. A. Banner, American Chemical Society, vol 26, 2606, (1987).
- [13]- M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, and K. Morokuma, J. Phys. Chem. 100, 19357 (1996).
- [14]- (a) S. Miertus, E. Scrocco, and Tomasi, Chem. Phys. 55, 117 (1981); (b) R. Cammi and J. Tomasi, J. Comput. Chem. 16, 1449 (1995); (c) B. Mennucci, E. Cancès, and J. Tomasi, J. Phys. Chem. B 101, 10506 (1997); (d) E. Cancès, B. Mennucci, and J. Tomasi, J. Chem. Phys. 107, 3032 (1993).
- [15]- Mayo, S.; Olafson, B.; Goddard, W. J. Phys. Chem. (1990), 94, 8897
- [16]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard, W.A. III.; Skiff, W.M. J. Am. Soc. (1992), 114, 25, 10025
- [17]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S. Inorg. Chem. (1993), 32, 16, 3438-3450
- [18]- Kuno, M.; Hannongbua, S.; Morokuma, K. Chem. Phys. Lett. (2003), 380, 456-463

- [19]- J. L. Asensio and J. Jimenez-Barbero, *Biopolymers*, **35**, 55 (1995)
- [20]- D. Lamba, A. L. Segre, G. Fabrizi, and G. Matsuhira, *Carbo-hydr Res.*, **243**, 217 (1993), and references cited therein.
- [21]- F. Longchambon and H. Giller-Pandraud, *Acta Cryst.*, B33, 209 (1977).
- [22]- D. B. Berkowitz and S. A. Banner, American Chemical Society, vol 26, 2606, (1987).
- [23]. L. Van den Enden, C. Van Alsenoy, J. N. Scarsdale, and L. Shafer, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 104, 471 (1983).
- [24] S. Sheiner, in: *Reviews in computational chemistry*, Vol II eds. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd (VCH, New York, 1991) p. 165 and references cited therein.
- [25] M.J. Frisch, J.E. Del Bene, J.S. Binkley and H.F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.* 84 (1986) 2279.
- [26] Holzwarth G, Hsu EC, Mosher HS, Faulkner TR, Moscovitz A. (1974). *J. Am. Chem. Soc.* 96:251–52
- [27] Nafie LA, Cheng JC, Stephens PJ. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* 97:3842
- [28] Nafie LA, Keiderling TA, Stephens PJ. (1976). *J. Am. Chem. Soc.* 98:2715–23
- [29] Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Theim, J. *Glycoscience*; Springer. Berlin , (2001). S. N. Timasheff, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 22, 67 (1993).
- [30]- Berova, N.; Nakanishi, K. *The Exciton Chirality Method*. In *Circular Dicroism: Principle and application*; Nakanishi, K., Berova, N., Woody, R. W., Eds.; Wiley-VCH: New York, (1994); pp 361-398.
- [31]- (a) Marcott, C.; Havel, H. A.; Overend, J.; Moscovitz, A. *J. Am. Chem. Soc.* (1978), 100, 7088-7089; (b) Back, D. M.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* (1984), 133, 163-167; (c) Paterlini, M. G. ; Freedman, T. B.; Nafie, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* (1986), 108, 1389-1397; (d) Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* (1999), 319, 172-183 ; (e) Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* (1999), 121, 6094-6095; (f) Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* (1999), 322, 135-141.
- [32]- Taniguchi, T.; Miura, N.; Nishimura, S.-I.; Monde, K.; *Mol. Nutr. Food. Res.* (2004), 48, 246-254

- [33]- Monde, K.; Tanigushi, T.; Miura, N.; Nishimura, S.-I.; J. Am. Chem. Soc. **(2004)**, 126, 9496-9497.
- [34]- Tanigushi, T.; Miura, N.; Nishimura, S.-I.; Monde, K.; Tetrahedron Letters.**(2004)**, 45, 8451-8453.
- [35]- L. M. Crowe, R. Mouradian, J. H. Crowe, S. Jackson, and C. Womersley, Biochim. Biophys. Acta 769,141 **(1984)**.
- [36]- J. H. Crowe, S. B. Leslie, and L. M. Crowe, Cryobiologie 31, 355 **(1994)**.
- [37]- C. Schebor, L. Burin, M. P. Buera, J. M. Aguilera, and J. Cherife, Biotechnol. Prog. 13, 857 **(1997)**.
- [38]- T. J. Anchordoguy, A. S. Rudolph, J.F. Carpenter, and J. H. Crowe, Cryobiologie 24, 324 **(1987)**.
- [39]-T. Lin and S. N. Timasheff, Protein Sci. 5,372 **(1996)**.
- [40]-A. Ramos, N. D. H. Raven, R. J. Sharp et al., Appl. Environ, Microbiol. 63, 4020 **(1997)**.
- [41]- S. D. Alison, T. W. Randolph, M. C. Manning, K. Middleton, A. Davis, and J. F. Carpenter, Arch. Biochem. Biophys. 171, 171 **(1998)**.
- [42]- S. N. Timasheff, Annu, Rev. Biophys. Biomol. Struct. 22, 67 **(1993)**.
- [43]- E. Y. Shalaev and G. Zografi, J. Pharm. Sci 85, 1137 **(1996)**.
- [44]- D. Girlich and H. –D. ludemann, Z. Naturforsch. C 49c, 250 **(1994)**.
- [45]- G. R. Moran and K. R. Jeffrey, J. Chem. Phys. 110, 3472 **(1999)**.
- [46]- M. Rampp, C. Buttersack, and H. –D. ludemann, Carbohydr. Res. 328, 561 **(2000)**.
- [47]- M. Feeney, C. Brown., A. Tsai, D. Numann, and P. G. Debenedetti, J. Phys. Chem. B 107,7799 **(2001)**.
- [48]- R.-B. Zhang, H. Xu, Z. –W. Qu, X. –C. Ai, X. –K. Zhang, Q. –Y. Zhang., J. Mol. Struct.(Theochem) 624, 169 **(2003)**.
- [49]- S. A. Galema and H. HOiland, J. Phys. Chem. 95, 5321 **(1991)**.

Chapitre 5

Conclusion Générale

Conclusion générale et perspectives

La méthode ONIOM est un outil puissant dans la mesure où elle représente actuellement la meilleure option pour modéliser la réactivité des gros systèmes chimiques ou biochimiques. Elle a été présentée pour la première fois par Keiji Morokuma et al en 1995. Elle permet d'intégrer la rapidité des calculs de la mécanique moléculaire avec la précision des approches de la mécanique quantique.

Dans ce mémoire, nous avons présenté une étude comparative de la ONIOM avec les méthodes *ab initio*, la méthode de la fonctionnelle de la densité DFT, les méthodes semi empiriques ainsi que celles de la mécanique moléculaire.

Les composés (α , β) L-Fucopyranose constituent le domaine d'application des ces méthodes. Le choix de ces systèmes moléculaires n'est pas arbitraire car ils ont un grand intérêt biologique.

Par exemple ces monosaccharides jouent un rôle prépondérant dans la constitution des déterminants antigéniques des groupes sanguins H, A et B. De plus, leur structure présente une chiralité qui les rend plus complexes mais leur petite taille permet de comparer les résultats de la méthode ONIOM à ceux des méthodes *ab initio*.

Notre travail a donc un double aspect: il représente à la fois l'utilisation de toutes les méthodes de calcul et l'étude des entités biochimiques citées précédemment à l'état gazeux et en solution aqueuse.

Nous avons déterminé la structure la plus stable à l'état gazeux. La spectroscopie IR, RAMAN et VCD a donné des résultats intéressants pour les systèmes (α , β) L-Fucopyranose.

Les résultats obtenus pour les systèmes à l'état gazeux ont été effectués pour au moyen des méthodes *ab initio* MP2/6-31G*, RHF/6-311G*, RHF/6-31G*, de la méthode de la fonctionnelle de la densité B3LYP/6-31G* et des méthodes ONIOM (MP2/6-31G* :HF6-31G*), ONIOM (B3LYP/6-31G* :HF/6-31G*), ONIOM(HF/6-311G*/HF6-311G*).

En phase liquide, nous avons utilisé la méthode de la super molécule, les méthodes MP2-PCM/6-31G*, B3LP-PCM/6-31G*, RHF/6-311++G** (pour le α -LF), RHF/3-21G*, la méthode semi empirique PM3, la méthode de la mécanique moléculaire de par les champs de forces UFF et Dreiding, et les méthodes ONIOM(B3LYP/6-31++G** :PM3), ONIOM(B3LYP/6-31++G** :UFF), ONIOM(B3LYP/6-31++G** :Dreiding). Pour ces deux derniers calculs, nous avons aussi utilisé la version électrostatique embedding.

Toutes ces méthodes sont implantées dans les programmes Gaussian 98 et Gaussian 03.

Par rapport à MP2 et B3LYP, les énergies obtenues par les méthodes ONIOM sont en bon accord avec celles données par la méthode RHF.

Cet accord est dû à une prise en charge partielle des énergies de corrélation par la partie en High des calculs ONIOM (MP2/HF) et ONIOM (B3LYP/HF) d'une part, et par l'extension de la base dans ONIOM (HF2/HF1) d'autre part.

Les moments dipolaires sont bien définis par les calculs ONIOM, exceptés ceux obtenus par ONIOM (BLYP/HF) qui sont surestimés. Le moment dipolaire obtenu par ces différentes méthodes pour le α -L-Fucopyranose est trois fois supérieur à celui obtenu par les mêmes méthodes pour le β -L-Fucopyranose.

Du point de vue structural, les paramètres géométriques donnés par la méthode ONIOM sont en accord avec les données expérimentales. La précision des méthodes MP2 et B3LYP est préservée dans les calculs ONIOM.

Dans cette partie, nous constatons que la méthode ONIOM rivalise en précision avec les méthodes *ab initio* et ce pour des temps de calcul appréciablement réduits.

Les calculs RHF donnent une amélioration conséquente des résultats obtenus par la méthode ONIOM grâce à la prise en charge partielle des énergies de corrélation par la partie traitée en high.

La méthode ONIOM décrit de façon satisfaisante les liaisons hydrogènes intra moléculaires de ces deux sucres. Ses résultats sont proches de ceux de MP2. La description de la distribution des charges atomiques de Mulliken sur les deux systèmes est décrite de façon similaire par ONIOM, MP2 et RHF/6-31G*.

La deuxième partie de ce mémoire a consisté à comparer les fréquences de vibration et les spectres Infrarouge, Raman et VCD obtenues par les calculs B3LYP/6-31G*, RHF/6-31G* et ONIOM(B3LYP/HF) du α -LF et β -LF. Il en résulte que les spectres Infra-Rouge, Raman et VCD sont reproduits de façon satisfaisante par la méthode ONIOM, du fait que cette dernière inclut les méthodes ab initio dans sa partie high.

Cette étude indique que pour la méthode ONIOM, il faudra repérer si la fréquence de vibration appartient à la partie traitée en High ou en Low, et la multiplier par le facteur correctif correspondant aux méthodes constitutives de ces parties.

Les fréquences de vibrations ONIOM de la partie traitée en high sont proches des résultats MP2 ou B3LYP appliquées à toute la molécule.

Les résultats des spectres VCD obtenus par les méthodes, B3LYP et ONIOM sont concluants pour le α -Lf comparés aux données expérimentales qui indiquent que pour les sucres en α , nous obtenons un pic VCD négatif aux environs de 2840 cm^{-1} . Par contre, pour le β -Lf, les données expérimentales indiquent un pic VCD positif aux alentours de 2840 cm^{-1} . Contrairement à B3LYP, la méthode ONIOM ne reproduit pas ces résultats pour le sucre en β .

Les résultats VCD ont montré qu'il faut prêter une attention particulière au découpage ONIOM pour les systèmes chiraux afin qu'ils ne perdent pas leur asymétrie.

La méthode ONIOM a un avantage sur la méthode PCM en ce qui concerne la solvation, par le fait qu'elle prend de façon explicite les molécules de solvant autour du soluté. Ce qui se traduit par des interactions qui évaluent la puissance des liaisons hydrogènes se formant entre le monosaccharide et les molécules d'eau.

Les résultats indiquent que la méthode ONIOM est la plus adéquate pour ce genre d'étude.

La méthode ONIOM permet de retrouver les sites préférentiels des molécules d'eau et d'évaluer le rôle des liaisons hydrogène dans la stabilité de ce genre de système.

Nous remarquons que les deux clusters A et B sont plus stables que les monosaccharides seuls à l'état gazeux. Nous signalons aussi que le pont hydrogène établi entre le monosaccharide et les molécules d'eau est plus fort que celui formé de façon intramoléculaire. C'est ce qui nous laisse penser que le pont de liaisons hydrogènes ne s'établit pas entre les hydroxyles du sucre mais entre les hydroxyles eau hydroxyles eau et ainsi de suite.

De par sa possibilité de découper un système en plusieurs parties, la méthode ONIOM, a le double avantage pour l'étude des systèmes complexes de chimie, de biochimie et des composés d'intérêt biologique en décrivant les propriétés physico-chimiques et la réactivité de la partie intéressante par les méthodes quantiques puissantes et de modéliser l'autre partie, soit avec la mécanique moléculaire, soit avec la méthode quantique ou de bases simples.

Le travail réalisé dans ce mémoire nous a permis de nous initier et d'appliquer un certain nombre de méthodes de calcul présentes dans G98 et G03.

Nous nous sommes intéressés à plusieurs problèmes de physico-chimie des systèmes assez complexes que sont les sucres.

Nous nous sommes familiarisés avec l'utilisation des logiciels informatiques (calculs, simulation, bureautique, etc...).

Dans les perspectives, nous comptons finaliser les travaux sur le composé (α , β) L-Fucose, en :

- en publiant tous les résultats déjà obtenus.
- en essayant d'expliquer le rôle du L-Fucose dans la communication neuronale qui est à la base du stockage de mémoire à long terme.
- en mettant en évidence l'effet enzymatique sur la réactivité de ce composé.
- en définissant le comportement du L-Fucose dans sa protéine PA-IIL. Cette dernière a une affinité particulière pour le L-Fucose par rapport aux autres saccharides (voir figure ci-dessous)

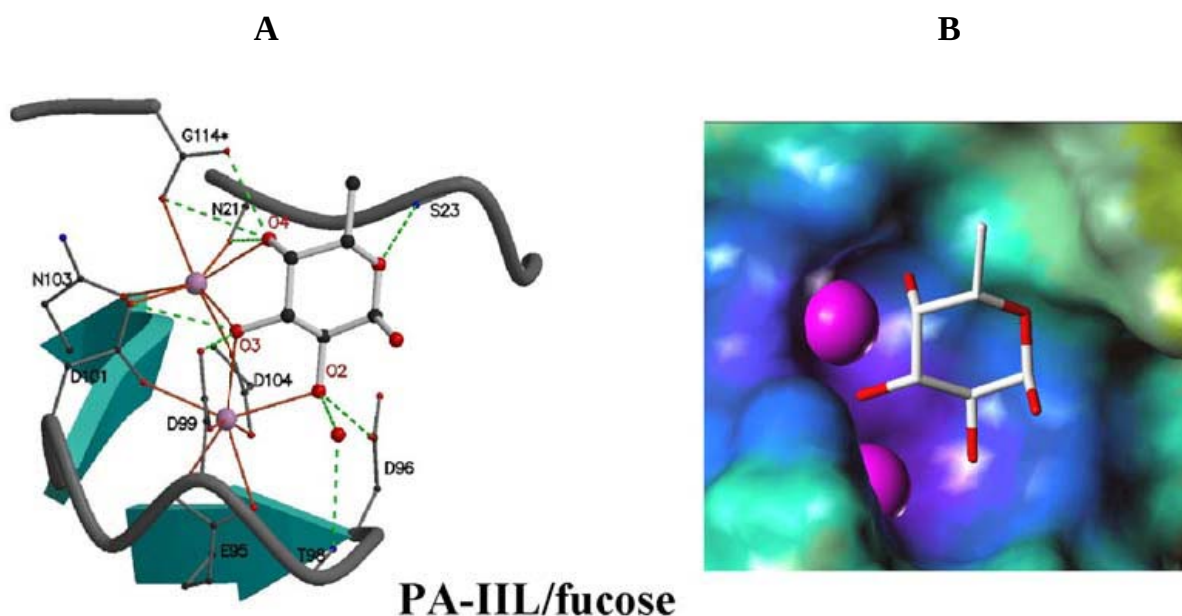


Figure 1: Représentation des sites de liaisons dans la structure cristalline de la PA-IIL/fucose. A est la représentation en stick des acides aminés impliqués dans les liaisons. Les coordinations de liaison du Ca^{++} sont représentées par des lignes solides orange et les liaisons hydrogènes par des tirets discontinus. B est la représentation de la surface électrostatique

LES ANNEXES

ANNEXE A

La Mécanique Quantique QM :

Les méthodes ab initio et de la fonctionnelle de la densité DFT

L'équation de Schrödinger (1926) [1], représente la base de la chimie quantique. Dans sa forme non-relativiste et indépendante du temps, cette équation s'écrit :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

E représente l'énergie totale du système moléculaire et $\hat{H}$ son opérateur hamiltonien. Il tient compte des énergies cinétiques et potentielles aussi bien des noyaux que des électrons. Ψ est la fonction d'onde du système moléculaire qui est fonction des coordonnées spatiales des électrons ($\mathbf{r}$) et des noyaux ($\mathbf{R}$).

L'hamiltonien indépendant du temps pour un système moléculaire poly-électronique s'écrit :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{k=1}^n \frac{\Delta_k}{m_k} - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^n \frac{Z_k e^2}{r_{ki}} + \sum_{k=1}^n \sum_{l>k}^n \frac{Z_k Z_l e^2}{R_{kl}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2)$$

m_k et m_e représentent respectivement les masses des noyaux de charges Z et celles des électrons de charge e . Les distances séparant une paire de noyaux, une paire d'électrons et électrons noyaux sont respectivement r_{kl} , r_{ij} et r_{ki} .

Les deux premiers termes de l'équation (2) représentent respectivement l'énergie cinétique des électrons T_e et celle des noyaux T_n . Les trois derniers termes indiquent respectivement l'énergie potentielle survenant des interactions coulombiennes entre noyaux-électrons V_{ne} , noyaux-noyaux V_{nn} et électrons-électrons V_{ee} , ce qui donne :

$$\hat{H} = T_e + T_n + V_{ne} + V_{nn} + V_{ee} \quad (3)$$

Au vu de la complexité de la résolution de l'équation de Schrödinger pour les systèmes moléculaires, une simplification de cette équation par des approximations s'est imposée. La plus importante est celle de Born Oppenheimer (1927) [2] qui exploite le fait que la masse des noyaux est très grande par rapport à celle des électrons. Ces derniers s'organisent très rapidement autour des noyaux. Donc, ceux-ci peuvent être considérés comme étant fixes pendant que les électrons effectuent leurs mouvements. Il s'ensuit que l'on peut découpler les termes nucléaires T_n et V_{nn} des termes électroniques. Le terme V_{nn} sera ajouté à l'énergie totale une fois les calculs terminés.

Cette approximation nous restreint à la résolution d'une équation purement électronique:

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el}=E_{el}\Psi_{el} \quad (4)$$

L'hamiltonien électronique $\hat{H}_{el}$ s'écrit:

$$H_{el}=\sum_{i=1}^m h_i^c + \sum_i^m \sum_{j>i}^m \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5)$$

avec

$$h_i^c = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i - \sum_{k=1}^m \frac{Z_k e^2}{r_{ki}} \quad (6)$$

une fois l'équation (4) résolue, l'énergie totale sera égale à:

$$E_{tot} = E_{el} + V_{nn} \quad (7)$$

Afin de résoudre l'équation (4), il a fallu simplifier la forme de la fonction d'onde Ψ_{el} , ce qui a été fait par Hartree (1928) par la séparation des variables [3]. Ψ_{el} est défini sous la forme d'un produit de fonctions d'ondes monoélectroniques :

$$\Psi_{el} = \prod_{i=1}^m \Phi_i(\mathbf{r}_i) \quad (8)$$

Pour tenir compte du principe d'exclusion de Pauli, le concept de spin orbital a été introduit $\Phi(\chi, r)$ avec χ décrivant le spin et r les coordonnées d'espace:

$$\Phi(\chi, r) = \begin{cases} \Phi(r)\alpha(w) \\ \Phi(r)\beta(w) \end{cases} \quad (9)$$

$\alpha(w)$ et $\beta(w)$ sont les fonctions de spins orthonormales décrivant le spin de l'électron. On parle de spin α , s'il est aligné selon l'axe +Z et de β , s'il est aligné selon l'axe -Z. Cette simplification de la fonction d'onde Ψ_{el} n'est cependant pas suffisante. Celle-ci ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons.

Afin de tenir compte de cette dernière et d'assurer l'anti-symétrie des orbitales, le déterminant de Slater (1929) [4] est utilisé :

$$\Psi_{el}(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(1)\bar{\Phi}_1(1) & . & . & \Phi_m(1)\bar{\Phi}_m(1) \\ . & . & . & . \\ . & . & . & . \\ \Phi_1(n)\bar{\Phi}_1(n) & . & . & \Phi_m(n)\bar{\Phi}_m(n) \end{vmatrix} \quad (10)$$

n représente le nombre d'électrons, $1/(n!)$ est la constante de normalisation.

Dans ce déterminant, une ligne désigne un électron et une colonne désigne une spin orbitale. La propriété des spin-orbitales est leur orthonormalité, donnée par la relation :

$$\int \Phi_i^* \Phi_j d\tau = \delta_{ij} \quad (11)$$

(11) est une intégrale sur tout l'espace, δ_{ij} est le symbole de Kronecker qui obéit à :

$$\delta_{ij} = 1 \text{ si } i=j, \quad \delta_{ij} = 0 \text{ si } i \neq j$$

L'objectif est de trouver le meilleur jeu de n fonctions d'ondes électroniques qui minimisent au mieux l'énergie en utilisant le principe variationnel [5] ($\delta E^1=0$, $\delta E^2>0$).

L'énergie électronique qui est la valeur propre de l'hamiltonien du système est donnée par :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} / \hat{H}_{el} / \Psi_{el} \rangle \quad (12)$$

L'énergie totale est :

$$E = \sum_{i=1}^m 2h_{ii}^c + \sum_{i=1}^m \sum_{j>i}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (13)$$

h_{ii}^c est l'intégrale mono-électronique de cœur, J_{ij} est l'intégrale bi-électronique coulombienne, K_{ij} est l'intégrale bi-électronique d'échange. Ces intégrales ont la forme suivante :

$$h_{ii}^c = \langle \Phi_i(1) | h^c(1) | \Phi_i(1) \rangle$$

$$J_{ij} = \left\langle \Phi_i(1)\Phi_i(1) \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \Phi_j(2)\Phi_j(2) \right\rangle \quad K_{ij} = \left\langle \Phi_i(1)\Phi_j(1) \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \Phi_j(2)\Phi_i(2) \right\rangle$$

L'intégrale d'échange provient de la nécessité d'anti-symétriser la fonction d'onde. En introduisant le principe variationnel dans (12) et en tenant compte de l'orthonormalité des spin-orbitales, nous aboutissons aux équations mono électroniques de Hartree Fock :

$$F(1)\Phi_k(1) = e_k \Phi_k(1) \quad (14)$$

$$F(1) = h^c(1) + \sum_{j=1}^m (2J_j(1) - K_j(1)) \quad (15)$$

$F(1)$ est l'opérateur mono-électronique de Fock

$$h^c(1) = \sum_{k=1}^n -\frac{\hbar^2}{2m_k} \Delta_1 - \sum_{k=1}^m \frac{Z_k e^2}{r_{k1}}$$

$$J_j(1)\Phi_i(1) = \left(\int_{D_2} \frac{e^2}{r_{12}} \Phi_j^*(2) \Phi_j(2) d\tau_2 \right) \Phi_i(1)$$

$$K_j(1)\Phi_i(1) = \left(\int_{D_2} \frac{e^2}{r_{12}} \Phi_j^*(2) \Phi_i(2) d\tau_2 \right) \Phi_j(1)$$

L'approche SCF champ auto cohérent

Les équations de Hartree Fock sont des équations couplées du fait que les intégrales J et K sont définies en fonction des orbitales Φ_i et Φ_j , ce qui signifie que pour déterminer F(1), nous avons besoin de connaître les autres orbitales. Nous résolvons donc, cette équation de façon itérative. Un jeu d'orbitales d'essai est choisi; nous construisons l'opérateur de Fock, et l'équation (14) est résolue de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est la méthode du champ auto cohérent (SCF), car les itérations continuent jusqu'à ce que le champ provoqué par les autres électrons dans les autres orbitales devient stationnaire.

Les équations de Roothaan et Hall :

La procédure HF est facile à développer pour les atomes, vu leur symétrie sphérique. Toutefois, cela n'est pas automatiquement faisable pour les molécules. C.C.J Roothaan (1951) et G.G Hall (1951) [6] ont proposé indépendamment une solution en remplaçant les orbitales moléculaires par une combinaison linéaire de fonctions de base (Orbitale Atomique ϕ_j) connues CLOA [7] telle que :

$$\Phi_i = \sum_{j=1}^M C_{ij} \phi_j \quad (17)$$

Si l'ensemble de base est infini, les ϕ_j forment une base complète et la représentation sera exacte. L'énergie obtenue sera égale à celle donnée par le principe variationnel. Cette énergie est connue comme étant la limite Hartree Fock

car les effets de la corrélation électronique ne sont pas inclus. Cependant, en pratique, l'ensemble des fonctions de base est limité à un ensemble fini. L'erreur qui en découle est appelée "Erreur de troncature de l'ensemble de base".

L'introduction de (17) dans (14) puis en multipliant l'équation (14) par φ_j^* et en l'intégrant on aboutit au résultat suivant:

$$\sum_{j=1}^M C_{jk} \int \varphi_i^*(1) F(1) \varphi_j(1) d\tau_1 = e_k \sum_{j=1}^M C_{jk} \int \varphi_i^*(1) \varphi_j(1) d\tau_1 \quad (18)$$

Le problème est donc réduit à calculer les coefficients C_{jk} .

Cette équation peut être écrite sous la forme compacte utilisant les matrices:

$$FC = SCE \quad (19)$$

E est une matrice diagonale des énergies des orbitales e_k , C est une matrice carrée des coefficients C_{jk} , S et F représentent respectivement les matrices de recouvrement et de Fock.

$$S_{ij} = \langle \varphi_i / \varphi_j \rangle \quad (20)$$

$$F_{ij} = \langle \varphi_i / F / \varphi_j \rangle \quad (21)$$

Pour une base orthonormée, nous avons :

$$C_k^+ C_l = \delta_{kl}, \dots \forall k, l \in [1, m] \quad (22)$$

Sous forme matricielle, cela donne :

$$C^+ SC = I \quad (23)$$

I=matrice identité, avec S=I

Les équations de Hartree Fock-Roothaan s'écriront donc : $FC = CE$ avec $C^+ C = I$

Les éléments de la matrice F seront :

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_t \sum_n P_{tn} \left[\langle rs/tn \rangle - \frac{1}{2} \langle rn/ts \rangle \right] \quad (24)$$

P_{tn} est l'élément tn de la matrice densité P.

$$P_{tn} = \sum_{k=1}^m 2C_{kt}^* C_{kn} \quad (25)$$

Avec
$$h_{rs}^c = \langle \varphi_r(1) / h^c(1) / \varphi_s(1) \rangle \quad (26)$$

$$\langle rs/tn \rangle = \left\langle \varphi_r(1) \varphi_s(1) / \frac{e^2}{n_2} / \varphi_t(2) \varphi_n(2) \right\rangle \quad (27)$$

$$\langle rn/ts \rangle = \left\langle \varphi_r(1) \varphi_n(2) / \frac{e^2}{n_2} / \varphi_t(2) \varphi_s(1) \right\rangle$$

Nous aboutissons à l'énergie totale d'un système à couches fermées sur une base LCAO :

$$E_{\text{tot}} = \frac{1}{2} \sum_{r=1} \sum_{s=1} P_{rs} (h_{rs} + F_{rs}) + \sum_{k=1}^n \sum_{l>k}^n \frac{e^2 Z_k Z_l}{n_{kl}} \quad (28)$$

Les équations de Hartree Fock Roothaan et Hall sont résolues par la procédure SCF.

Les ensembles de bases

En pratique, les orbitales atomiques ne sont généralement pas utilisées dans la théorie des OM ; les fonctions de bases sont choisies selon deux critères :

- La reproduction qualitative du comportement des orbitales.
- La facilité computationnelle.

Les fonctions de bases les plus utilisées sont les fonctions de type Slater STF (Slater Type Function) [8] et les fonctions de type Gaussien GTF (Gaussienne type Function) [9].

Les STF sont proportionnelles à $\exp(-\xi r)$; ce sont des fonctions idéales pour reproduire la forme des OM, mais elles ne permettent pas le calcul des intégrales bi-centriques. Pour ces calculs, nous avons recours aux GTF dont l'avantage est que le produit de deux GTF est une GTF; ce qui facilite le calcul des intégrales bi-centriques. Mais il faut davantage de gaussiennes pour représenter correctement la densité électronique (en particulier dans les régions situées près du cœur). Plusieurs gaussiennes sont alors regroupées en gaussiennes contractées (GC) [10] et chaque GC est une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (GP).

Il y a trois grands types de bases :

- **Minimale simple zeta** [11,12]: Chaque orbitale est représentée par une fonction gaussienne contractée.
- **Mixte N-zeta** [11] (**Double Zeta** [13,14,15], **triple Zeta** [16,17,18], **quadruple Zeta...(DZ, TZ, QZ, etc...)**) : Dans cette base N-zeta, chaque fonction de base minimale est représentée par deux fonctions DZ, trois fonctions TZ, quatre fonctions QZ...
- **Split Valence (SV)** : Chaque orbitale atomique de valence est représentée par deux fonctions de base (ou plus) tandis que les orbitales de cœur sont représentées par une seule fonction. Exemple : 3-21G [19,20], 6-21G [21], 6-311G [22].

Les fonctions de polarisation et les fonctions diffuses :

- **Fonctions de polarisations [23]:** (symbolisées par (*) dans le nom de la base)

Il s'agit simplement de fonctions présentant une valeur plus élevée pour le nombre quantique l par rapport aux orbitales occupées. Elles sont introduites pour rendre compte de la distorsion des orbitales lors de la formation des liaisons chimiques. Elles sont généralement ajoutées sous forme de gaussiennes non contractées. En pratique, 5 ou 6 orbitales d sont ajoutées aux atomes autres que l'hydrogène et l'hélium (1^e étoile dans le nom de la base), 3 orbitales de type p sont additionnées pour l'hydrogène et l'hélium (2^e étoile dans le nom de la base).

3-21G* [24] 6-31G* [23], 6-31G**. Ces fonctions de polarisation sont utilisées pour une description propre à la corrélation électronique concernant les orbitales électroniques de type p [25, 26, 27, 28]

- **Fonctions diffuses [29] :** (symbolisées par (+) dans le nom de la base)

Ces gaussiennes ont de très petits exposants et leur décroissance en fonction de la distance aux noyaux est lente. Habituellement, les fonctions diffuses sont de types S et P . Elles sont nécessaires afin de donner une description correcte des anions et des liaisons faibles (interaction de V.d.W par exemple). Elles sont fréquemment utilisées pour le calcul des propriétés tels que le moment dipolaire ou la polarisabilité. 6-31G++ [30,31].

Exemples :

STO-3G [32,33] : Ce sont des fonctions de Slater remplacées par une combinaison linéaire de trois gaussiennes.

6-31G (*,*) : Equivalent à 6-31G(d, p), pour chaque atome, on a :

A- 1 GC composée de 6 GP pour les orbitales de cœur.

B- Deux fonctions pour chaque orbitale de valence : la première correspond à 1 GC composée de 3GP et la deuxième à une GP.

Nous ajoutons les fonctions de polarisation qui sont un jeu de fonctions de type d (6 fonctions) pour les atomes autres que H et He (1^e *) et un jeu de fonctions de type p (3 fonctions) pour les atomes H et He (2^e *).

La limite HF :

La répulsion électron-électron est très importante et doit avoir un traitement privilégié. La méthode Hartree Fock traite la corrélation électronique de façon moyenne. Chaque électron est considéré en mouvement dans le champ généré par chaque noyau et le champ moyen des n - 1 électrons restant. En pratique, l'approche répulsion moyenne se manifeste dans les distances de liaisons qui sont sous estimées lorsque les électrons sont très proches.

Bien que la méthode Hartree Fock donne des résultats acceptables d'optimisation de géométrie et des propriétés mono-électroniques, elle est incapable de reproduire les effets de la corrélation électronique qui est très importante pour l'étude de formation ou de rupture de liaisons. Généralement, elle n'est pas négligeable par rapport aux énergies mises en jeu au cours des réactions chimiques; par conséquent l'énergie totale HF est surestimée :

$$E_{\text{corr}} = E_0 - E_{\text{HF}} \quad (29)$$

E_0 représente l'énergie exacte non relativiste.

Parmi les méthodes qui tiennent compte de cette énergie de corrélation, nous citerons la méthode MOLLER PLESSET [34] (MP) et la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).

Les méthodes Moller Plesset (MP2, MP3, MP4)

Ceux sont des méthodes [34] de perturbation qui tiennent compte de la corrélation dynamique en ajoutant des niveaux d'excités, tri excités etc...., à la fonction d'onde de l'état fondamental comme une correction linéaire.

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité :

A présent, la théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT pour (Density Functional Theory) est une méthode très utilisée. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique, quel qu'il soit, peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique $p(r)$. On dit alors que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de la densité p .

Ce concept a été à l'origine de divers modèles, notamment celui de Thomas-Fermi [35,36], mais ce n'est qu'avec les travaux de W. Kohn et de P. Hohenberg qu'une preuve formelle de sa validité a été formulée [37].

La plupart des applications actuelles de la DFT sont basées sur l'approche développée par Kohn et Sham [38], qui utilise des fonctions mono-électroniques (les orbitales Kohn-Sham), ce qui la rapproche de la méthode Hartree-Fock. Toutefois, la densité électronique a pour ambition d'être celle du système corrélé. $P(r)$ s'écrit comme la somme sur toutes les orbitales KS occupées :

$$\rho(r) = \sum_i^{\text{occ}} n_i |\varphi_i(r)|^2$$

L'expression de l'énergie électronique sera donc :

$$E_{\text{DFT}} = \langle hp \rangle + \frac{1}{2} \langle PJ(P) \rangle + E_{\text{ech}}[P] + E_{\text{corr}}[P] + V$$

$\langle hP \rangle$: l'énergie potentielle et cinétique mono électronique, P est la matrice densité.

$\frac{1}{2}\langle PJ(P) \rangle$: L'énergie de répulsion coulombienne.

$E_{\text{ech}}(p)$ et $E_{\text{corr}}(P)$ sont respectivement des fonctionnelles d'échange et de corrélation, donc l'énergie HF est un cas particulier de E_{DFT} pour $E_{\text{ech}}[P] = -\frac{1}{2}\langle PJ(P) \rangle$ et $E_{\text{Cor}}[P] = 0$.

Jusqu'ici, nous avons négligé un inconvénient majeur de la méthode: personne ne connaît la forme exacte de la fonctionnelle $\text{Exc.}[\rho]$. L'énergie d'échange corrélation rassemble les contributions liées aux effets d'échanges et de corrélation. Le problème est de trouver une expression approchée pour les évaluer à partir de la densité ρ . Les recherches sur la formulation des termes d'échange $E_{\text{ech}}[\rho]$ et de corrélation $E_{\text{corr}}[\rho]$ ont engendré plusieurs méthodes que nous pouvons classer en trois catégories:

1-Les méthodes locales [38] issues de l'approximation **LDA** (Local Density Approximation) pour lesquelles E_{ech} ne dépend que de la densité électronique locale (exemple la méthode X_α).

2- les méthodes non locales [39, 40, 41] issues de l'approximation **GGA** (Generalized Gradient Approximation) pour lesquelles E_{ech} dépend également du gradient de la densité (par exemple, les méthodes BLYP, BP86)

3- les méthodes hybrides sont des méthodes non-locales pour lesquelles une partie de l'échange de Slater est substituée par le terme d'échange exact Hartree-Fock (par exemple, les méthodes BH&HLYP, B3LYP [42], B3PW91)

Les méthodes semi empiriques :

Les méthodes semi-empiriques augmentent la vitesse de calcul en utilisant les approximations sur les méthodes ab initio, en limitant le choix des orbitales moléculaires ou en considérant seulement les électrons de valence. Ces méthodes ont été paramétrées sur des données expérimentales.

Toutes les méthodes semi-empiriques se basent sur les approximations suivantes :

1. l'approximation du recouvrement différentiel nul (RDN ou ZDN), afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.
2. l'hamiltonien ne traite de manière explicite que les électrons de valence, et la base d'orbitales atomique est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.
3. ces méthodes ont été paramétrées afin d'alléger les calculs numériques.

- **Approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap):**

Dans cette approximation [43, 44], l'approche ZDO est appliquée, de manière stricte, à toutes les intégrales bi-électroniques.

- **Approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap):**

Dans cette approche [45], les recouvrements différentiels entre orbitales appartenant au même atome sont prises en compte pour la description de la répulsion é-é, alors que les recouvrements différentiels bi-centriques sont négligés.

- **Approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap):**

Dans cette approximation [43], toutes les intégrales bi-électroniques, à un ou deux centres, sont prises en compte. On applique l'approximation ZDO uniquement à des OA appartenant à des atomes différents. De cette approximation, nous aboutissons aux méthodes suivantes :

1. MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap)[46-48]

a- Austin Methode version 1 (AM1) : c'est une version reparamétrée de MNDO [49] qui inclut des changements dans les termes de la répulsion nucléaire. Bien que plus exacte que MNDO, AM1 ne reproduit pas bien les liaisons phosphore-oxygène et peroxydes.

b- Paramétrisation Modèle version 3 (PM3) : C'est une deuxième reparamétrisation de MNDO [50], fonctionnellement semblable à AM1, mais avec des améliorations considérables.

Bibliographie

- [1] E. Shrödinger, Ann. Physik, 79r **(1926)** 361.
- [2] M. Born, J.R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84 **(1927)** 457.
- [3] D. R.Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc.,24 **(1928)** 89.
- [4] Slater, J. C. (1929). "The Theory of Complex Spectra." Physical Review **34**: 1293-1322.
- [5] L. Pauling, E.B. Wilson, Introduction to Quantum Mchanics, Mc Graw-hill, New york (1935)
- [6] Hall, G. G. **(1951)**. Proceedings of the Royal Society (London) A205: 541-552.
- [7] Roothaan, C. C. J. **(1951)**. Reviews of Modern Physics **23**: 69-89.
- [8] J.C.Slater, Phys. Rev. 36(1930)57;42(1930)33.
- [9] Boys, S. F. **(1950)**. *Proceedings of the Royal Society (London)* A200: 542-554.
- [10] J. L. Whitten, J. Chem. Phys., 44 **(1966)** 359;H. Taketa, S. Huzinaga, K. Ohta, B.J. Chem Soc. Japan, 21 (1966) 2313;E. Clmenti, D.R. Davis, J. Comp.Phys., 2 (1966) 223.
- [11] Hehre, W. J., Stewart, R. F. and Pople, J. A. **(1969)**. Journal of Chemical Physics 51: 2657-2664.
- [12] J. Collins, P.V.R.Schleyer, J.S. BenKley, J.A. Pople . J. Chem.Phys., 64 **(1976)** 5142.
- [13] J. A. Pople, Modern Théoretical Chemistry, Vol. 4, Ed. H.F. Schaefer, New York Plenum Press **(1977)**.
- [14] P.C. Hariharan, J. A. pople, Theo. Chem. Acta, 28 **(1973)** 273.
- [15] Dunning Jr., T. H. **(1970)**. Journal of Chemical Physics **53**: 2823-2833.
- [16] Dunning Jr., T. H. and Hay, P. J. **(1976)**. in. "Modern Theoretical Chemistry". Schaefer III, H. F. New York, Plenum. **3**: 1.
- [17] Pietro, W. J., Francl, M. M., Hehre, W. J., DeFrees, D. J., Pople, J. A. and Binkley, J. S. **(1982)**. Journal of the American Chemical Society 104: 5039-5048.

- [18] Curtiss, L. A., Jones, C., Trucks, G. W., Raghavachari, K. and Pople, J. A. **(1990)**. Journal of Chemical Physics 93(4): 2537-2545.
- [19] A. D. McLean and G. S. Chandler, J. Chem. Phys., 72 **(1980)** 5639.
- [20] Binkley, J. S., Pople, J. A. and Hehre, W. J. **(1980)**. Journal of the American Chemical Society 102: 939.
- [21] Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J. A., Pietro, W. J. and Hehre, W. J. **(1982)**. Journal of the American Chemical Society 104(10): 2797- 2803.
- [22] Hehre, W. J., Ditchfield, R. and Pople, J. A. **(1972)**. Journal of Chemical Physics 56: 2257-2261.
- [23] Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R. and Pople, J. A. **(1980)**. Journal of Chemical Physics 72: 650-654.
- [24] Hariharan, P. C. and Pople, J. A. **(1973)**. Theoretica Chimica Acta. 28: 213-222.
- [25] Francel, M. M., Pietro, W. J., Hehre, W. J., Binkley, J. S., Gordon, M. S., Defrees, D. J. and Pople, J. A. **(1982)**. Journal of Chemical Physics 77(7): 3654-3665.
- [26] Sadlej, A. J. **(1991a)**. *Theoretica Chimica Acta* 79(2): 123-140.
- [27] Sadlej, A. J. **(1991b)**. *Theoretica Chimica Acta* 81(1-2): 45-63.
- [28] Sadlej, A. J. and Urban, M. **(1991)**. *Theochem-Journal of Molecular Structure* 80: 147-171.
- [29] Sadlej, A. J. **(1992)**. *Theoretica Chimica Acta* 81(4-5): 339-354.
- [30] Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W. and Schleyer, P. V. **(1983)**. *Journal of Computational Chemistry* 4(3): 294-301.
- [31] Hehre, W. J., Ditchfield, R. and Pople, J. A. **(1972)**. *Journal of Chemical Physics* 56: 2257- 2261.
- [32] Hehre, W. J., Stewart, R. F. and Pople, J. A. **(1969)**. *Journal of Chemical Physics* 51: 2657-2664.
- [33] Collins, J. B., Schleyer, P. V. R., Binkley, J. S. and Pople, J. A. **(1976)**. *Journal of Chemical Physics* 64: 5142.
- [34] C. Moller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 **(1934)** 618.
- [35] Thomas, L. H. *Proc. Camb. Phil. Soc.*

- [36] Fermi, E. Z. Phys. **(1928)**, 48, 73.
- [37] Hohenberg P. ; Kohn, W. Phys. rev. **(1964)**, 136, 864.
- [38] Kohn, W. ; Sham, L. J. Phys. rev. **(1965)**, 140, A1133.
- [39] J. P. Perdew and Y. Yang. Phys. Rev. B 33, 8800, **(1986)**.
- [40] A. D. Becke, Phys. Rev. B38, 3098, **(1988)**.
- [41] J. P. Perdew and Y. Wang. Electronic Structure of Solids 91, Academic Verlag
(P. Ziesche and H. Eschrig, Berlin, **(1991)**.
- [42] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B37, 785, **(1988)**.
- [43] J. A. Pople D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, s129, **(1965)**.
- [44] J. A. Pople, G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, s136, **(1965)**.
- [45] J. A. Pople, D. L. Beveridge et P. A. Dobosh, J. Chem. Phys., 47, 2026, **(1967)**.
- [46] M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. AM. Chem. Soc., 99. 4899, **(1977)**.
- [47] M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. AM. Chem. Soc., 99. 4907, **(1977)**.
- [48] M. J. S. Dewar et W. Thiel, Theor. Chim. Acta, 46, 89, **(1977)**.
- [49] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy et J. J. P. Stewart, J. Am. Chem.
Soc., 107, 3902, **(1985)**.
- [50] J. J. P. Stewart, J. Comp. Chem., 10, 209, 221, **(1989)**.

ANNEXE B1

La Mécanique Moléculaire MM (Modèle Classique) :

La Mécanique Moléculaire (MM) [1-4] est apparue en 1930 [5], mais elle s'est développée à partir des années 60, au fur à mesure que les ordinateurs devenaient de plus en plus performants (super-ordinateurs [6]). La première application a été réalisée en 1948 par Hyll [7].

Bien qu'utilisée pour l'étude conformationnelle des systèmes de grande taille telles que les protéines, la MM ne prend pas en compte les effets électroniques. Ainsi, elle ne considère que les mouvements nucléaires. Cette séparation qui est aussi utilisée par la MQ est facilitée par l'approximation de Born-Oppenheimer [8]. Cette dernière simplifie les calculs de simulation puisqu'elle permet de découpler le mouvement des électrons de celui des noyaux car ceux-ci sont beaucoup plus lourds, ce qui fait que les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. Effectivement, les électrons se réorganisent intuitivement autour des noyaux, donc ils sont implicitement traités. Cette séparation permet aux positions des noyaux d'être décrites par une mécanique classique (Newtonienne).

Pour cela, la MM décrit la structure moléculaire comme une série de particules assimilées à des sphères dures non inter-pénétrables et reliées entre elles par des forces mécaniques élastiques ou harmoniques représentées par des ressorts. Ces forces sont associées à différents termes énergétiques représentés par des fonctions mathématiques [9-11]. Celles-ci décrivent au mieux leur comportement. La somme de ces fonctions est exprimée sous forme d'un champ de forces [12] "force field" moléculaire, qui s'appuie sur une série de paramètres numériques, obtenus expérimentalement (IR, micro-onde, RMN ...) ou évalués théoriquement (méthodes ab-initio MQ). C'est donc une énergie potentielle multidimensionnelle. En fait, la MM calcule une énergie stérique qui résulte de la déviation par rapport à une géométrie idéale. Par conséquent, un champ de forces moléculaire, qui est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie, est un

ensemble de paramètres et de fonctions énergétiques sous forme d'un modèle mathématique qui représente aussi bien que possible la variation de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

De nombreux champs de forces ont été développés avec différents domaines d'application comme DREIDING[13], UFF[14,15], AMBER [16], CHARMM[17], CVFF[18], MM2[19], MM3 [20], MM4 [21], BIOSYM [22], SYBIL[23] (pour plus de détails voir annexe B2).

Fondement théorique

L'expression du champ de forces contient des fonctions énergétiques exprimant la déformation des longueurs de liaisons E_{dl} ; angles de liaisons $E_{d\theta}$; angles de torsions $E_{d\phi}$; un terme représentant l'énergie de déformation des plans de quatre atomes $E_{horsplans}$ (due à la sortie hors du plan d'un des quatre atomes). Un terme croisé représentant l'énergie de couplage entre deux des quatre déformations précédentes $E_{croisés}$ (par exemple, le couplage entre élongation et déformation angulaire, le couplage entre déformation angulaire et déformation de torsion...) ; plus l'expression des énergies d'interactions non liantes E_{nl} .

La forme générale de l'énergie totale est :

$$E_{MM} = E_{dl} + E_{d\theta} + E_{d\phi} + E_{horsplan} + E_{croisés} + E_{nl} \quad (1)$$

L'énergie d'interaction non liante E_{nl} représente les effets issus des interactions électrostatiques E_{el} , des interactions de Van Der Waals E_{VDW} et l'énergie de la liaison hydrogène E_h .

La forme générale des termes des fonctions et des paramètres constituant ces énergies varient sensiblement avec les différents champs de forces.

Chaque champ de forces est typiquement conçu pour une certaine classe de molécules. (voir annexe B2).

- **Energie de déformation des longueurs de liaison :**

L'énergie d'élongation de deux atomes liés d'une distance l est basée sur la simplification du développement en série limitée (loi de Hooke) :

$$E_{dl} = \frac{1}{2} \sum K_l (l - l_0)^2 \quad (2)$$

On utilise aussi l'équation de Morse [24].

$$V_{\text{Morse}} = \sum_{\text{bonds}} D_0 [e^{-a(r-r_0)} - 1]^2$$

dans laquelle D_0 représente précisément l'énergie de dissociation et r_0 la longueur de liaison d'équilibre. La description harmonique, elle-même, peut apparaître inadaptée, dès que les effets d'anharmonicité ne sont plus négligeables. Des corrections cubiques et quartiques peuvent être nécessaires, aussi bien pour l'élongation de liaisons que pour la déformation d'angles de valence.

- **Energie de déformation des angles de valence :**

Cette énergie est fonction de l'angle θ formé entre trois atomes par rapport à la valeur à l'équilibre θ_0 et à la constante de force de flexion selon la loi suivante :

$$E_{d\theta} = \sum K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (3)$$

- **Energie de torsion :**

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et calculé en considérant l'ensemble des angles dièdres de la structure moléculaire selon la formule :

$$E_{d\phi} = \frac{1}{2} \sum [V_1(1 + \cos(\phi)) + V_2(1 - \cos(2\phi)) + V_3(1 + \cos(3\phi))] \quad (4)$$

V_1 , V_2 et V_3 sont des constantes de torsion pour l'angle dièdre considéré ; ϕ la valeur réelle de l'angle dièdre considéré.

-Le terme de 1er ordre agit sur la stabilisation des formes de conformation cis ou trans.

-Le terme de 2ème ordre agit sur la stabilisation planaire des doubles liaisons entre atomes de type sp^2 .

-Le terme de 3ème ordre agit sur la stabilisation des formes de conformation décalée ou éclipée.

- **Energie de déformation hors plan :**

C'est la déviation d'un atome par rapport au plan auquel il doit appartenir. L'équation de cette énergie varie selon le genre de déviation : par exemple, pour tenir plans des groupements ayant des électrons délocalisés

$$E_{horsplan} = \sum k_{imp} (\omega - \omega_0)^2 \quad (5)$$

- **Energie d'interaction électrostatique :**

Suivant le champ de forces, l'énergie d'interaction électrostatique dépend des charges atomiques q ou des moments dipolaires μ .

$$E_{el} = \sum \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad \text{Ou} \quad (6)$$

$$E_{Dipole} = \sum_{Liaisons} \frac{\mu_i \cdot \mu_j}{\epsilon \cdot r^3} (\cos \chi - 3 \cdot \cos \alpha_i \cdot \cos \alpha_j)$$

ϵ la constante diélectrique du milieu; μ_i et μ_j les moments dipolaires des liaisons considérées ; r la distance entre le milieu des liaisons considérées ; α_i , α_j et χ les angles entre les liaisons considérées.

- **Energie d'interaction de Van der Waals:**

L'énergie d'interaction de Van der Waals correspond à l'interaction à une distance déterminée entre deux atomes non liés. Elle est répulsive à très courte distance et attractive à longue distance. La majorité des champs de forces utilise le potentiel de Lennard-Jones :

$$E_{VanDerWaals} = \sum_{Atomes} \left(\frac{A_{ij}}{r_{i,j}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{i,j}^6} \right) \quad (7)$$

A_{ij} et B_{ij} les constantes de Van Der Waals pour les atomes considérés ; r_{ij} la distance entre les atomes considérés.

Certains champs de force utilisent aussi le potentiel de Buckingham [7]

- **Energie de la liaison Hydrogène :**

L'énergie de liaison hydrogène est incluse dans le potentiel de Van der Waals, mais pour mieux les distinguer, certains champs de forces ajoutent la fonction :

$$E_h = \sum \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \quad (8)$$

- **Energie de termes croisés :**

Il existe d'autres termes, appelés termes croisés qui décrivent les interactions entre les trois premiers termes; c'est pourquoi, on les désigne sous le nom de stretching-bending, torsion-stretching, bending-bending.

Exemple de champ de forces complexe :

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_i K_l [1 - \exp(-a_i(l - l_0))]^2 + \sum_\theta K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_\varphi K_\varphi [1 + s \cos(n\varphi)] + \sum_\chi K_\chi \chi^2 + \sum_i \sum_{i'} K_{li'} (l - l_0)(l' - l'_0) \\
 & + \sum_\theta \sum_{\theta'} K_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) + \sum_i \sum_\theta K_{i\theta} (l - l_0)(\theta - \theta_0) \\
 & + \sum_\theta \sum_{\theta'} K_{\theta\theta'\varphi} (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) \cos \varphi + \sum_\chi \sum_{\chi'} K_{\chi\chi'} \chi \chi' \\
 & + \sum_i \sum_{j>i} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + \sum_i \sum_{j>i} \left[\frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right]
 \end{aligned}
 \tag{1} \tag{2} \tag{3} \tag{4} \tag{5} \tag{6} \tag{7} \tag{8} \tag{9} \tag{10} \tag{11}$$

Une illustration graphique de ces onze termes est représentée en figure 1. Les quatre premiers sont des sommes qui représentent l'énergie nécessaire pour étirer une liaison (l), déformer des angles (θ) entre deux liaisons, faire pivoter des atomes autour de l'axe définissant un angle

de torsion (φ) et déporter des atomes coplanaires hors du plan défini par les atomes auxquels ils sont liés (χ). Les cinq termes suivants sont des termes croisés tenant compte des interactions entre les quatre types de coordonnées internes. Les deux derniers termes représentent les interactions "non-liantes", somme des termes de répulsion et d'attraction de Lennard-Jones et électrostatiques coulombienne. Ils sont tous fonction de la distance rij entre les atomes de la paire (i, j) considérée.

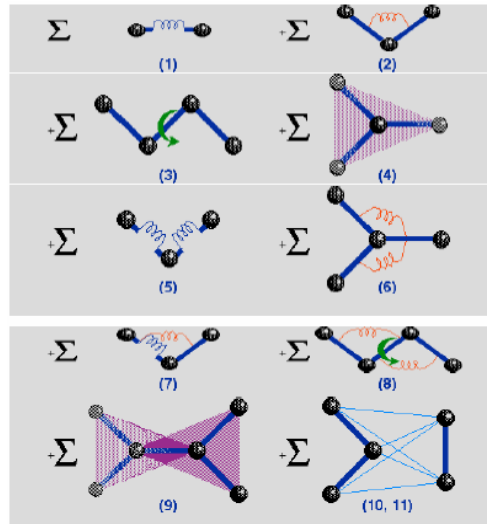


Figure 1: Illustration graphique des 11 termes constitutifs du champ de forces cité plus haut.

Les interactions électrostatiques et de Van der Waals décrites par les équations (10) et (11) calculent les énergies d'interaction non liantes en utilisant la prétention implicite que l'interaction totale peut être exprimée comme la somme de toutes les paires d'atomes. Cependant, cette image, n'est pas physiquement réaliste étant donné que l'énergie d'interaction entre deux atomes est influencée par la présence d'un troisième atome voisin. De telles interactions à trois corps ne sont pas additives et peuvent avoir un effet significatif sur l'énergie de dispersion. Il est donc important d'expliquer ces effets, mais les calculer explicitement exigerait l'évaluation de N^3 interactions non liantes supplémentaires. Une manière informatique efficace de traiter ces effets est de les incorporer dans la paramétrisation des paires de potentiels. Ainsi, le champ de forces AMBRE, en commun avec beaucoup d'autres champs de forces, se sert de ces potentiels effectifs pour calculer les interactions non-liantes.

Troncature des interactions non liantes :

Les termes d'interactions non-liantes sont lourds à calculer dans les champs de forces. Il y a $N(N-1)/2$ interactions non liantes, où N est le nombre d'atomes dans le système. Une réduction du nombre de ces interactions aura un effet conséquent sur la vitesse du calcul. Puisque la taille des interactions de Van der Waals entre les atomes diminue rapidement avec la distance, il est possible de tronquer le potentiel de Lennard-Jones, sans entraîner des erreurs significatives dans le calcul. Les interactions électrostatiques ont une longue portée; les tronquer peut présenter des erreurs significatives dans le calcul. La distance utilisée pour la troncature peut être déterminée en évaluant l'énergie du système pour une gamme de différentes valeurs de coupure. Au-delà d'une certaine taille, l'énergie commence à converger et ainsi les erreurs présentées par l'utilisation d'une troncature diminuent. Les distances typiques de coupure sont entre 8 Å et 15 Å. Avec de plus grandes coupures, nous aurons une exécution plus lente, mais moins d'erreurs dans l'évaluation de l'énergie non liante.

Concept d'atome type:

En plus du choix des paramètres le représentant, il est évident qu'un champ de forces classique est bon si l'ensemble de ces paramètres est complet. Même si on les prévoit par des calculs sur seulement un petit sous-ensemble de molécules, un champ de forces peut contenir un grand nombre de paramètres. La paramétrisation d'un champ de forces est une tâche non triviale exigeant des efforts considérables. Afin que le champ de forces soit pratique et prédictif, les paramètres doivent être transmissibles. Les paramètres pour un atome, dans un environnement particulier, devraient être suffisants pour décrire tous les atomes de la molécule qui existent dans des environnements semblables. Ce qui mène au concept d'atome type, un concept fondamental pour les calculs des champs de forces.

Sans capacité de transférer des paramètres entre les molécules, chaque atome exigerait des paramètres uniques menant à un ensemble de paramètres infini. Ce qui entraînerait un champ de forces n'ayant aucune puissance prédictive pour les autres molécules. Par exemple, le champ de force AMBRE emploie les mêmes paramètres pour tous les carbones tétraédriques (type CT) indépendamment des substituants.

Le désir de maintenir un petit ensemble de paramètres fortement transmissibles signifie qu'il est nécessaire d'avoir un équilibre entre l'exactitude avec laquelle un système spécifique est décrit et le nombre de paramètres qui sont inclus.

Il est également nécessaire de s'assurer que les erreurs dans le champ de forces sont constantes. Bien que l'estimation des paramètres puisse, si elle est faite correctement, donner des résultats tout à fait raisonnables, il serait plus judicieux de construire le champ de forces de telle manière que les paramètres puissent être dérivés de l'ajustage par des données expérimentales ou de mécanique quantique.

Exemples : Extraits des tables de paramètres Chem 3D.**Atom types**

Name	Symbol	VDW	Type	+/-	Max ring	Geometry

C Alkane	C	,431	1,000	0,000	0,000	Tetrahedral
C Alkene	C	,462	2,000	0,000	0,000	Trigonal planar
C Alkyne	C	,462	4,000	0,000	0,000	Linear
C allyl	C	,462	62,000	0,000	0,000	Tetrahedral
C Carbonyl	C	,462	3,000	0,000	0,000	Trigonal planar
C Carboxylate	C	,462	3,000	0,000	0,000	Trigonal planar
C Cumulene	C	,462	4,000	0,000	0,000	Linear
C Cyclopentadienyl	C	,462	63,000	-0,200	5,000	Trigonal planar
C Cyclopropane	C	,431	22,000	0,000	3,000	Tetrahedral
C Cyclopropene	C	,462	38,000	0,000	3,000	Trigonal planar
C Epoxy	C	,431	64,000	0,000	3,000	Tetrahedral
C Guanine	C	,462	30,000	1,000	0,000	Trigonal planar
C Isonitrile	C	,462	61,000	-1,000	0,000	1 Ligand
C Thiocarbonyl	C	,462	3,000	0,000	0,000	Trigonal planar

MM2 Atom Type Parameters

Type	R*	Eps	Atomic Weight

1	1,900	0,044	12,000
2	1,940	0,044	12,000
3	1,940	0,044	12,000
4	1,940	0,044	12,000
5	1,500	0,047	1,008
6	1,740	0,050	15,995
7	1,740	0,066	15,995
8	1,820	0,055	14,003
9	1,820	0,055	14,003
10	1,820	0,055	14,003
11	1,650	0,078	18,998

Angle Bending Parameters

Atome type	Kb	-XR2-	-XRH-	-XH2-

1-1-1	0,450	109,470	109,510	109,500
1-1-2	0,450	109,470	109,510	109,500
1-1-3	0,450	107,800	109,900	110,000
1-1-4	0,450	109,470	112,400	109,000
1-1-5	0,360	109,390	109,410	110,000
1-1-6	0,700	107,500	107,700	107,400
1-1-8	0,570	109,470	108,800	109,500
1-1-9	0,570	109,470	110,780	109,280
1-1-11	0,650	109,500	107,500	109,500

Torsional Parameters

Dihedral type	V1	V2	V3

1-1-1-1	0,200	0,270	0,093
1-1-1-2	0,170	0,270	0,093
1-1-1-3	0,050	0,370	0,000
1-1-1-4	0,200	0,260	0,093
1-1-1-5	0,000	0,000	0,267
1-1-1-6	0,100	0,100	0,180
1-1-1-8	0,100	0,400	0,500
1-1-1-9	0,000	0,000	0,300
1-1-1-11	0,000	0,086	0,930

Les paramètres de liaison :

Telles que décrites plus haut, les interactions liantes sont définies par les trois premiers termes de l'équation (1). Pour le terme de liaison, toutes les paires d'atomes types directement liés exigent une constante de force K_r et une longueur de liaison à l'équilibre r_{eq} , tandis que toutes les permutations d'atomes types impliquant le recourbement d'angle exigent une constante de force angulaire K_θ et un angle à l'équilibre θ_{eq} . Les interactions de torsion présentent plus de problèmes étant donné que l'information expérimentale sur les barrières de torsion est généralement très clairsemée.

Les calculs de mécanique quantique sont ainsi largement utilisés pour déterminer les potentiels de torsion, en tournant systématiquement autour d'une liaison dans une structure d'essai, tout en calculant mécaniquement les quantum d'énergie dans l'ensemble des intervalles.

Procéder de cette manière exigerait un grand nombre de paramètres et, par conséquent, un plus grand temps de calcul. L'approche adoptée dans les champs de forces, dans la plupart des cas, est d'employer les paramètres généralisés de torsion qui ramènent la dépendance dièdre de quatre atomes vers les deux atomes centraux.

Les paramètres de Van der Waals:

Comme nous l'avons expliqué précédemment, les interactions de Van der Waals sont calculées en utilisant une fonction potentielle de Lennard-Jones (12-6). Cette expression exige deux paramètres par type d'atomes: la profondeur ϵ et la distance pour laquelle l'énergie est minimale r_m . La simplification de la paramétrisation des interactions de Lennard-Jones est essentielle, car pour N atomes types correspondent $N(N-1)$ paramètres différents. Pour réduire ce nombre, nous pouvons utiliser des règles de mixage appelées "les règles de mixage de Lorentz Bertholo". Pour deux atomes type A et B, les paramètres mixtes de Van der Wals (R_m^{AB} et ϵ^{AB}) sont:

$$r_m^{AB} = \frac{r_m^A + r_m^B}{2} \quad \epsilon^{AB} = \sqrt{\epsilon^A \epsilon^B} \quad (9)$$

réduisant ainsi le nombre de paramètres à un par atome. Les interactions de Van der Waals 1-4 sont multipliées par un scalaire de $\frac{1}{2}$ pour réduire les répulsions à courte portée autrement exagérées.

Les paramètres des interactions électrostatiques :

La dérivation des charges dans les champs de forces de la mécanique moléculaire est une issue controversée en chimie informatique. Différentes approches ont été adoptées pour obtenir les paramètres électrostatiques d'interaction afin de simuler les propriétés des phases condensées. Certains champs de forces, tels que AMBER, utilisent un modèle atomique partiel de charge décrit par l'équation (6). Puisque les charges atomiques partielles ne peuvent être déterminées empiriquement, la méthode RESP *Restrained Electrostatic Potential* [25,26] est employée pour adapter les charges aux potentiels de mécanique quantique.

Minimiseurs d'énergie :

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie $E(x)$ décrite précédemment (x : Vecteur des coordonnées du système par rapport auxquelles est définie l'énergie). Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre. Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables est très accidentée. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

Les méthodes de minimisation utilisées en simulation moléculaire sont dites "de gradients", c'est-à-dire que la recherche du minimum en un point est faite dans la direction opposée au gradient ($-\frac{\partial E}{\partial X}$) de la fonction énergie par rapport aux coordonnées, dans le sens de la plus grande pente.

a. Méthodes de plus grande pente :

Cette méthode est utilisée dans les premiers pas du minimiseur. par exemple, le minimiseur AMBER.

On part de x_0 (vecteur des variables de la structure initiale).

1°) On calcule le vecteur gradient $g_i = -\frac{\partial E(x_i)}{\partial x}$ au point x_i ,

2°) On effectue la recherche linéaire du scalaire t rendant E minimum dans la direction $-g_i$ ("linear search"), soit : $x_{i+1} = x_i - t_i \cdot g_i$.

3°) On réitère en recalculant le gradient en ce point.

Les itérations s'arrêtent arbitrairement dès qu'une valeur suffisamment petite du gradient est atteinte ("vallée" de la fonction énergie), que le nombre de cycles est jugé assez grand, que les paramètres varient trop faiblement ou que le temps alloué pour le calcul est dépassé.

b. Newton-Raphson:

La méthode de Newton-Raphson permet de trouver le minimum d'une fonction en l'approchant par son développement de Taylor au deuxième degré (approximation quadratique). On évalue alors, non seulement le gradient, mais aussi la dérivée seconde (ou Hessien) de la fonction d'énergie par rapport aux coordonnées :

$$H(x) = H(x) = \frac{\partial^2 E(x)}{\partial x^2},$$

Si la fonction est effectivement quadratique, on a :

$$g(x+\Delta x) = g(x) + H(x)\Delta x$$

Avec Δx : le pas entre x et le x_{min} .

$$x_{min} = x - H^{-1}(x_0) g(x_0).$$

Dans le cas général d'une fonction non quadratique, nous pouvons réitérer le calcul suivant:

- 1°) calcul du gradient g_i et du Hessien $H(x_i)$ au point x_i ,
- 2°) évaluation du pas à faire $\Delta x_i = -H(x_i)^{-1} g_i$
- 3°) nouveau point $x_{i+1} = x_i + \Delta x_i$,
- 4°) itération jusqu'au point d'arrêt (voir plus haut).

Le calcul du Hessien demande une capacité de stockage de $N(N-1)/2$ termes et le temps nécessaire à la résolution du système d'équation varie en N^3 (N : Nombre de variables à minimiser). De plus, la méthode peut ne pas converger si le point de départ est mauvais. Comme dans le cas des méthodes de plus grande pente, nous pouvons utiliser Δx non comme "pas" à faire, mais comme direction de recherche (méthodes dites de quasi-Newton) [Adby & Dempster, 1974] soit :

$$\Delta x_i = -t_i H(x_i)^{-1} g_i. \quad (10)$$

c. Gradients conjugués :

Dans les méthodes de gradients conjugués [Hestenes & Stiefel, 1952] (méthode de Fletcher-Reeves [Fletcher & Reeves, 1964]), les directions de recherche successives sont mutuellement conjuguées par rapport au Hessien (c-à-d. $\Delta x_i^T \cdot H(x) \cdot \Delta x_j = 0$). Ces directions sont par construction orthogonales à l'ensemble des différences des gradients aux itérations successives. Ces méthodes convergent mieux que les méthodes de plus grande pente et ne nécessitent pas le calcul du Hessien. Les directions successives sont obtenues en conservant seulement les gradients des deux itérations précédentes, d'où une économie de stockage par rapport au Hessien. Nous calculons la nouvelle direction (gradient conjugué) de recherche :

$$\Delta x_i = -g_{i-1} + \Delta x_{i-1} \frac{g_{i-1}^T g_{i-1}}{g_{i-2}^T g_{i-2}} \quad (11)$$

d. Minimiseurs à métrique variable :

Ces méthodes tirent leur nom du fait que nous pouvons considérer la direction $-H(x)^{-1}g(x)$ (Newton-Raphson) comme incorporant une correction du second ordre du système de coordonnées. En effet, en multipliant $-g(x)$ par $H(x)^{-1}$, nous corrigeons la métrique de l'espace à N dimensions (x est de dimension N) de manière à ce que le gradient négatif $-g(x)$ soit converti en incrément x. Ainsi, le terme "à métrique variable" qualifie les méthodes utilisant un incrément de la forme :

$$\Delta x_i = - t_i S_i g(x) \quad (12)$$

et qui mettent à jour la transformation de "correction de la métrique" S_i à chaque itération. S_i doit converger vers H^{-1} (inverse du Hessien). Ces méthodes sont donc des méthodes quasi-Newton. La plus utilisée est dite de Davidon-Fletcher-Powell [Fletcher & Powell, 1963].

La formule :

$$S_{i+1} = S_i - \frac{S_i S_i^T}{S_i^T S_i} + \frac{\Delta x_i \Delta x_i^T}{\Delta x_i^T S_i} \quad (13)$$

Avec $s_i = g_{i+1} - g_i$

sert à la mise à jour de H^{-1} (inverse du Hessien).

On a donc ici non le Hessien (lourd à calculer) mais une estimation de celui-ci (son inverse H^{-1}) continûment tenue à jour à partir de l'information tirée des variations successives $\Delta g(x_i)$ du gradient $g(x)$. La matrice S_0 de départ est, en général, la matrice identité; donc le premier incrément est fait dans la direction de la plus grande pente.

Bibliographie

- [1] Engler, E.M.; Andose, J.D.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.* **(1973)**, 95, 8005.
- [2]-Leach, A. R. Molecular Modelig Glaxo Wellcome Reasearch and Development and the University of Southampton, **(1996)**.
- [3]- Chapitres spécifiques apparaissant dans chaque volume de Reviews in Computational Chemistry, Boyd and Lipkowitz, **(1990-2000)**.
- [4]- Burkert, U. ; Alinger, N. L. Molecular Mechanics. American Chemical Society monograoph, **(1982)**, 177, Washington, DC.
- [5]- Andrews, D. H. *phys. Rev.* **(1930)**, 36, 544.
- [6]- Van Gunsteren, W ; Berndsen, H, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **(1990)**, 29, 992.
- [7]-Hill, T. L. **(1948)**. "Steric Effects. I. Van der Waals Potential Energy Curves." *Journal of Chemical Physics* **16**: 399-404.
- [8]-M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84 **(1927)** 457
- [9]- Lipkowitz, K.B.; Allinger, N.L. *QCPE Bull.* **(1987)**, 7, 19
- [10]- Beckhaus, H.-D.; Ruchardt, C.; Anderson, J.E. *Tetrahedron* **(1982)**, 38, 2299
- [11]- Jaime, C.; Osawa, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **(1984)**, 995
- [12]- Sprou, D. <http://linus.chem.wesleyan.edu/~mbjc/force.html> **(1996)**, Wesleyan University
- [13]- Mayo, S.; Olafson, B.; Goddard, W. J. *Phys. Chem.* **(1990)**, 94, 8897
- [14]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard, W.A. III.; Skiff, W.M. J. *Am. Soc.* **(1992)**, 114, 25, 10025
- [15]- Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S. *Inorg. Chem.* **(1993)**, 32, 16, 3438-3450
- [16]- Weiner, P. K. ; Kollman, P. A. *J. Comput Chem.* **(1981)**, 2, 287.
- [17]-Karplus, M. J. *Comput. Chem.* **(1983)**, 4,187.
- [18]-Ermer, O. *Struct. Bonding Berlin* **(1976)**, 27, 161.
- [19]- Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **(1977)**, 99, 8127.
- [20]- Allinger, N, ; Yuh, Y. H, ; Lii, J-H. *J. Am. Chem. Soc.* **(1989)**, 111, 8522.

- [21]- Allinger, N.,; Chen, K. ; Lii, J-H. J. Comp. Chem. **(1996)**, 17, 642.
- [22]- Molecular Smulation Incc, San Diego.
- [23]- Tripos Inc., St. Louis, MO 63144, USA.
- [24]- Morse, P. M. **(1929)**. "Diatomic molecules according to wave dynamics. II. Vibrational levels." Physical Review **34**: 57-64.
- [25]- Bayly, C. I., Cieplak, P., Cornell, W. D. and Kollman, P. A. **(1993)**. "A Well- Behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges: The RESP Model." Journal of Physical Chemistry **97**: 10269-10280
- [26]- Cornell, W. D., Piotr, C., Bayly, C. I. and Kollman, P. A. **(1993)**. "Application of RESP Charges To Calculate Conformational Energies, Hydrogen Bond Energies, and Free Energies of solvation." Journal of the American Chemical Society **115**: 9620-9631.

ANNEXE B2

Classification des champs de forces■ **AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), (Kollman)**

Ce champ de forces est paramétré spécifiquement pour les protéines et les acides nucléiques.

Il n'utilise que cinq termes harmoniques liants et non-liants avec un traitement électrostatique sophistiqué(par calcul ab initio).

Il ne prend pas en considération les termes croisés.

Il utilise les coordonnées cartésiennes des atomes de la molécule

Les résultats peuvent être très bons pour les protéines et les acides nucléiques, et de moins en moins bons pour les autres systèmes.

■ **CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics)(Karplus)**

Ce champ de forces est originairement conçu pour les protéines et les acides nucléiques. Il est maintenant utilisé pour une gamme de macromolécules, pour la dynamique moléculaire, la solvation, l'entassement des cristaux, l'analyse vibrationnelle et pour des études QM/MM.

Ce champ de forces utilise cinq termes harmoniques de valence qui inclut un terme électrostatique. Il constitue une base pour les autres champs de forces (par exemple, MOIL).

■ GROMOS (Gronigen molecular simulation)

C'est un champ de forces conçu pour la prédiction du mouvement dynamique des molécules et le bulk liquide de même pour modéliser les biomolécules.

Il utilise cinq termes harmoniques de valence et un terme électrostatique.

■ MM1, 2, 3, 4 (Allinger)

C'est un champ de forces général pour les molécules organiques. Le premier d'entre eux est MM1 (1971).

MM2 (Allinger, 1976):

Il est paramétré pour beaucoup de groupements fonctionnels. Il utilise les moments dipolaires pour le calcul des énergies électrostatiques.

C'est un champ de forces qui néglige les fréquences de vibrations mais il tient compte des interactions non-liantes et donne de bons résultats géométriques.

MM2 inclut les calculs: angle-liaison 1-3 et angle-torsion 1-4.

Il sous-estime la barrière rationnelle d'environ 0.6 Kcalmol^{-1} ; il faut alors un facteur de correction.

MMP2:

Il incorpore les variations de structure électronique dans MM2. Il est conçu pour effectuer des calculs sur des systèmes ayant des électrons π des composés aromatiques et conjugués.

Dans ce champ de forces la liaison, $\text{sp}^2\text{-sp}^2 = 1.34$, mais différent de celle des composés aromatiques.

MM3 (Allinger, 1990) :

Ce champ de forces est probablement, un des moyens les plus exacts pour modéliser des hydrocarbures. Il utilise les fonctions énergétiques de MM2 et les termes croisés.

Il prend en considération la polarisation du lien C-H et ne néglige pas les fréquences de vibration.

Pour les composés de type R-NH₂, MM3 ne tient pas compte du doublet de l'azote, donc il n'y a plus de problème d'inversion de N.

MM3 optimise mieux les cétones cycliques, traite mieux les acétals et donne de bons résultats avec les molécules tendues et les têtes de pont (bicycles etc...).

MM4 :

C'est un champ de forces nouveau, il n'est connu que de par sa performance.

Il utilise cinq à six termes de valence en incluant un terme électrostatique et un autre contenant neuf termes croisés.

■ **MMX:** (Gajewski, Gilbert)

C'est un champ de forces conçu pour les métaux et comprend une correction des interactions électrostatiques¹⁻³.

■ **MMFF (Merck Molecular Force Field)**

MMFF est un champ de forces généralement utilisé pour les molécules organiques.

MMFF94 a été conçu originairement pour les simulations de dynamique moléculaire mais il est aussi utilisé largement pour l'optimisation de géométrie.

Il utilise cinq termes de valence qui incluent un terme électrostatique et un terme croisé. MMFF a été paramétré en se basant sur des calculs ab initio de haut niveau.

■ OPLS (Optimized Potential for Liquid Simulations)

Il a été conçu pour la modélisation des liquides (bulk liquides). Il est largement utilisé pour la modélisation par dynamique moléculaire des biomolécules.

Ce champ de forces contient cinq termes de valence et un terme électrostatique mais aucun terme croisé.

■ SYBYL force field (Tripos)

Ce champ de forces est conçu pour modéliser les molécules organiques et biologiques.

Il est souvent utilisé pour une analyse par les méthodes QSAR (docking).

Il porte cinq termes de valence et un terme électrostatique

■ MOMECH

C'est un champ de forces utilisé pour décrire des composés en coordination avec des métaux de transition. Il est originellement paramétré pour utiliser quatre termes de valence mais pas de terme électrostatique.

Dans ce champ de forces, les interactions métal-ligand consistent seulement en une déformation de liaison et la sphère de coordination est maintenue par les interactions non-liantes entre ligands. Cette méthode donne des résultats raisonnables pour des composés de coordination octaédrique.

■ UFF (Universal Force Field)

Il est conçu pour couvrir tout le tableau périodique.

Tous les paramètres de ce champ de forces sont de base atomique.

Les paramètres pour des interactions spécifiques sont dérivés des paramètres atomiques. UFF est basé sur une série de règles établies de manière à éviter le problème d'éclatement des paramètres.

Il utilise quatre termes de valence mais pas de terme électrostatique.

■ CVFF (Consistent Valence Force Field) (Hagler, 1985)

Ce champ de forces est paramétré pour des petites molécules organiques (amides, acides carboxyliques, etc) en phase cristalline et en phase gazeuse. Il est également utilisé pour l'étude des branches peptidiques des protéines et une grande gamme de systèmes organiques.

Il est essentiellement conçu pour l'étude des structures et des énergies de liaisons, bien qu'il prédise raisonnablement les fréquences de vibration et les énergies des conformations.

■ CFF, CFF91, CFF95 (Consistent Force Field)

Les paramètres sont basés sur les calculs de mécanique quantique et des simulations moléculaires. Ce champ de forces a été conçu pour l'étude des acétals, acides, alcools, alcanes, alcènes, amides, amines, aromates, esters et éthers.

Il définit:

-Pour les petites molécules :

les géométries en phase gazeuse, les fréquences de vibration, les énergies des conformations, les barrières de rotation et les structures des cristaux.

-Pour les liquides: la densité d'énergie cohésive.

-Pour les cristaux: les paramètres des mailles, RMS coordonnées atomiques, énergies de sublimation.

-Pour les macromolécules: structures du cristal de la protéine, polycarbonates et polysaccharides (CFF91, 95).

■ **Dreiding**(Goddard III, 1990):

Dans ce champ de forces, les paramètres dérivent d'une règle de base approximative.

Il constitue une bonne couverture du tableau périodique, des molécules organiques, biologiques et inorganiques.

Il reproduit bien les géométries, les énergies de conformation, les énergies de liaison intermoléculaire et l'entassement des cristaux.