

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAÏD DE TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de Magister
En Chimie Physique

Option : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire

THEME

CONTRIBUTION A L'ETUDE STRUCTURALE PAR DIFFRACTION
DES RX ET PAR MODELISATION MOLECULAIRE DU COMPLEXE
DE Ni(II) DERIVE DE CINNAMALDEHYDE THIOSEMICARBAZONE

Présenté par :

M^{elle} BENHAMED Karima

Soutenu publiquement le :/2010 devant le jury d'examen composé de :

Mr. HAREK Yahia	Président	Prof. UABB-Tlemcen
Mr. GHALEM Saïd	Examineur	Prof. UABB-Tlemcen
Mme. LOUHIBI Samira	Examineur	MC. UABB-Tlemcen
Mme. RAMDANE-MAMCHA Lamia	Examineur-invitée	MC. UABB-Tlemcen
Mme. BOUKLI-HACENE Leïla	Encadreur	Prof. UABB-Tlemcen

Dédicaces

À la mémoire de ma très chère mère

À mon père

À mes sœurs et mes frères

À mes belles sœurs et mes beaux frères

À mon oncle

À mes amis et mes collègues

À tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur Madame L. BOUKLI-HACENE, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, pour m'avoir guidée durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Y. HAREK, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon respect à Monsieur S. GHALEM, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, et à Madame S. LOUHIBI, Maître de Conférences à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail.

Je n'oublie pas de remercier très sincèrement Madame L. Ramdane-Mamcha, Docteur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, de m'avoir initiée dans le domaine de la chimie théorique.

Enfin, j'adresse tous mes chaleureux remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

M^{lle} Karima BENHAMED... 

SOMMAIRE

Introduction générale	7
Chapitre I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
I-1. Rappel bibliographique sur les thiosemicarbazones.....	11
I-2. Généralités sur le nickel.....	15
Chapitre II: ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE	
II-1. Introduction.....	24
II-2. Méthodes de la modélisation moléculaire.....	26
II-2-1. La mécanique moléculaire.....	27
1. Champ de force.....	30
2. Paramétrisation.....	40
3. Quelques champs de force.....	41
4. Principe de la minimisation.....	43
5. Domaine d'application de la MM.....	46
6. Limitation de la MM.....	47
7. Utilisation des données cristallographiques.....	48
8. Description du programme EMO.....	50
II-2-2. Méthode de la chimie quantique.....	51
1. Approximation de Born-Oppenheimer.....	53
2. Approximation LCAO.....	54
3. Méthodes ab-initio.....	54
4. Base d'orbitales atomiques.....	55
5. Méthodes semi empiriques.....	58
6. Théorie de la fonctionnelle de la densité DFT.....	60
-. Fondement de théorie DFT.....	62
-. Méthode de kohn et Sham.....	64
-. Approximation de la densité locale LDA.....	66
-. Approximation du Gradient Généralisé GGA.....	67
-. Succès et limités de la DFT.....	68

- Logiciel utilisé.....	68
Chapitre III: ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DU COMPLEXE CRISTALLISE	
III-1. Introduction.....	76
III-2. Cristallisation, mesures au diffractomètre et détermination structurale.....	79
III-3. Application-description des structures.....	87
Chapitre IV : MODELISATION MOLECULAIRE-RESULTATS ET DISCUSSION	
IV-1. Calculs de mécanique moléculaire.....	100
IV-1-1. Introduction.....	100
IV-1-2. Objectifs et méthodologie.....	100
IV-1-3. Applications au ligand HCTSC et complexe Ni(CTSC) ₂	101
IV-2. Calculs DFT.....	105
IV-2-1. Introduction.....	105
IV-2-2. Objectifs et méthodologie.....	105
IV-2-3. Applications au ligand HCTSC et complexe Ni(CTSC) ₂	106
Conclusion générale.....	117
Annexes	

Introduction Générale

Pendant les dernières décennies il y a eu un intérêt croissant pour les propriétés pharmacologiques des thiosemicarbazones (TSCs) et leurs complexes des métaux de transition, dus à leurs capacités d'agir comme agents antiviraux [1-3], antibactériens [4,5], antifongiques [6-8] et anticancéreux [9,10,]. Les études menées à ce jour montrent que ces activités sont étroitement liées à la stabilité de la géométrie moléculaire [11].

Les groupements entourant un ion de transition, que nous appellerons ligands, conservent certaines des propriétés qu'ils possèdent à l'état libre. Cependant les propriétés nouvelles engendrées par la formation du complexe par rapport à l'ion libre sont toujours très importantes. Il ne peut y avoir d'interprétation de ces propriétés nouvelles sans détermination de l'arrangement structural de la sphère de coordination.

Plusieurs méthodes furent ainsi proposées, il s'agit essentiellement de méthodes faisant appel à la spectroscopie d'identification moléculaire : IR, RMN, UV-VIS et DRX. Parmi toutes ces méthodes, la DRX demeure la première source d'informations sur la structure des molécules à trois dimensions. Cette méthode présente cependant un handicap majeur qui consiste en l'obtention de monocristaux du complexe. Les conditions expérimentales n'étant pas toujours exploitables, alors des méthodes prévisionnelles de conformation se sont développées. Les plus connues sont celles qui s'appuient sur des méthodes de calculs empiriques tels que la mécanique moléculaire, semi empiriques telle que PM3 ou non empiriques telle que la DFT [12].

L'étude théorique des complexes des métaux de transition joue un rôle important dans la description de la stéréochimie de ces composés. Les résultats théoriques sont en fait considérés comme un complément des résultats expérimentaux. Les calculs de la modélisation moléculaire, permettent de déterminer à la fois la géométrie optimale et les paramètres essentiels comme les longueurs de liaisons, les angles de valence, les angles de torsion, les charges et les

coordonnées des atomes ou encore l'énergie stérique paramètre caractéristique de la stabilité des complexes. La connaissance de tous ces paramètres, facilitera la compréhension des différentes activités biologiques de ces complexes.

Nous nous intéressons dans ce travail à l'étude structurale par diffraction des RX et par modélisation moléculaire du complexe de Nickel (II) dérivé de cinnamaldéhyde thiosemicarbazone (CTSC).

La méthodologie que nous adapterons, consistera à développer d'une part les calculs de la mécanique moléculaire et d'autre part les calculs par application de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT), ces deux méthodes nous permettent de minimiser l'énergie et optimiser la géométrie du ligand et du complexe correspondant. Ceci nous permettra d'aboutir aux valeurs des longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion, ainsi qu'aux valeurs des charges, coordonnées des atomes et valeurs des énergies totales. Ces paramètres sont indispensables à l'étude de la réactivité du complexe.

Le présent travail comprend quatre chapitres :

1. Le premier servant de rappel bibliographique, comprend un aperçu sur l'importance des thiosemicarbazones et leurs complexes des métaux de transition, ainsi que quelques généralités sur le nickel.
2. Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées pour l'étude théorique, à savoir la mécanique moléculaire et la théorie DFT.
3. Le troisième chapitre est consacré à l'étude cristallographique du complexe de nickel (II) dérivé de cinnamaldéhyde thiosemicarbazone par diffraction des RX.
4. Dans le quatrième chapitre, nous avons présenté et discuté les principaux résultats obtenus par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire et DFT) appliquée à nos composés (ligand et complexe). Ces résultats seront constamment confrontés aux résultats expérimentaux.

Références:

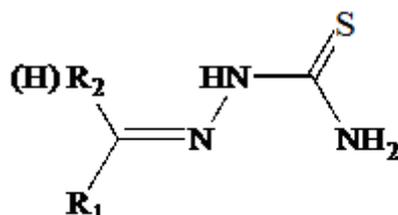
- [1] P. Tarasconi, S. Capacchi, G. Pelosi, M. Cornia, R. Albertini, A. Bonati, P. P. Dall'Aglio, P. Lunghi, S. Pinelli, *Bioorg. Med. Chem.* , **2000**, 8, 157.
- [2] V.Mishra, S. N. Pandeya, C. Pannecouque, M. Witvrouw, E. De Clercq, *Arch. Pharm.* , **2002**, 335, 183.
- [3] S. D. Khanye, G. S. Smith, C. Lategan, P. J. Smith, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale, *Journal of inorganic biochemistry*, **2010**, vol. 104, n°10, 1079-1083.
- [4] H. Beraldo, D. gambino, *Mini-rev. Med. Chem.* , **2004**, 4, 31.
- [5] H. Beraldo, *Quim. Nova.* , **2004**, 27, 461.
- [6] I. C. Mendes, J. P. Moreira, N. L. Speziali, A. S. Mangrich, J. A. Takahashi, H. Beraldo, *J. Braz. Chem. Soc.* , **2006**, 17(8), 1571-1577.
- [7] N. K. Singh, S. B. Singh, *Indian J. Chem.* , **2001**, 40(10), 1070-1075.
- [8] R. K. Agarwal, L. Singh, D. K. Sharma, *Bioinorg. Chem. Applic.* , **2006**, article ID 59509, 10 pages.
- [9] R. A. Finch, M. C. Liu, A. H. Cory, J. G. Cory, A. C. Sartorelli, *Adv. Enzyme Regul.* , **1999**, 39, 3.
- [10] J. Easmon, G. Heinisch, W. Holzer, B. Rosenwirth, *J. Med. Chem.* , **1992**, 35, 3288.
- [11] G. Pelosi, *Open Crystallography Journal*, **2010**, 3, 16-28.
- [12] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* , **1965**, 140, A1133.

Chapitre I

Etude Bibliographique

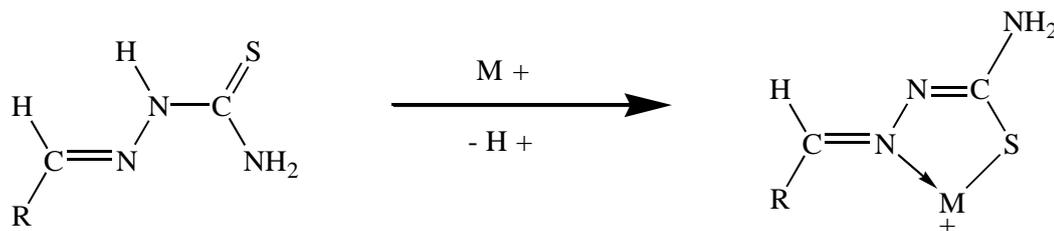
I-1. Rappel bibliographique sur les thiosemicarbazones :

Les dérivés de thiosemicarbazones du type :



sont généralement obtenus par condensation des thiosemicarbazides avec les aldéhydes ou les cétones convenables. Ils sont nommés thiosemicarbazones **TSCs**. Cette classe de composés réagit toujours avec les cations métalliques en formant des complexes, où les thiosemicarbazones se comportent comme des ligands chélatés[1]. A l'état solide ces dérivés existent sous la forme thione alors qu'en solution, on a une tautomérisation vers la forme thiol [2-4].

Pour les TSCs non substitués à l'état solide, la chaîne latérale est presque plane, avec l'atome S en position trans par rapport à l'azote azométhinique (configuration E). Or la coordination se fait généralement à travers l'atome de soufre et l'azote azométhinique avec la dissociation du proton acide. Ce qui nous donne la possibilité d'une rotation de 180° autour de la liaison C-N afin de donner un arrangement pour lequel on aura une formation d'un cycle à cinq, stable avec l'ion métallique [4-6].



Les possibilités de coordination à partir des potentiels donneurs des atomes dans les TSCs augmentent quand les substituants R1 et R2 contiennent d'autres atomes donneurs [1]. Dans certain cas, la présence d'un atome donneur dans les substituants R1 et R2 donne la possibilité d'une tricoordination avec l'ion métallique [3].

Les complexes des métaux de transition dérivés de TSCs montrent une meilleure activité biologique que les ligands non complexés. Cette observation va encourager les études détaillées sur la chimie de coordination en impliquant les TSCs.

Beaucoup de travaux dans le domaine de la chimie de coordination [7] ayant trait à l'application analytique [8] ainsi que les activités biologiques [9] de ces complexes ont été réalisés. Les premiers travaux concernant ces dérivés datent de 1930 [10,11] et depuis ils ne cessent de susciter l'intérêt des scientifiques. Ainsi la banque de Cambridge (C.S.D.S : Cambridge Structural Database System) [12] contient plus de 1000 structures publiées dans ce domaine durant ces dernières années.

La relation entre les ions métalliques et le cancer est intrigante et controversée. French et Blanz [13] ont préparé beaucoup de dérivés de thiosemicarbazone (TSCs). French et Freedlander [14] ont proposé quelques agents antitumoraux possédant la capacité de fonctionner comme agents de chélation. Les dérivés de thiosemicarbazones (TSCs) montrent une gamme étendue d'activités biologiques, telles en tant qu'antitumoral [13], l'antimalarique [15], les propriétés antileucémiques [16], l'activité antivirale [17], antibactérienne [18] et propriété d'antifertilité [19]. En outre, ces dérivés possèdent les propriétés optiques non linéaires [20]. Il a été postulé que la délocalisation étendue d'électrons dans la partie de thiosemicarbazone augmente l'efficacité des ligands thiosemicarbazone et leurs complexes des métaux de transition [21,22].

Jensen et Madsen [10,11] ont préparé une série de complexes dérivés de quelques sels de Ni (II), Pd (II), Pt (II) et thiosemicarbazide. Les complexes ont été

obtenus sous deux formes qui sont supposées être des isomères cis-trans. Une détermination de structure cristalline a montré que le composé rouge $[\text{Ni}(\text{TSC-H})_2]$ a une configuration trans [23].

La forme neutre du thiosemicarbazide est l'une des plus simples représentations de ce type de ligand. Les réactions du thiosemicarbazide avec différents ions métalliques en solution ont été étudiées [24-28]. Les constantes de stabilité de quelques complexes métalliques des thiosemicarbazide ont été déterminées [29-31]. Les complexes de Ni (II) de thiosemicarbazide ont été étudiés en détails. Les complexes $[\text{Ni}(\text{TSC})_2\text{X}_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) sont de spin pair alors que $[\text{Ni}(\text{TSC})_2(\text{SCN})_2]$ et $[\text{Ni}(\text{TSC})_2(\text{ClO}_4)_2]$ sont de haut spin.

Haine et Sun [32] ont trouvé que les composés rouge et gris de formule $[\text{Ni}(\text{TSC-H})_2]$ ont des spectres UV-Visible identiques et on constate qu'ils constituent des structures cristallines différentes des isomères trans. Le complexe de cobalt $[\text{Co}(\text{TSC-H})_3]$ a été obtenu sous deux formes qui sont supposées être des isomères cis-trans [33]. Le complexe violet foncé du type 1:1 dérivé du 1-acétylthiosemicarbazide [34] et des sels de Cu (II) a été isolé avec un rendement qualitatif à pH 4.4-9.2. Ce complexe est utilisé dans la détermination gravimétrique du cuivre ; le seuil de détermination est de 1.2 mg de cuivre.

M. M. Mostafa et al [35-50] ont publié une série d'études sur les thiosemicarbazides N-substitués avec quelques ions métalliques de transition. Les résultats ont montré le rôle du groupe thiocéto sur la géométrie des complexes solides isolés. De même, l'effet de la substitution dans la position d'azote sur la structure du complexe est signalé. Enfin, le mode de liaison est étudié lorsque le ligand possède plus de deux sites donneurs.

Elena Bermejo et Rosa Carballo [51] ont travaillé sur une série des dérivés d'acétyl pyridine thiosemicarbazone avec les sels de Zn, Hg et Cd. Les ligands et les complexes du type $[\text{MLX}_2]$, ($\text{M}=\text{Zn}(\text{II}), \text{Cd}(\text{II})$ et $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) ont été préparés et caractérisés par les mesures spectroscopiques, magnétiques et par diffraction des RX. Les centres métalliques pour tous les complexes ont une

coordination pentaédrique avec les ligands de nature tridentée. De même des tests d'activité antifongique ont été effectués.

D'après W. Kaminsky, J. P. Jasinsky et D. X. West [52] ; l'étude structurale de deux dérivés d'oxime thiosemicarbazone a montré qu'à partir de la liaison d'hydrogène intermoléculaire résultante de la fonction oxime, les deux composés se trouvent sous une forme dimère symétrique. La structure des complexes binucléaire de Ni (II) dont la forme est $[\text{Ni}(\text{L1})]_2$, $[\text{Ni}(\text{L2})]_2$ montre que le pont N-O d'oxime donne un arrangement centrosymétrique plan carré pour les deux centres de Ni(II) pour chaque complexe.

En modélisation, une série de complexes d'Os et Ru dérivés de salicyaldéhyde thiosemicarbazone et benzaldéhyde thiosemicarbazone a été étudiée par I. Pal, F. Basuli et S. Bhattacharya [3]. Les deux ligands se sont comportés d'une façon bidentée à travers le soufre et l'azote en formant un cycle à quatre.

La structure du ligand Hbzsc-Ome a été déterminée. Quelques études de modélisation moléculaire ont été effectuées afin d'expliquer la coordination observée. Le ligand dérivé d'acétone thiosemicarbazone s'est coordonné avec le métal à travers le soufre et l'azote en formant un cycle à cinq.

N. C. Kasuga, K. Sekino et K. Nomiya ont étudié la relation entre l'activité antimicrobienne et les structures moléculaires des complexes de Ni (II) dérivés des ligands semi- thiosemicarbazones. Les complexes préparés ont été caractérisés par différentes analyses physicochimiques (Analyse élémentaire, IR, UV-visible, RMN, susceptibilité magnétique et diffraction par RX). Les complexes diamagnétiques de Ni (II) de coordination 4 ont montré une activité antimicrobienne [53].

De même douze complexes de Zn (II) dérivés de la même série ont été étudiés par l'équipe citée ci-dessus [54]. Différents états de coordination ont été observés. A l'état de coordination 5 et 6, les deux séries de ligands se sont comportées d'une façon tridentée. Cependant pour l'état de coordination 7, un comportement penta denté a été observé.

Dans sa thèse, Goran Bogdanovic a mené un travail intitulé : étude structurale de composés de coordination comportant un ligand thiosemicarbazide et conséquence sur l'activité biologique de ces composés [55].

Les études expérimentales de cette thèse ont été complétées par des calculs théoriques ab-initio afin de déterminer la nature de l'orientation de certains substituants.

I-2. Généralité sur le nickel :

Les oligo-éléments - « oligo » voulant dire « peu » - sont des éléments qui se trouvent dans l'organisme en très petite quantité, mais qui sont indispensables à son bon fonctionnement. Ils ont un double rôle :

1. Ils sont considérés comme des catalyseurs des différentes réactions de l'organisme. Même s'ils ne sont pas utilisés chimiquement, ils permettront à certaines réactions biochimiques de se passer normalement. Si l'organisme a besoin de nickel par exemple, il ne l'utilisera pas pour créer un dérivé du nickel mais il le régénérera intégralement pour permettre à certaines réactions biochimiques de se faire.
2. Ils sont considérés comme des modificateurs du terrain en renforçant le système d'autodéfense de l'organisme. On a également essayé d'apporter la preuve de la présence ou de l'absence d'oligo-éléments dans les maladies dites de terrain. Comme les troubles fonctionnels de l'organisme sont déterminés par un ralentissement ou un blocage enzymatique, on a constaté que la cause en était le manque de catalyseurs, donc d'oligo-éléments. Les oligo-éléments tendent à améliorer le bon fonctionnement de l'organisme dans son ensemble en apportant régulièrement de petites quantités d'éléments qui stimulent les échanges biochimiques.

Le corps humain contient environ 3% en masse d'ions métalliques. Malgré cette faible teneur, ces ions jouent des rôles extrêmement importants dans les divers

mécanismes du métabolisme des organismes vivants [56] pour lesquels les métaux sont indispensables [57].

Parmi les ions métalliques nécessaires aux organismes vivants, certains possèdent des propriétés chimiques particulières qui leur confèrent des rôles uniques. De plus, les sites biologiques par lesquels s'effectuent les interactions entre les métaux et les organes présentent souvent une sélectivité particulièrement élevée pour certains ions. Ceci nous amène à constater que ces sites peuvent réagir avec certains métaux, mais non avec d'autres. Par exemple, les métaux de transition apparaissent généralement dans les centres actifs des enzymes, bien que certains d'entre eux soient présents seulement sous forme de traces [57].

Les ions métalliques jouent un rôle primordial dans les mécanismes du métabolisme des organismes vivants ; ils maintiennent l'équilibre osmotique et créent un environnement généralement cationique [56]. Ces effets dépendent de la nature et de la concentration locale de l'ion métallique [58]. Les fonctions biologiques de ces ions s'exercent souvent par l'intermédiaire des complexes formés avec les ligands présents dans le milieu [59,60]. L'identification et la caractérisation des complexes se font généralement par spectroscopie atomique et moléculaire.

La chimie des complexes de nickel (II) vient d'être réactualisée intensément ces dernières années, grâce aux propriétés spécifiques du nickel non seulement en chimie inorganique mais aussi dans les domaines biologiques, biochimiques, pharmacologiques,... [61].

L'état divalent du nickel est le plus prédominant. Le Ni (II) forme un grand nombre de complexes dont les plus importants sont octaédriques, tétraédriques ou plan carré. A l'état solide, les structures des complexes de Ni (II) sont généralement octaédriques. Cependant, on peut le contraindre dans un site tétraédrique ou plan carré quand les ligands sont volumineux. En général, leur stéréochimie peut être distinguée l'un de l'autre par comparaison de leur couleur, leur absorbance molaire et de leur susceptibilité magnétique [62].

F. A. Cotton et G. Wilkinson [63] ont trouvé que pour certains complexes plan carré, l'équilibre ci-dessous (Plan carré \leftrightarrow octaédrique) peut exister en additionnant deux ligands L' : $\text{NiL}_4 + 2\text{L}' \leftrightarrow \text{trans-NiL}_4\text{L}'_2$ dans le cas où L' représente un groupement donneur comme la pyridine, H_2O ou $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Par ailleurs, certains auteurs [64,65] ont rapporté que le nickel peut être identifié comme un composant intrinsèque intervenant dans certaines enzymes. Dans certains cas l'activité biologique de l'ion Ni^{2+} lié au transport des électrons dépend de l'arrangement structural de la sphère de coordination ainsi que de l'environnement électronique du ligand.

Cependant, l'ion Nickel (II) présente un intérêt biologique certain. En effet, certains auteurs rapportent qu'il est parmi les métaux les plus cancérigènes pour l'homme [66]. Son taux de présence est plus élevé chez les individus atteints de leucémie que chez les individus sains [67]. D'autant plus que l'hydroxyde de Nickel (II) précipite à $\text{pH}=7$ [68], ce qui est particulièrement intéressant, puisque ce pH est proche du pH physiologique (6,8-7,2).

Chez l'homme le métabolisme et la distribution du Ni^{2+} ont été ramenés à un modèle toxicocinétique. Dans le plasma humain, le Ni^{2+} est lié à des constituants ultrafiltrables : -albumine, -histidine, -Nickeloplasmine, une alpha2-macroglobuline.

Les concentrations moyennes en nickel dans les tissus humains peuvent être rangées par ordre décroissant, de la plus haute à la plus basse concentration, comme suit : poumons, thyroïde, glandes surrénales, reins, cœur, foie, cerveau, rate, pancréas.

Chez les humains adultes, on estime que la charge corporelle en nickel est approximativement de 0.5 mg en moyenne pour 70 kilogrammes, ou approximativement de 7.3 μg par kilogramme de poids corporel. Dans le cytosol des tissus, le nickel est lié à plusieurs protéines et peptides.

Le nickel comme oligo-élément simple agit sur les glandes endocrines et sur le métabolisme des lipides. Complexé avec le cuivre et le cobalt, c'est un hypoglycémiant, le nickel joue le rôle d'éliminateur de l'acide urique et oxalique et régulateur du métabolisme pancréatique avec le cobalt.

Dans sa forme zinc-nickel-cobalt, c'est un hypoglycémiant et régulateur des états hypes-pancréatiques.

Les complexes de nickel sont biologiquement plus actifs que les ligands libres correspondants (l'activité générale des complexes métalliques est plus grande que ce qui concerne les ligands simples) [69].

Références:

- [1] J. S. Casas, M. S. Garcia-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.* , **2000**, 209, 197-261.
- [2] M. M. Bekheit, K. M. Ibrahim, T. H. Rakha, *Bulletin de la Société Chimique de France*, **1989**, 6, 785-787.
- [3] I. pal, F. Basuli, S. Bhattacharya, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, **2002**, 114, 255-268.
- [4] A. Macias, M. C. Rodriguez-Arguelles, A. Sanchez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* , **1989**, 1, 1787-1791.
- [5] J. S. Casas, E. E. Castellano, J. Sordo, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* , **1993**, 353-354.
- [6] T. S. Lobana, A. Sanchez, J. S. Casas, J. Sordo, *Inorg. Chim. Acta.* , **1998**, 267, 169-172.
- [7] D. X. West, S. B. Padhye, P. B. Sonawane, *Struct. Bond.* , **1991**, 76, 1.
- [8] R. B. Singh, H. Ishii, *Crit. Rev. Anal. Chem.* , **1991**, 22, 381.
- [9] D. Bahl, F. Athar, M. B. Pereira Soares, M. S. DE SA, D. R. Magalhaes Moreira, R. M. Srivastava, A. C. Lima Leite, A. Azam, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2010**, vol. 18, n°18, 6857-6864.
- [10] K. A. Jensen, E. R. Madsen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* , **1934**, 219, 243.
- [11] K. A. Jensen, E. R. Madsen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* , **1934**, 221, 6-11.
- [12] F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* , **1983**, 16, 146.
- [13] F. A. French, E. J. Jr. Blanz, *J. Med. Chem.* , **1966**, 9, 585.
- [14] F. A. French, B. L. Freedlander, *Cancer Res.* , **1958**, 18, 1290.
- [15] S. D. Khanye, G. S. Smith, C. Lategan, P. J. Smith, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2010**, vol. 104, n°10, 1079-1083.
- [16] K. C. Agarwal, R. J. Cushley, W. J. McMurray, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 431.
- [17] A. K. Nandi, W. S. Sheldrick, S. Ghosh, *Acta Cryst.* , **1986**, C42, 1570.
- [18] A. K. Nandi, S. Chaudhuri, S. K. Mazumdar, S. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* , **1984**, 2, 1729.

- [19] K. Nagarajan, P. K. Talwalker, C. L. Kulkarni, A. Venkateswaralu, S. S. Prabhu, G. V. Nayak, *Indian J. Chem.* , **1984**, 23B, 1243.
- [20] Y. P. Tian, C. Y. Duan, Z. L. Lu, X. Z. You, H. K. Fun, S. Kandasamy, *Polyhedron*, **1996**, 15, 2263.
- [21] Y. P. Tian, C. Y. Duan, C. Y. Chao, X. Z. You, Z. Y. Zhang, T. C. W. Mak, *Inorg. Chem.* , **1997**, 36, 1247.
- [22] Z. H. Liu, C. Y. Duan, J. Hu, X. Z. You, *Inorg. Chem.* , **1999**, 38, 1719.
- [23] L. Cavalca, M. Nardelli, G. Fava, *Acta Crystallogr.* , **1962**, 15, 1139.
- [24] M. K. Akhmedli, T. E. Gashimova, Uch. Zap. Azerb. Gos. Univ., *Ser. Fiz. Mat. Khim. Nauk.* , **1960**, 81, C.A. 56, 1962, 1130 C.
- [25] M. K. Akhmedli, L. F. Zhironova, *Zh. Neorg. Khim.* , **1960**, 5, 2742.
- [26] M. K. Akhmedli, T. E. Abdullaeva, Uch. Zap. Azerb. Go. Univ., *Ser. Fiz. Mat. Khim. Nauk.* , **1962**, 141, C.A. 60, 1964, 182d.
- [27] D. A. Efeniev, Uch. Zap. Azerb. Gos. Univ., *Ser. Fiz. Mat. Khim. Nauk.* , **1962**, 55, C.A. 60, 1964, 3540d.
- [28] N. M. Samus, B. A. Bovy Kin, Uch. Cap. Azerb. Gos. Univ., *Ser. Fiz. Mat. Khim. Nauk.* , **1963**, 68, 15, C.A.64, 1966, 176a.
- [29] V. F. Toropova, L. S. Kirillova, *Zh. Neorg. Khim.* , **1960**, 5, 575.
- [30] V. N. Podchainova, Sb. Nauch., *Tr. Ural. Politek. Inst.* , **1961**, 122, 120, C.A.59, 1963, 73b.
- [31] A. N. Christensen, S. E. Rasmussen, *Acta. Chem. Scand.* , **1963**, 17, 1315.
- [32] R. A. Haines, K. K. W. Sun, *Can. J. Chem.* , **1968**, 46, 3241.
- [33] S. Komatsu, T. Nomura, T. Nakamura, T. Tamura, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1971**, 92 (9), 798.
- [34] N. M. Samus, *Zh. Neorg. Khim.* , **1963**, 8, 72.
- [35] M. M. Mostefa, A. M. Shallaby, A. A. El-Asmy, *Trans. Met. Chem.* , **1981**, 6, 303.
- [36] M. M. Mostefa, A. A. El-Asmy, *J. Coord. Chem.* , **1983**, 12, 197.
- [37] M. M. Mostefa, A. A. El-Asmy, K. M. Ibrahim, *Trans. Met. Chem.* , **1983**, 8, 56.

- [38] A. M. Shallaby, M. M. Mostefa, A. A. El-Asmy, *Acta Chim. Hung.* , **1983**, 114 (I), 9.
- [39] A. A. El-Asmy, M. M. Mostefa, *J. Coord. Chem.* , **1983**, 12, 291.
- [40] A. A. El-Asmy, M. M. Mostefa, *Polyedron*, **1983**, 2 (7), 591.
- [41] M. M. Mostefa, A. M. Shallaby, A. A. El-Asmy, *J. Ind. Chem. Soc.* , **1983**, 60, 109.
- [42] A. A. El-Asmy, K. M. Ibrahim, M. M. Bekheit, M. M. Mostefa, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* , **1984**, 14 (6), 785.
- [43] A. M. Shallaby, M. M. Mostefa, A. A. El-Asmy, *Egypt. J. Chem.* , **1984**, 27 (I), 95.
- [44] A. A. El-Asmy, M. M. Bekheit, K. M. Ibrahim, M. M. Mostefa, **1985**, I, 14.
- [45] A. A. El-Asmy, K. M. Ibrahim, M. M. Bekheit, M. M. Mostefa, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.* , **1985**, 15 (3), 287.
- [46] K. M. Ibrahim, A. A. El-Asmy, , M. M. Bekheit, M. M. Mostefa, **1985**, 15 (9), 1247.
- [47] K. M. Ibrahim, A. A. El-Asmy, M. M. Bekheit, M. M. Mostefa, *Acta Chem. Hung.* , **1985**, 119 (4), 355.
- [48] A. A. El-Asmy, M. M. Bekheit, K. M. Ibrahim, M. M. Mostefa, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.* , **1986**, 16 (10), 1453.
- [49] A. A. El-Asmy, M. M. Bekheit, K. M. Ibrahim, M. M. Mostefa, *Acta. Chem. Hung.* , **1986**, 121 (4), 391.
- [50] M. E. Khalifas, A. A. El-Asmy, K. M. Ibrahim, M. M. Mostefa, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.* , **1986**, 16 (9), 1305.
- [51] E. Bermejo, R. Carballo, D. X. West, *Eur. J. Inorg. Chem.* , **1999**, 965, 973.
- [52] W. Kaminsky, J. P. Jasinski, D. X. West, *J. Mol Struct.* , **2002**, 608, 135-141.
- [53] N. C. Kasuga, K. Sekino, K. Nomyia, *J. Inorg. Biochem.* , **2001**, 84 (1-2), 55-65.
- [54] N. C. Kasuga, K. Sekino, K. Nomyia, *J. Inorg. Biochem.* , **2003**, 96 (2-3), 298-310.
- [55] G. Bogdanovic, A. Spasojevic, *Thèse, Institut "Vinca", Belgrade (YU)*, Décembre **2001**

- [56] D. R. Williams, *Chem. Rev.* , **1972**, 72 (3), 203-213.
- [57] S. Ghalem, *Thèse de Doctorat, Université Denis Diderot- Paris 7- France* **1996**.
- [58] P. M. Harrison, R. J. Hoare, « *Metals in biochemistry* », **1980**, London et New York.
- [59] H. Siegel (Ed), « *Metal ions in biological systems* » *Marcel Dekker*, **1973**, 1-9.
- [60] D. R. Williams (Ed), « *An introduction to bioorganic chemistry* » *C. C. Thomas Springfield, IL*, **1976**.
- [61] V. V. Pavlishchuk, S. V. Kolotilov, A. W. Addison, E. Sinn, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* , **2000**, 335-341.
- [62] M. A Didi, *Thèse de Magister en chimie organique, Université de Tlemcen*.
- [63] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry, A Comprehensive Text, 4 th. Edit.* , *Inter-science, New York*, **1980**.
- [64] J. R. Lancaster, Jr. *The bioinorganic Chemistry of Nickel*, *VCH, Weinheim*, **1998**.
- [65] S. Djebbar-Sid, O. Benali-Baitich, M. A. Khan, G. Bouet, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* , **1997**, 27(8), 1219-1233.
- [66] F. W. Sundermann, *Jr. Ann. Clin. Lab. Sci.* , **1977**, 7, 377.
- [67] E. L. Andronikashvili, L. Mosulishvili, "*Metal Ions in Biological Systems*", *H. Sigel ed., Marcel Dekker, Inc. N. Y.* , **1980**, 10, 185.
- [68] S. Chaberek, R. C. Courtney, A. E. Martel, *J. Am. Chem. Soc.* , **1952**, 74, 5057.
- [69] M. Baldini, M. Belicchi-Ferrari, F. Bisceglie, S. Capacchi, G. Pelosi, P. Tarasconi, *J. Inorg. Biochem.* , **2005**, 99, 1504–1513.

Chapitre II

Aspects Théoriques de la Modélisation Moléculaire

II-1. Introduction :

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : “*Que se passerait-il si... ?*”, ou “*Est-ce qu'on pourrait faire... ?*” ou encore “*Quelle serait la valeur de... ?*”. La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le prix des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'œuvre qualifiée, etc. ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

L'interaction entre la théorie et l'expérience est, dans le domaine de la chimie des complexes des métaux de transition, une relation complexe et délicate, et avec la venue des méthodes théoriques de calculs de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie par ordinateur est maintenant acceptée comme un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique.

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application.

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, ordinateurs plus puissants, échange d'informations grâce à l'Internet, etc.) a permis de regrouper et analyser un nombre croissant d'informations. La détermination par le calcul de la structure d'une molécule s'est considérablement développée et a permis de mieux comprendre la théorie de la structure moléculaire. Elle implique l'utilisation des méthodes des calculs théoriques (mécanique quantique ou semi empirique ou empirique).

Autrefois, principalement à cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des ordinateurs est apparu. La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, l'augmentation de la puissance des ordinateurs ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue.

D'ailleurs, en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans les domaines de la chimie informatique et de la modélisation moléculaire (chimie quantique). De même en 1992, Rudolph A. Marcus reçut le prix Nobel pour ses travaux théoriques sur le transfert des électrons, et en 1981, Kenichi Fukui, Roald Hoffmann reçurent le même prix pour leurs travaux théoriques sur les réactions chimiques.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure

moléculaire et la réactivité chimique [2]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un superordinateur. En plus ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de données numériques en quelques représentations graphiques facilement interprétables [2].

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule suivie de l'application d'une méthode théorique, comme la mécanique quantique ou la mécanique moléculaire, pour évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule à l'étude.

II-2. Méthodes de la modélisation moléculaire :

Les fondements de la modélisation moléculaire prennent leurs sources dans les sciences déjà existantes notamment :

- La mécanique classique
- La mécanique quantique

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minima de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques ou semi empiriques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes : c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire). La recherche d'une conformation consiste alors à faire une minimisation de l'énergie intramoléculaire. Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants.

Chacun de ces termes est représenté par une fonction analytique simple justifiée par des calculs quantiques et incluant des paramètres empiriques [3].

L'interprétation de la réactivité ou des propriétés physiques d'une molécule nécessite la connaissance de sa géométrie et de diverses caractéristiques énergétiques (énergie des liaisons, énergie de contrainte stérique, énergie électronique...).

La diffraction des rayons X est la principale méthode de détermination des structures moléculaires à l'état solide, la spectroscopie par micro-onde et la diffraction électronique permettant d'obtenir la structure de molécules à l'état gazeux. Diverses techniques de la thermochimie permettent quant à elles de déterminer quelques caractéristiques énergétiques des molécules.

A coté de ces méthodes expérimentales, les méthodes de la mécanique quantique permettent d'avoir accès à ces caractéristiques structurales et énergétiques, avec une très bonne fiabilité lorsque l'on applique des méthodes "ab-initio" à de petites molécules.

II-2-1. La mécanique moléculaire

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en terme de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes *ab-initio* est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient.

Par contre, la mécanique moléculaire [4] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born-Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à

la position des noyaux qui sont donc implicitement traités. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

L'expression "*Mécanique moléculaire*" désigne actuellement une méthode de calcul largement utilisée qui permet, *a priori*, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. L'idée générale de cette méthode a été développée depuis 1930 par Andrews [5], où les forces régissant les interactions entre atomes liés et non liés ont une forme simple, facilement calculable. Ensuite, Westheimer en 1956 [6] grâce au développement des ordinateurs accomplit avec succès les premiers calculs par mécanique moléculaire, puis d'importants développements ont été apportés entre autres par Hendrikson [7], Schleyer [8] et Allinger [9].

Le concept est apparu, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateurs étaient réalisés. C'est que la MM n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopistes, à un moment où il devenait admis que la fréquence d'absorption IR pouvait correspondre à la vibration d'une liaison particulière, d'une molécule à l'autre [10].

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois "*calcul par champ de force empirique*" [4,11], qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C'est une méthode non quantique résultante de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples [4].

En particulier, la mécanique moléculaire permet d'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'une somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple, une longueur de liaison ou un angle de valence), s'écarte de sa valeur de référence. Ces variables du calcul sont alors les coordonnées internes du système :

longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre et distance entre atomes non liés. Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et chaque fonction énergétique qui détermine la contribution d'un écart dépend d'une distance ou d'un angle. Un calcul MM aboutit à une disposition des atomes tels que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système.

La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces (figure 1). Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes *ab initio*. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN.

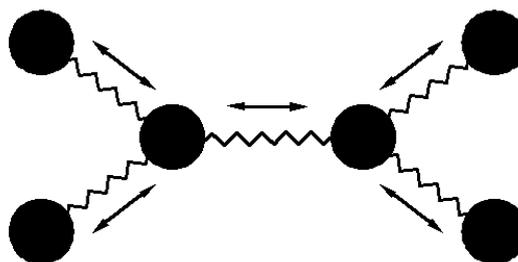


Figure 1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de force ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématiques, le «champ de force », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Ce modèle dépend étroitement des propriétés expérimentales retenues, selon que l'on cherche à calculer la géométrie, la chaleur de formation, les fréquences vibrationnelles ou, même, la réactivité d'une entité moléculaire. Par conséquent, les solutions proposées par divers auteurs dont les objectifs diffèrent, ne sont pas convergentes bien que la méthodologie soit la même. Ainsi, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles.

1. Champ de force

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie vibrationnelle, en modifiant légèrement sa signification [1]. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. Ces paramètres sont identifiés à partir de données expérimentales (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement. L'énergie totale du système est donc une énergie potentielle multidimensionnelle décrivant les interactions intramoléculaires ou interactions liantes (impliquant des atomes reliés par des liaisons explicites) et les interactions intermoléculaires ou interactions non liantes (impliquant des atomes non liés directement par des liaisons explicites) :

$$E_{\text{Totale}} = E_{\text{Intermoléculaire}} + E_{\text{Intramoléculaire}} \quad (1)$$

Par conséquence, le champ de force est un modèle du système réel que l'on veut étudier. De sa qualité descriptive dépend la qualité du résultat des simulations numériques par comparaison avec les valeurs expérimentales. L'amélioration des champs de forces, modèles de système réel, représente un enjeu majeur pour le succès des techniques de la simulation moléculaire à prédire avec précision les

propriétés et le comportement de systèmes toujours plus nombreux et plus complexes.

La 'portée' d'une interaction intermoléculaire qui concerne surtout les interactions non-liantes est déterminée par l'exposant de la distance entre les particules concernées : un potentiel en $1/r$ comme le potentiel de coulomb générera une force en $1/r^2$ qui sera ressentie beaucoup plus loin (portée jusqu'à 25Å) qu'un potentiel en $1/r^6$ comme le terme dispersif du potentiel de Lennard-Jones (portée de 1 à 5Å).

i. *Champ de force en mécanique moléculaire*

L'énergie potentielle est généralement baptisée "énergie stérique. On peut écrire :

$$E_{MM} = E(r) + E(\theta) + E(\phi) + E(d) + \dots \quad (2)$$

Où $E(r)$ par exemple englobe toutes les contributions énergétiques dues à la modification des longueurs de liaison, $E(\theta)$ celles dues à la modification des angles de valence etc...., ces contributions sont déterminées par des fonctions qu'il reste à choisir.

En MM l'expression "champ de force" recouvre l'ensemble de ces fonctions, ainsi que pour chaque type d'atome les valeurs des paramètres qu'elles contiennent.

Ainsi par exemple comme dans un champ de force de valence du type harmonique en spectroscopie vibrationnelle, les fonctions représentant les contributions dues à une élongation de liaison ou une déformation d'angle de valence seront du type :

$$E(r) = 1/2 k_r (r - r_0)^2 \quad (3)$$

$$E(\theta) = 1/2 k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (4)$$

La plupart des champs de force en MM contiennent un terme croisé qui implique deux longueurs de liaison et l'angle contenu entre elles. Ce terme croisé rend compte d'un phénomène bien connu ; lorsqu'un angle de valence est anormalement faible on constate que les longueurs des liaisons associées sont anormalement élevées.

Les champs de force, les plus utilisées actuellement en MM sont du type champ de force de valence généralisé. Par exemple dans le champ de force MM2 d'Allinger [12] "l'énergie stérique" s'écrit :

$$E_{MM} = E(\mathbf{r}) + E(\theta) + E(\mathbf{r}, \theta) + E(\mathbf{d}) + E(\phi) + E(\mathbf{D}) \quad (5)$$

Les termes $E(\mathbf{r})$ et $E(\theta)$ de l'équation (5) ont déjà été définis de même que le terme $E(\mathbf{r}, \theta)$ qui représente l'influence d'un angle de valence anormalement faible sur les longueurs des liaisons définissant cet angle (ce terme est désigné par "Stretch-bend" par Allinger), $E(\phi)$ représente les contributions des torsions autour des liaisons, $E(\mathbf{d})$ représente les contributions des interactions de Van der Waals entre atomes non liés et enfin $E(\mathbf{D})$ représente les contributions des interactions dipôle-dipôle, dipôle-charge, charge-charge.

Bien que certaines des fonctions définissant un champ de force en MM soient analogues aux fonctions d'un champ de force en spectroscopie vibrationnelle (équations 3, 4), il est important de remarquer que les paramètres qu'elles contiennent ne sont pas caractéristiques d'une molécule mais d'un champ de force, ainsi \mathbf{k}_r et \mathbf{k}_θ sont des constantes de force, de même \mathbf{r}_0 et θ_0 correspondent à des valeurs qui ont été fixées de façon à ce que le champ de force dans lequel elles sont incluses, donne les meilleurs résultats possibles dans le calcul des géométries d'un large ensemble de molécules.

ii. *Forme des fonctions énergétiques dans un champ de force en mécanique moléculaire*

Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valences, des angles dièdres propres et impropres (hors du plan). Les interactions entre atomes non liés représentées par énergie de Van der Waals, électrostatiques ainsi que par les liaisons hydrogènes quelques fois. Les paramètres géométriques utilisés dans la description de la forme des fonctions énergétiques sont représentés sur la figure 2.

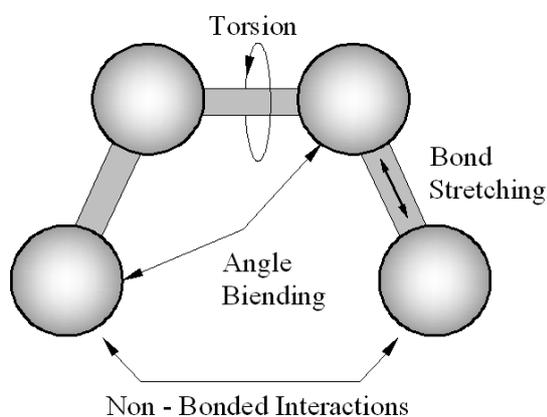


Figure 2 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.

- Energie d'interaction entre atomes liés :

-Elongation de liaison

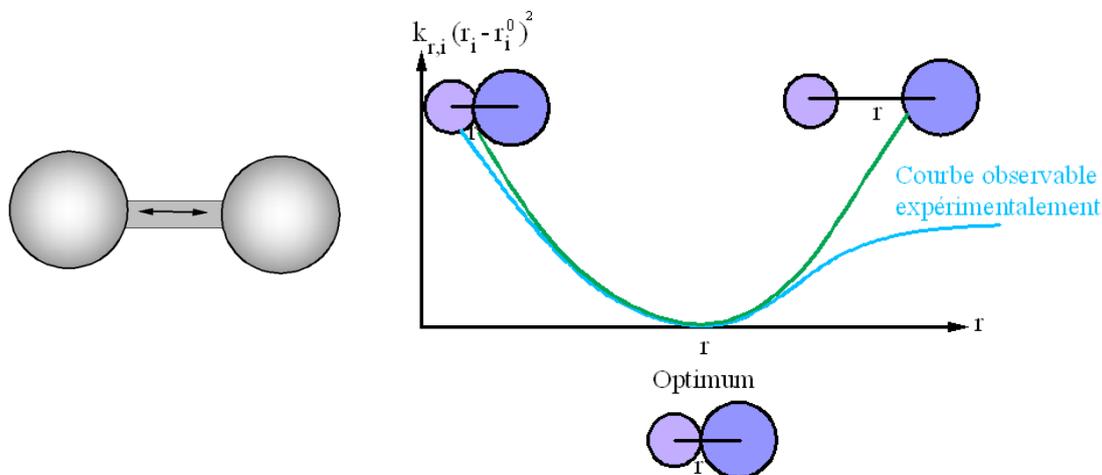


Figure 3 : Energie de déformation des liaisons.

La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke :

$$E(r_i) = 1/2 \sum_i k_{r,i} (r_i - r_i^0)^2 \quad (6)$$

$K_{r,i}$ et r_i^0 représentent les paramètres du champ de force.

$K_{r,i}$: est une constante dérivé de l'analyse vibrationnelle (IR, Raman,...). Elle dépend de la nature des atomes.

r_i^0 : longueur de liaison au repos ; déterminée à partir des données expérimentales (Cristallographie, RMN,...). Elle est la longueur de référence de liaison, dans un champ de force donné.

- Déformation d'angle de valence

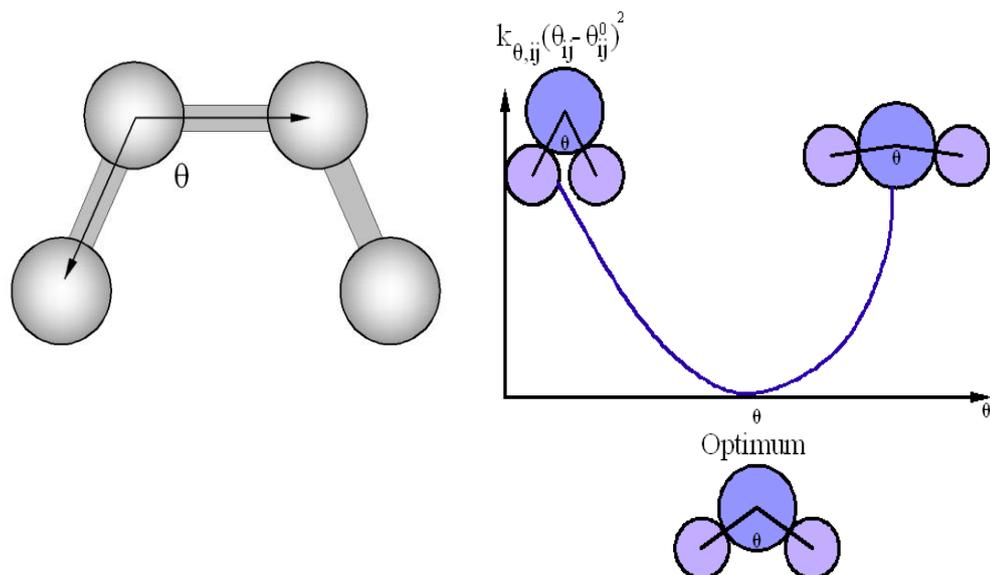


Figure 4 : Energie de déformation des angles de valence.

$$E_{\theta} = 1/2 \sum_{ij} K_{\theta,ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \quad (7)$$

Cette expression détermine la quantité d'énergie impliquée par les variations angulaires entre deux liaisons contiguës à partir d'un angle de liaison à l'équilibre θ_{ij}^0 qui est une valeur expérimentale déterminée par une étude cristallographique.

θ_{ij} : angle de liaison entre trois atomes.

$K_{\theta, ij}$: est une constante de force déterminée à partir de données spectroscopiques, elle dépend de la nature des atomes et de l'état d'hybridation de l'atome central.

- Energie de torsion

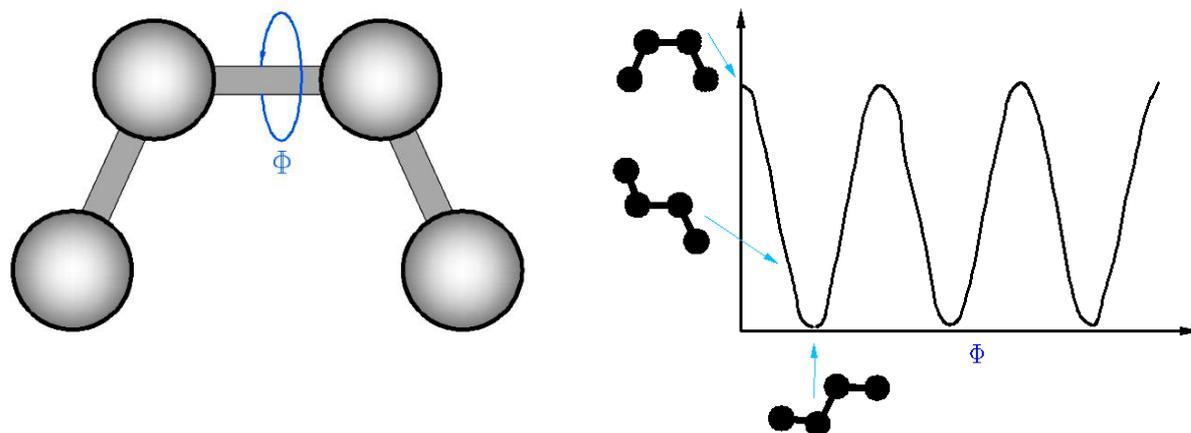


Figure 5 : Energies de torsion.

La torsion des angles dièdres pour 4 atomes coplanaires est décrite par une fonction périodique développée en série de Fourier :

$$E_{\phi} = \frac{1}{2} \sum_i K_{\phi_i} [1 + \cos(n\phi_i - \phi_i^0)] \quad (8)$$

Cette expression traduit la modification de l'énergie lors de la rotation d'une molécule autour d'une liaison.

K_{ϕ_i} est la constante de force qui détermine la hauteur des barrières énergétiques rencontrées lors de la rotation autour de l'angle dièdre ϕ_i

n : est le nombre de barrières rencontrées lors d'un tour complet ($n=1, 2, 3, \dots$).

ϕ_i^0 : angle dièdre à la position d'équilibre.

ϕ_i : angle de torsion.

K_{ϕ_i} , ϕ_i^0 , et n sont déterminés à partir d'études d'équilibres conformationnels et de données cristallographiques.

La combinaison des fonctions de liaison, d'angle de valence et de torsion s'appelle le champ de force de valence.

- *Energie d'angle dièdre impropre*

Ce terme permet de décrire les déformations hors du plan de certains atomes qui ne peuvent pas être décrits par les angles dièdres classiques.

$$E_{\text{imp}} = \sum_i K_{\varphi_i} (\varphi_i - \varphi_i^0)^2 \quad (9)$$

φ_i : angle entre deux plans.

φ_i^0 : est déterminée à partir des données cristallographiques.

- **Energie d'interaction entre atomes non liés :**

Les interactions entre atomes non liés sont responsables de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie d'une molécule.

En dehors des interactions 1-3, la spectroscopie vibrationnelle ignore les interactions entre atomes non liés. Pour qu'un champ de force soit transférable d'une molécule à une autre, la MM tient compte des interactions entre atomes plus éloignés c'est-à-dire séparés par un nombre de liaisons supérieur à deux.

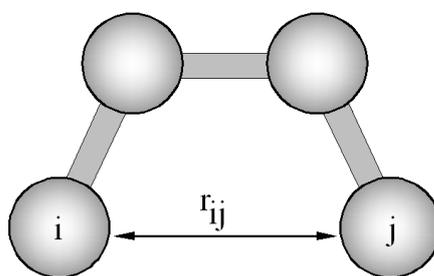
- *Energie d'interaction de Van der Waals*

Figure 6 : Energies d'interaction de VDW.

Entre deux atomes neutres i et j , les interactions entre dipôles fluctuants son origine d'une énergie attractive qui varie en $-1/r_{ij}^6$. Cette énergie est encore appelée énergie de dispersion de London dans la mesure où son expression fait intervenir l'indice de réfraction du milieu. Sous une forme abrégée on écrit :

$$E_{\text{disp}} = -C_{ij}/r_{ij}^6$$

Les coefficients C_{ij} sont établis pour les différentes paires d'atomes présents dans la molécule. Leur valeur peut varier suivant les auteurs et poser donc des problèmes de paramétrisation qu'il faut garder en mémoire dans le calcul d'énergie. A ce terme attractif en $-1/r_{ij}^6$, on associe un terme répulsif en D_{ij}/r_{ij}^{12} traduisant le recouvrement des nuages électroniques à courtes distances. L'ensemble représente l'énergie de Van der Waals.

○ **Potentiel de Lennard-Jones**

$$E_{\text{vdw}} = \sum_{ij} \left[A_{ij} (r_{ij}^0/r_{ij})^{12} - B_{ij} (r_{ij}^0/r_{ij})^6 \right] \quad (10)$$

r_{ij} : distance séparant les deux atomes non liés i et j .

r_{ij}^0 : somme des rayons de Van der Waals des deux atomes i et j .

A_{ij} et B_{ij} : constante de Van der Waals.

r^{-6} : terme attractif.

r^{-12} : terme répulsif.

○ **Potentiel de Buckingham**

$$E_{\text{vdw}} = \sum_{ij} E_{ij} \left[A_{ij} \exp \left(-B_{ij} (1 - r_{ij}/r_i^0 + r_j^0) \right) - C_{ij} [r_i^0 + r_j^0/r_{ij}]^6 \right] \quad (11)$$

A_{ij} , B_{ij} , C_{ij} : constantes universelles.

E_{ij} , r_i^0 , r_j^0 : paramètres dépendant du type d'atomes considérés.

r_{ij} : distance séparant deux atomes.

La fonction de Lennard Jones dite couramment potentiel 6-12 est la plus souvent utilisée dans les programmes de modélisation moléculaire. On peut préférer la fonction de Buckingham pour des molécules larges.

- *Energie d'interaction électrostatique*

La molécule est décrite par des charges ponctuelles q_{ij} centrés sur les atomes. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs *ab-initio* ou semi empiriques.

$$E_{\text{elec}} = \sum_{ij} q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij} \quad (12)$$

q_i et q_j : sont les charges partielles des atomes i et j .

r_{ij} : distance séparant deux atomes i et j .

ϵ_{ij} : constante diélectrique comptant dans l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule).

La constante diélectrique ϵ_{ij} prend en général des valeurs comprises entre 2 et 4 (le plus souvent 1.5). Certains programmes considèrent ϵ_{ij} comme variant avec $1/r_{ij}$. Elle est en général donnée par $\epsilon_{ij} = 4\pi\epsilon_0\epsilon_r$, avec ϵ_0 la perméabilité dans le vide et ϵ_r la perméabilité dans le milieu.

Le terme électrostatique peut augmenter avec la polarité des liaisons chimiques et peut être particulièrement important, spécialement dans des molécules contenant des hétéroatomes.

- *Energie de liaison hydrogène :*

La liaison hydrogène est une interaction d'importance intermédiaire (8 à 20 KJ/mol) entre un hydrogène déficient en électrons et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, vrai lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées.

La fonction 10-12
$$E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10} \quad (13)$$

La fonction 6-12
$$E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6 \quad (14)$$

A, B, A', B' : coefficients spécifiques des liaisons hydrogène.

r_{ij} : distance séparant entre deux atomes i et j.

Dans certains systèmes fermés, un angle de liaison peut être plus petit que la valeur théorique ce qui se traduit par un étirement des liaisons correspondantes. Par conséquent dans certains champs de force on retrouve des termes croisés c'est-à-dire qu'ils dépendent de l'angle de valence et de la longueur de liaison dans l'expression de l'énergie [13,14]:

$$E_{r\theta} = \frac{1}{2} \sum_{ij} k_{r\theta,ij} (r_i - r_i^0 + r_j - r_j^0)(\theta_{ij} - \theta_{ij}^0) \quad (15)$$

En conclusion, l'énergie potentielle totale est la somme des différents termes énergétiques cités précédemment :

$$E_T = E_r + E_\theta + E_\phi + E_{vdw} + E_{elec} \quad (16)$$

Cette expression de l'énergie reste pratiquement inchangée dans tous les champs de force, elle ne varie que dans quelques termes tels que $E(d)$, $E(D)$ et les termes croisés [15].

2. Paramétrisation

Les fonctions d'énergie décrites précédemment contiennent de nombreux paramètres (k_r , k_θ , moment dipolaire, ...etc.) qui sont ajustés généralement à partir de données expérimentales déduites de l'analyse de composés modèles (spectroscopie vibrationnelle, cristallographie, thermodynamique, ...etc.) ou dans quelques cas déduits de calculs de mécanique quantique. Ces paramètres sont optimisés de façon à ce que les propriétés calculées (géométries, énergies, chaleurs de formation...) se rapprochent le plus possible des propriétés expérimentales des composés modèle de la banque de données.

Le principal défaut des champs de force vient de la description de charges ponctuelles fixes. De plus le traitement de l'énergie électrostatique est discutable. On néglige les effets dus aux charges distribuées en volume et l'évolution de cette distribution en fonction de la conformation. La polarisation est ignorée ainsi que les effets à longue portée. Les autres termes sont une approximation satisfaisante.

Par ailleurs, puisqu'il n'y a pas de règles absolues concernant le nombre et le type de fonctions d'énergie utilisables, on retrouve un grand nombre de champs de force différents en mécanique moléculaire.

3. Quelques champs de force

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

De tels champs de force sont apparus en début des années 1970 et continuent à évoluer aujourd'hui.

- MM2 :

Il a été développé par Allinger en 1976 [16] et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [17] et MM4 (1996) [18] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

- MM+ :

Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [19]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [20].

-AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [21]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

- OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [22]. Il a été développé par Karplus et al. [23-26].

- GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [27] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- CHARMM (Bio+): (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [23]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

- SPASIBA: (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [28] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [21]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [29].

- **MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [30,31]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (extension de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [29].

- **UFF** : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [32] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

4. Principes de la minimisation

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie E . 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 important.

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.

A partir d'une géométrie très approximative, il faut chercher le jeu de coordonnées qui réduit au minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations $3N-2$ coordonnées internes et aux interactions entre atomes non liés.

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».

- La méthode du gradient conjuguée.
- La méthode de Newton Raphson.

i La méthode de "Steepest descent"

Appelée aussi la méthode de la descente rapide, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [33] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [34]. Elle utilise des coordonnées cartésiennes de chaque atome et une série de fonctions potentielles pour décrire les interactions intramoléculaires. Cette méthode permet d'étudier un vecteur à $3N$ dimensions, N étant le nombre d'atomes. Les éléments de ce vecteur sont les dérivées partielles de l'énergie par rapport à la variation d'une coordonnée et ceci en déplaçant l'atome d'une faible distance et dans une seule direction jusqu'à l'obtention de l'énergie minimale. Cette méthode consiste donc à calculer d'abord l'énergie initiale E_0 puis chaque atome sera déplacé individuellement selon ses coordonnées x, y, z d'un facteur de déplacement dx, dy, dz et l'on recalcule la nouvelle énergie E_1 . La dérivée première de l'énergie potentielle (ou encore gradient d'énergie) est donc :

$$\text{Grad}(E) = dE / dxyz = (E_1 - E_0) / dxyz \quad (17)$$

- Si le gradient est < 0 , l'énergie diminue avec $dxyz$.
- Si le gradient est > 0 , l'énergie augmente avec $dxyz$.

On déplace ensuite chaque atome sur une distance dépendant de $dE/dxyz$. Cette méthode suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes et consiste à rechercher la direction de la plus grande pente au cours de laquelle l'énergie décroît le plus rapidement possible. La direction suivie sera celle indiquée par l'opposé au gradient d'énergie, c'est-à-dire dans la direction où l'énergie diminue le plus vite. Cette méthode est rapide dans les premiers cycles mais converge très lentement en fin de cycle.

ii La méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [35]. Cette méthode est une amélioration de la steepest descent (SD). Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

En effet, elle est plus rapide que la SD au voisinage du minimum et elle demande peu de ressource mémoire. Contrairement à la steepest descent, cette méthode utilise aussi l'information des pas précédent. Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. Le gradient correspondant à une conjugaison des dérivées premières entre elles, cette méthode reprend donc, de manière plus précise, le principe de "steepest descent".

Cette méthode a l'avantage de donner des résultats plus précis que la méthode "steepest descent" mais nécessite des temps de calcul importants lorsque la structure est éloignée d'un minimum énergétique. C'est pourquoi elle est souvent utilisée à la suite de la méthode "steepest descent", dans le but d'obtenir des résultats plus précis.

iii La méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [36]. Elle utilise les coordonnées internes et les fonctions potentielles pour décrire les interactions. Cette technique permet à tous les atomes de se mouvoir ensemble, en appliquant le schéma de minimisation dans lequel le gradient de l'énergie potentielle est développé selon une série de Taylor au voisinage de la position d'équilibre des atomes. Un procédé itératif est utilisé jusqu'à l'obtention de la valeur minimale de l'énergie. Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie ou de la dérivée du gradient d'énergie $d^2(E)/d^2(xyz)$. Maintenant on fait plutôt appel à cette technique d'optimisation. Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc

plus rapidement. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes de dérivées premières seules, car elle nécessite de temps de calcul très importants, c'est pourquoi il est nécessaire de la mettre en œuvre en association avec les méthodes "steepest descent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

Méthode de relaxation : pas à pas (EMO)

Les coordonnées internes des atomes sont déplacées cycliquement les uns après les autres, et les pas de déplacement sont divisés par quatre chaque fois que l'énergie devient stationnaire.

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants :

1. Construction, visualisation et manipulation des molécules.
2. calculs
3. Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
4. Etude des propriétés moléculaires.

Conjugaison des différentes méthodes de minimisation

Compte tenu des avantages et limitations de chacune des méthodes de minimisation de l'énergie, celles-ci sont le plus souvent conjuguées afin d'utiliser leur vitesse de convergence et leur précision dans leur domaine d'application.

Ainsi, en mécanique moléculaire, la minimisation d'une structure moléculaire met souvent en œuvre un calcul de type "steepest descent", permettant une convergence rapide vers le minimum énergétique le plus proche, suivi d'un calcul de type Newton-Raphson/Gradient conjugué, permettant une convergence précise vers ce minimum.

5. Domaine d'application de la mécanique moléculaire :

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories :

- Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.
- Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

La mécanique moléculaire ne peut pas encore rivaliser avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaines qui lui sont propres, mais elle reste une méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul de structure.

La mécanique moléculaire permet de passer en revue de grosses molécules (produits pharmaceutiques, colorants, etc.) pour établir des relations entre structure et réactivité et ainsi faire un tri avant de passer au stade expérimental.

La différence du temps de calculs par la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes quantiques est d'environ de quelque puissance de dix, cette différence augmente en fonction de la taille de la molécule.

6. Limitation de la mécanique moléculaire

Les limites de la mécanique moléculaire sont tributaires des facteurs suivants :

- la paramétrisation d'un champ de force nécessite une base expérimentale adéquate.
- Contrairement aux méthodes quantiques la MM ne peut pas fournir de renseignement sur des types de molécules qui n'existe pas ou type de déformation ou d'interaction non paramétrée.

La mécanique moléculaire, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifique, sur les hydrocarbures conjugués [37], les protéines, les peptides [38] et les polymères,...etc.

7. Utilisation des données cristallographiques

Lors de la paramétrisation d'un champ de force, il est nécessaire de disposer de données structurales expérimentales concernant la famille moléculaire étudiée. Parmi ces données, celles issue de la cristallographie (c'est-à-dire de l'analyse structurale des composés moléculaires sous forme cristalline) sont parmi les plus utilisées.

L'avantage de telles données est, en effet, qu'elles sont disponibles pour une très grande variété de structures moléculaires, non seulement sous forme de bases de données "papier", mais également, depuis la fin des années 1970, sous forme de bases de données informatiques.

- ***La base de données cristallographiques Cambridge***

La base de données cristallographiques Cambridge (C.S.D.S : Cambridge Structural Database System) mise en place et maintenue par le C.C.D.C (Cambridge Crystallographic Data Centre) est la plus importante des bases de données concernant les structures cristallines moléculaires en trois dimensions obtenues par la technique de diffraction des rayons X. Son avantage principal est sa mise à disposition sous une forme logicielle permettant la recherche par sous-structures

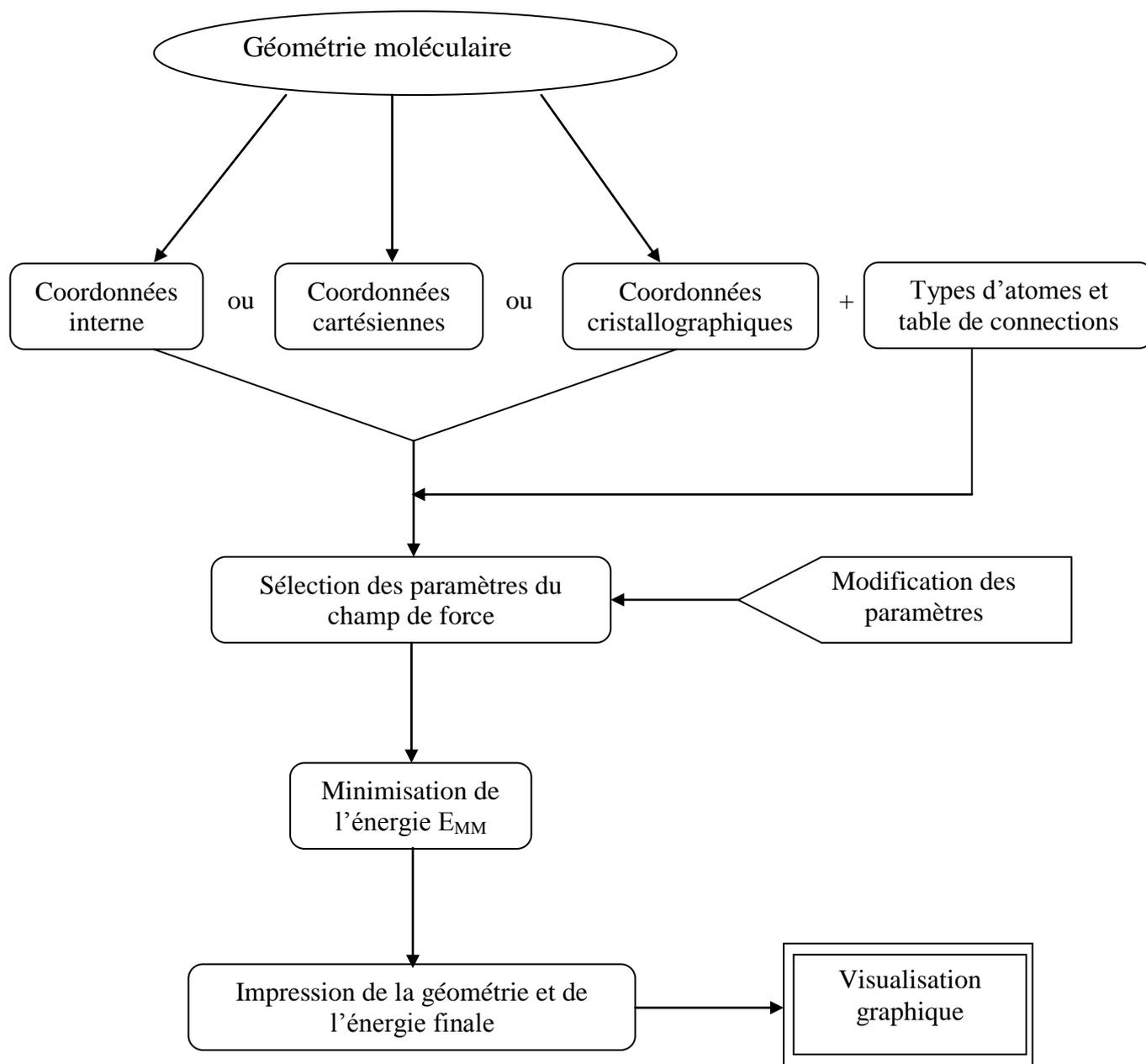
dans la base ainsi que la détermination des données géométriques associées aux structures cristallines.

- ***Intérêt et limitation des données cristallographiques***

L'application des données cristallographiques peut aussi bien s'appliquer à l'analyse conformationnelle d'une famille de composés moléculaires, aux comparaisons moléculaires (facilitées par la connaissance précises des informations géométriques) qu'aux études de structure/activité.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que si cette base de données est composée de nombreux fragments moléculaires communs, elle comporte aussi beaucoup de fragments uniques et non usuels. Cela est bien sûr dû au fait que les molécules "exotiques" sont parmi celles qui sont les plus étudiées par diffraction des rayons X, notamment en ce qui concerne les molécules non organométalliques.

De plus, les études par rayons X représentent des conformations à l'état solide qui ne sont pas nécessairement identiques à celles des structures en solution. En effet, les effets de solvant sont particulièrement importants en solution. Le problème revêt une importance particulière en ce qui concerne les composés biologiques dont l'activité est intimement lié à la conformation, d'où la nécessité d'une observation attentive des résultats obtenus lors de la consultation des données cristallographiques dans le domaine de la chimie organique et inorganique.

8. Description du programme EMO :**Figure 7:** Organigramme simplifié du programme EMO.

EMO est un programme de mécanique moléculaire développé par B. Blaive [39-42], il est basé sur le champ de force MM2 d'Allinger. Il est écrit en Fortran 77 et il est très simple d'utilisation pour un non initié à l'informatique du fait qu'il tourne en mode conversationnel. En effet il suffit à l'utilisateur d'appeler le programme par son nom « EMO », de dessiner la molécule qu'il veut étudiée en suivant les instructions qui s'affichent sur l'écran. Un fichier de données est automatiquement créé et une succession de menus apparaissent à l'écran permettant à l'utilisateur d'orienter les calculs suivant le type d'information qu'il cherche à obtenir (voir l'organigramme).

Ce programme, cependant, diffère des autres programmes par la méthode de minimisation de l'énergie. En effet, le programme EMO peut minimiser l'énergie d'une molécule par la méthode du gradient mais également par la méthode de relaxation (pas à pas). Celle-ci consiste à partir d'une géométrie de départ construite arbitrairement par le programme, en fonction des données que lui transmet l'utilisateur, et de modifier les angles et les distances entre les atomes en diminuant progressivement les pas de variation.

II-2-2. Méthodes de chimie quantique

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique. L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'équation de Schrödinger contient l'essence de toute la chimie. Pour citer Dirac : *“Les lois physiques fondamentales nécessaires pour la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de la totalité de la chimie sont complètement connues ainsi.”* [43].

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Cela permet le calcul *ab-initio* (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde Ψ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

En résolvant l'équation de Schrödinger [44], on peut accéder à la fonction d'onde Ψ associée à un système stationnaire (indépendant du temps) ainsi qu'à son énergie E .

$$H\Psi = E\Psi \quad (18)$$

L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, agissant sur la fonction d'onde correspond, dans sa forme complète défini par la somme de cinq termes rendent compte le terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme potentiel de répulsion électron-électron, terme potentiel de répulsion noyau-noyau et terme potentiel d'attractions électron-noyau. Malheureusement, on ne peut résoudre exactement l'équation de Schrödinger que dans le cas de systèmes très simples tels que l'atome d'hydrogène ou les ions hydrogènoïdes. Pour les systèmes polyélectroniques, différentes approximations

doivent être introduites afin d'estimer des valeurs approchées des fonctions d'onde et des énergies qui y sont associées [45,46].

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad (19)$$

1. Approximation de Born-Oppenheimer

Comme il a été rappelé précédemment la résolution exacte de l'équation de Schrödinger reste impossible pour des systèmes plus compliqués que celui de l'atome d'hydrogène ou des ions hydrogénoïdes. La première étape effectuée en appliquant l'équation de Schrödinger à un système moléculaire est de séparer les mouvements des noyaux de ceux des électrons.

En 1927, Born et Oppenheimer [47] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ .

Cette approximation est justifiée par la masse relativement élevée des noyaux par rapport à celle des électrons (masse du proton environ 2000 fois celle de l'électron). Dans le cadre de cette approximation, on étudie le mouvement des électrons dans le champ des noyaux supposés fixes.

Les coordonnées nucléaires R apparaissent comme des paramètres et les coordonnées électroniques sont les variables de l'équation de Schrödinger. La répulsion noyau-noyau est ajoutée comme un terme classique à la fin du calcul, et n'intervient pas dans l'opérateur hamiltonien électronique [48].

On définit alors l'hamiltonien électronique :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (20)$$

2. Approximation LCAO [49]:

LCAO : (linear combination of atomic orbitals).

(Combinaison linéaire des orbitales atomiques).

Cette méthode a été établie par Lennard-Jones en 1929.

En raison de l'impossibilité de calculer analytiquement la fonction électronique des molécules, la plupart des méthodes quantiques utilisent l'approximation de LCAO. Une fonction d'onde moléculaire Ψ s'écrit alors, en fonction des n orbitales Φ_i des atomes que comporte la molécule :

$$\Psi = \sum_{i=1}^n C_i \Phi_i \quad (21)$$

Le produit $C_i \Phi_i$ présente le pourcentage des orbitales atomiques dans chaque orbitale moléculaire et C_i le coefficient correspondant. La solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation LCAO nécessite le calcul d'un grand nombre d'intégrales, de l'ordre de n^4 , n : étant le nombre des OA du système.

3. Méthodes *ab-initio*

Les méthodes *ab-initio* prennent en compte la totalité des électrons mis en jeu par chaque atome et calculent explicitement tous les éléments de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de Hartree-Fock. Avec ces méthodes toutes les intégrales sont évaluées, c'est pourquoi ces méthodes sont limitées aux petits systèmes (moins de dix atomes lourds en général) et exigent des ordinateurs puissants [49]. L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques.

Les méthodes *ab-initio* donnent une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule.

4. Bases d'orbitales atomiques :

L'approximation de base est que la fonction d'onde totale est un déterminant de Slater et l'expression résultante des orbitales moléculaires est une combinaison linéaire de la base des orbitales atomiques (MO-LCAO). En d'autres termes, un calcul *ab-initio* peut être lancé une fois qu'une base LCAO est choisie. Mathématiquement, n'importe quel ensemble de fonctions peut constituer une base pour un calcul *ab-initio*. Cependant, il y a deux choses principales à considérer dans le choix de la base. Le premier désire est d'employer les fonctions les plus efficaces et les plus précises possibles, de sorte que l'expansion exige les quelques limites possibles pour une représentation précise d'une orbitale moléculaire. Le second est la vitesse du calcul de l'intégrale bi-électronique.

L'équation de Schrödinger qui décrit un atome d'hydrogène a une solution exacte pour la fonction d'onde de la forme $\exp(-er)$. Ces orbitales de type de Slater (STO) [50] sont les meilleures OA analytiques définies par :

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (22)$$

Où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Cependant, il est très difficile de calculer analytiquement les intégrales requises bi-centré ou multi-centré en utilisant une base des fonctions de type STO.

En 1950, S. F. Boys [51] a proposé d'employer des fonctions gaussiennes qui ont la forme : $\exp(-\alpha r^2)$.

$$g(\alpha, r) = c x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (23)$$

Dans cette équation, α est une constante déterminant la taille de la fonction. La somme $(n+l+m)$ définit le type de l'orbitale atomique.

$n+l+m=0$ (OA de type s)

$n+l+m=1$ (OA de type p)

$n+l+m=2$ (OA de type d)

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab-initio [52]. Cela peut être justifié par le fait que « *Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C* ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique, les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussienne (GTO).

La base plus simple est STO-3G encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

La base 3-21G est une *Split Valence-Double Zeta (SV-DZ)*, où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 gaussienne primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base 6-311G est une *Split valence-Triple Zeta (SV-TZ)* dans laquelle les orbitales de cœur sont exprimées par une contraction de six gaussiennes primitives. Les orbitales de split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 gaussiennes primitives respectivement.

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisante, même si les exposants sont réoptimisés. En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaire dans la base atomique, dites de polarisation. L'ajout de

ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaire et multipolaires,...etc. ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, ...etc. Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique l plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (*). Par exemple la base 6-31+G* désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; 6-311++G* est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [53,54].

Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [55]. Pour cette raison, la recherche d'une base plus fiable et plus pratique reste toujours un centre d'intérêt de première importance pour chimistes théoriciens, et on assiste ces dernières années à un retour, même s'il est un peu timide, vers les orbitales de Slater de qualité supérieur à celle des GTOs [55]. On note également que plusieurs programmes moléculaires utilisant les STOs commencent à faire leur apparition. A titre

d'exemple, nous citons les programmes ALCHEMY [56], STOP [57] et ADF (Amsterdam Functional Theory) [58].

5. Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes *ab-initio* dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu de grandeurs physiques expérimentales [59,60].

Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes :

- **CNDO**: (Complete Neglect of Differential Overlap) 1^{ère} méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.

- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Méthode considérablement exempte des défauts de la CNDO. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

- **MINDO/3** : (Modified INDO) proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of diatomic

Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. AM1 a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO qui ont été considérés pour résulter d'une tendance aux répulsions d'évaluation d'excédent entre les atomes séparés par des distances approximativement égales à la somme de leurs rayons de Van-der-Waals. La stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attractives et répulsives ont été utilisées; les gaussiennes attractives ont été conçus pour surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.

- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde). L'hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J. J. P. Stewart. En revanche, beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques. Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude. Quelques problèmes demeurent avec PM3. Un des plus importants de ces derniers est la barrière de rotation de la liaison d'amide qui est beaucoup trop basse et dans certains cas

presque inexistant. Ce problème peut être corrigé par l'utilisation d'un potentiel de torsion empirique. Il reste une discussion considérable au-dessus des mérites relatifs de AM1 et PM3 s'approche à la paramétrisation.

- **SAM 1** : (Semi-ab-initio Model 1) la méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. Le nom a été choisi pour refléter la croyance de Dewar que les méthodes comme AM1 offrent un perfectionnement significatif au-dessus des méthodes semi-empiriques plutôt que CNDO/2 qu'elles devraient être données un nom générique différent. SAM1 concerne à évaluer les intégrales de répulsion électronique ; l'inspection approfondie des résultats d'AM1 et MNDO a suggéré que l'effet stérique ait été surestimé en raison de la manière de laquelle les intégrales de répulsion électronique ont été calculées. Les intégrales résultantes ont été alors mesurées, partiellement à rendre certains effets de la corrélation électronique d'être incluses et pour compenser partiellement l'utilisation d'un ensemble minimal de fonctions de base. Les termes gaussiens dans la répulsion noyau-noyau ont été maintenues à fin-accordent le modèle. Le nombre de paramètres dans SAM1 n'est pas plus grand que dans AM1 et moins que dans PM3. Cela prend plus longtemps (jusqu'à deux ordres de grandeur) bien qu'on l'ait estimé qu'avec les améliorations dans le matériel d'ordinateur une telle augmentation était acceptable.

6. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La fonction d'onde électronique d'une molécule à N électrons dépend de $3N$ coordonnées spatiales et n coordonnées de spin. Puisque l'opérateur Hamiltonien contient seulement des termes spatiaux à un ou deux électrons. L'énergie moléculaire peut être écrite en termes d'intégrales impliquant seulement six coordonnées spatiales. Dans ce sens, la fonction d'onde d'une molécule à plusieurs électrons contient plus d'informations qu'est nécessaire et manqué de signification physique directe. Ceci a incité la recherche des fonctions qui peuvent être utilisées pour calculer l'énergie et d'autres propriétés.

La résolution de l'équation de Schrödinger monoélectronique implique de calculer d'innombrables intégrales qui restreignent de facto les méthodes CI (Interaction de Configuration) et Hartree-Fock à l'étude de petits systèmes. Ainsi, les interactions entre deux électrons occupant deux orbitales atomiques ϕ_a et ϕ_b reliées chacune aux positions des deux électrons impliquent l'évaluation de 4 orbitales atomiques. Le calcul pour un système à N électrons est donc proportionnel à N^4 , soit 16 777 216 orbitales pour 64 électrons !

Pourtant, Slater a eu l'idée que « *plutôt que de chercher à résoudre le problème exact Hartree-Fock de façon approximative, on pourrait chercher à résoudre un problème approximatif de façon exacte* ».

Cela revient à modifier l'opérateur Hamiltonien en remplaçant le terme d'échange de corrélation V_{xi} par une des principales propriétés qui peut être déduite de la fonction d'onde monoélectronique : la densité électronique ρ_i . La densité électronique totale ρ donne une image de la structure électronique de la molécule. L'énergie électronique, ε_i est une *fonctionnelle* de la densité électronique car à chaque fonction ρ_i est associée une énergie unique (théorème de Hohenberg et Kohn).

$$V_{xi} \equiv \rho^{1/3}$$

Pour un système à N électrons, le problème résultant est alors proportionnel à N^2 .

La précision des résultats obtenus avec la théorie de la fonction de la densité présente un excellent compromis entre les résultats rapides mais grossiers des méthodes semi-empiriques et les résultats précis mais lents des méthodes *ab-initio* les plus sophistiquées (les méthodes CI).

La théorie de la fonctionnelle de densité (ou DFT pour Density Functional Theory) est une méthode désormais très utilisée, qui constitue une alternative efficace aux méthodes basées sur l'approximation Hartree-Fock et la description des fonctions à l'aide des configurations. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique $\rho(r)$.

On dit alors que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de cette densité ρ [61].

La plupart des applications actuelles de la DFT sont basées sur l'approche développée par Kohn et Sham, qui utilise des fonctions monoélectroniques (les orbitales Kohn-Sham). On se rapproche donc de la méthode Hartree-Fock, à savoir que l'on utilise un système fictif d'électrons indépendant ; cependant la densité électronique a pour ambition d'être celle du système corrélé.

i. Fondement de la théorie DFT :

Historiquement, les travaux de Thomas (1927), Fermi (1927,1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant ont permis d'exprimer l'énergie totale du système en fonction de la densité électronique. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [62]

Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [63] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

- ***Le premier théorème de Hohenberg et Kohn :***

En 1964, Pierre Hohenberg et Walter Kohn [63] ont énoncé leur premier théorème qui s'énonce ainsi : « *L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x,y,z)$ ».*

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (24)$$

Avec

$$v(r_i) = - \sum_K^N \frac{Z_K}{|R_K - r_i|} \quad (25)$$

$v(r_i)$ étant le potentiel exercé par les noyaux sur l'électron i appelé « *potentiel externe* » et n le nombre d'électrons.

$\rho_0(r)$: exprime la densité électronique au point r . en intégrant cette densité ponctuelle sur toute l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (26)$$

L'énergie totale peut s'écrire comme :

$$E_0[\rho_0] = V_{Ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (27)$$

Avec

$$V_{Ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr \quad (28)$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr + F[\rho_0] \quad (29)$$

Avec

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (30)$$

Où la fonctionnelle $F[\rho_0]$ est inconnue.

- ***Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :***

Le deuxième théorème stipule que $F[\rho_0]$, la fonctionnelle qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental, donne la plus basse énergie si et seulement si la densité électronique entrée est la véritable densité électronique de l'état fondamental, ce qui revient au principe variationnel :

$$E_0 \leq E[\rho(r)] = V_{Ne}[\rho(r)] + T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (31)$$

En d'autre terme, pour une densité $\rho(r)$ qui satisfait les conditions $\rho(r) \geq 0$ et $\int \rho(r)dr = N$, l'énergie résultante est une borne supérieure de la valeur de l'énergie à l'état fondamental. Ce deuxième théorème assure l'unicité d'une densité électronique pour n'importe quel système à l'état fondamental. Le traitement de systèmes dans un état excité n'est quant à lui pas garanti cette technique.

ii. Méthode de Kohn et Sham :

Le théorème de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. En 1965 W. Kohn et L. J. Sham ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [64]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissant.

Le système de référence possède la même densité électronique que dans le système réel :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (32)$$

L'Hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n [-1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (33)$$

Avec

$$h_i^{KS} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (34)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (35)$$

- **Terme d'échange-corrélation**

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants).

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (36)$$

Donc

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (37)$$

ΔV est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (38)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (39)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (40)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation E_{xc} .

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique ρ_0 à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0 = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (41)$$

Les orbitales de KS permettent également de calculer le terme cinétique du système de référence T_s . De cette manière, l'énergie E_0 peut s'écrire :

$$\begin{aligned}
 E_0 &= - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{\text{KS}}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{\text{KS}}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \\
 &+ E_{\text{xc}}[\rho]
 \end{aligned} \tag{42}$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{\text{xc}}(1) \right] \theta_i^{\text{KS}}(1) = \varepsilon_i^{\text{KS}} \theta_i^{\text{KS}}(1) \tag{43}$$

Le potentiel d'échange-corrélation V_x est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation E_{xc} par rapport à la densité électronique :

$$v_{\text{xc}}(r) = \frac{\partial E_{\text{xc}}[\rho]}{\partial \rho(r)} \tag{44}$$

Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

iii. Approximation de la densité locale LDA :

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électron (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal), on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposé localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{\text{xc}}^{\text{LDA}}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{\text{xc}}(\rho) dr \tag{45}$$

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

$$E_{XC}^{LSDA} [\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC} (\rho_\alpha, \rho_\beta) dr \quad (46)$$

Les mots-clés correspondant dans Gaussian est SVWN (échange :Slater ; corrélation : Vosko, wilk, Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent d'assez bonne propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que énergies de liaison etc.

iv. Approximation du gradient généralisé (GGA) fonctionnelles hybrides

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

$$E_{XC}^{GGA} [\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dr \quad (47)$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91.

Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF traitait correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides basées sur une combinaison empirique de ces énergies avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) ; ainsi, la fonctionnelle B3LYP utilise la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des

énergies d'atomisation. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

v. Succès et limites de la DFT

La DFT est une théorie dont les applications en chimie quantique sont très nombreuses et très importantes. Elle peut être employée pour expliquer différents résultats expérimentaux ou pour obtenir des grandeurs difficilement accessibles par l'expérience. La DFT est aussi employée pour calculer des énergies de systèmes chimiques, donnant accès aux géométries, à leur structure électronique ou encore à leur proportion. La DFT est une théorie de l'état fondamental électronique. Elle ne permet donc pas de traiter des phénomènes faisant intervenir les états excités.

Plusieurs travaux ont été effectués ces dernières années, en utilisant des calculs DFT et en donnent de bons résultats sur des systèmes chimiques de grande taille, avec la prise en compte des effets de corrélation électronique. De nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration,...) sont bien reproduites. Toute fois, la méthode DFT souffre encore de plusieurs défauts, dont le manque de véritables critères qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires [65].

vi. Logiciel utilisé

Gaussian 03

Gaussian 03 est le dernier des programmes de structures électroniques de la série Gaussian. Gaussian 03 est utilisé par de nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour une recherche dans des domaines connus, mais surtout pour faire émerger des propriétés inconnues dans le domaine concerné.

Fonctionnalités

Se basant sur les lois basiques de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, structures moléculaires et fréquences de vibration des systèmes

moléculaires, en même temps que de nombreuses propriétés moléculaires. Il peut être utilisé pour étudier molécules et réactions dans une large gamme de conditions, incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition.

Voici quelques-unes de ses fonctionnalités nouvelles ou améliorées :

- examen de la réactivité et des spectres de grosses molécules (plus particulièrement avec la méthode ONIOM).
- Détermination des conformations via constantes de couplage spin-spin.
- Etude de systèmes périodiques (méthode PCB).
- Prédiction de spectres.
- Modélisation des effets de solvant sur les réactions et les propriétés moléculaires (PCM).

Gaussian 03 peut être utilisé pour modéliser un grand nombre de propriétés :

- Energie en utilisant un grand nombre de méthodes, incluant Hartree-Fock, Théorie de la Fonctionnelle de la Densité, MP2, Coupled Cluster, et des méthodes de haute précision comme G3, CBS-QB3 et W1U.
- Géométrie d'équilibres ou d'états de transition (optimisée en coordonnées internes redondantes pour la vitesse), incluant la recherche par structure de transition QST2.
- Spectres de vibration, incluant IR, intensités Raman non résonnantes et pré résonance, couplage de vibration-rotation.
- Propriétés magnétiques, incluant déplacements chimiques et constantes de couplage RMN.
- Spectres de molécules chirales : rotations optiques, VCD et ROA.
- Tenseurs G et autres contributions aux spectres hyperfins.

Gaussian 03 peut étudier composés et réactions dans une grande gamme de conditions :

- En phase gazeuse et en solution.
- A l'état solide, en utilisant la fonction de Conditions Limités Périodiques (PCB).
- Les états excités peuvent être étudiés avec plusieurs méthodes : CASSCF et RASSCF, DFT dépendante du temps (TDDFT) et SAC-CI.
- La méthode Atom Centered Density Matrix Propagation (ADMP) peut être utilisée pour réaliser des simulations de dynamique moléculaire, dans le but d'étudier les chemins réactionnels et les distributions des états des produits.

Références :

- [1] J. S. Lomas, *L'actualité chimique. La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire*, Mai **1986**.
- [2] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling, 1*, Ed. JAI Press, **1988**.
- [3] Hermann Dugas, *Principe de base en modélisation moléculaire, Aspect théorique et pratique, quatrième édition, Librairie de l'université de Montréal*, **1996**.
- [4] U. Bukert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph*, **1982**, 177, Washington, DC.
- [5] D. H. Andrews, *Phys. Rev.* , **1930**, 36, 544.
- [6] F. H. Westheimer, "Steric Effects in Organic Chemistry", Newman, M. S., Ed., *J. Wiley, New York*, **1956**.
- [7] J. B Hendrickson, *J Am. Chem. Soc.* , **1961**, 83, 4537 ^a; **1962**, 84, 3355 ^b; **1964**, 86, 4854^c; **1967**, 89, 7036 ^d.
- [8] J. E. Williams, P. J. Strang, P. von R. Schleyer, *Ann. Rev. Phys. Chem.* , **1968**, 19, 531 ^a. Engler, E. M. Andose, J. D. Schleyer, *P.V.R., J. Am. Chem. Soc.* , **1973**, 95, 8005 ^b.
- [9] N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.* , **1976**.
- [10] G. Grant, W. Richards, *Computational Chemistry, Oxford Primers, Oxford*, **1995**.
- [11] J. E. Williams, P. J. Strang, P. von R. Schleyer, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **1968**, 19, 531
- [12] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* , **1977**, 99, 8127.
- [13] Fan Bo-tao and Zhang Rui-sheng, *Introduction to Computer Chemistry, Lanzhou University Press*, **1999**.
- [14] Thèse de Ph. D. de B. Stawarz (Orléans) **1990**.
- [15] A. T. Hagler et J. Moult, *Nature*, **1978**, 272, 222.
- [16] N. L. Allinger, *Q. C. P. E*, **1983**, 3, 32.
- [17] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* , **1989**, 111, 8522.
- [18] N. L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 642.

- [19] G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis*, **1995**, 475.
- [20] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.* , **1998**, 4, 94.
- [21] S. J. Weiner, P. A. Kollman, T. Nguyent, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* , **1986**, 7, 230.
- [22] W. L. Jorgensen, J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1657.
- [23] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Ofalson, D. J. States, S. Swaminathan & M. Karplus, *J. Comp. Chem.* , **1983**, 4, 187.
- [24] I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson & H. A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dyn.* , **1989**, 7, 421.
- [25] F. A. Momany & R. Rone, *J. Comp. Chem.* , **1992**, 13, 888.
- [26] J. C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* , **1992**, 114, 805.
- [27] W. F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, **1982**, 15, 1528.
- [28] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.* , **1963**, 7,131.
- [29] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.* , **1996**, 378, 249-256.
- [30] (a) T. A. Halgren, *J. Comp. Chem.* , **1996**, 17, 490.
(b) T. A. Halgren, *J. Comp. Chem.* , **1996**, 17, 520.
(c) T. A. Halgren, *J. Comp. Chem.* , **1996**, 17, 553.
(d) T. A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 616.
- [31] T. A. Halgren & R. B. Nachbar, *J. Comp. Chem.* , **1996**, 17, 587.
- [32] A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Kolwell, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* , **1992**, 114, 10028.
- [33] K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* , **1965**, 87, 1070.
- [34] R. A. Scott et H. A. Schéraga, *J. Chem. Phys.* , **1966**, 44, 3054.
- [35] R. Fletcher, “*Practical methods of optimization*”, *J. Wiley* (1980) New York.
- [36] R. H. Boys, *J. Chem. Phys.* , **1968**, 49, 2574.
- [37] N. L. Allinger, F. Li and L. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* , **1990**, 117, 868.
- [38] P. W. Schiller et M. Goodman, *Biopolymers*, **1990**, 29, 179.
- [39] A. Bouraoui, M. Fathallah, B. Blaive, R. Gallo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1990**, 2, 1211-1214.
- [40] A. Bouraoui, M. Fathallah, F. M’Henni, B. Blaive, R. Gallo, “*Modeling of Molecular Structures and Properties*”. *Proceeding of an International Meeting*

- Nancy, france, ed, J. L. Rivail, *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, September **1989**, 71, 381-393, 11-15.
- [41] A. Zinelabidine, A. Bouraoui, M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1993**, 286, 267-274.
- [42] B. Blaive, G. Legsaï, R. Laiï, *J. Mol. Struct.* , **1995**, 354, 245-250.
- [43] P.A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **1929**, 123, 714.
- [44] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*, **1926**, 79, 361, 489, 734.
- [45] J. P. Doucet, J. Weber, *Computer-aided molecular design: Theory and applications*, Academic Press, London, **1996**, 266.
- [46] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th edition, **1999**, 455.
- [47] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* , **1927**, 84, 457.
- [48] A. Scemama, *Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, France*, **2004**.
- [49] L. Messaadia, *Mémoire de Magister, Université El-Hadj Lakhder, Batna*, **2005**.
- [50] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* , **1996**, 100, 19357.
- [51] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, **1950**, A200, 542.
- [52] E. Clementi, Ed., *Modern Techniques in Computational Chemistry*, MOTTECCTM 89, (ESCOM), Leiden, **1989**.
- [53] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.* , **1965**, 42, 1293.
- [54] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* , **1971**, 55, 716.
- [55] S. M. Mekelleche « *Thèse de doctorat d'état* » Université de Tlemcen, Algérie, **2000**.
- [56] M. Yoshimine, B. H. Lengsfeld, P. S. Bagus, Mclean and B. Liu, *Alche my II (IBM, Inc., 1990)* from MOTTECC-90.
- [57] A. Bouferguène, M. Fares, and P. E. Hoggan, *Int. J. Quant. Chem.* , **1996**, 57, 810.
- [58] E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders, *in new Challenges in Computational Quantum Chemistry*, Ed Bagus, Groningen, **1994**, 93.
- [59] J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* , **1966**, 43, S129.
- [60] J. A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* , **1967**, 47, 2026.

- [61] M. Patrick Chaquin, *Thèse de doctorat, Université Paris 6, France, 2004.*
- [62] (a) R. G. Parr and W. Yang, « *Density Functional Theory* », *Oxford University Press, 1989.*
- (b) L. J. Bartolottis and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.* , **1996**, 7, 187.
- (c) St-Amant, *Rev. Comput. Chem.*, **1996**, 7, 217.
- (d) T. Ziegler, *Chem. Rev.* , **1991**, 91, 651.
- (e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko, *J. Phys. Chem.* , **1997**, 101, 5383.
- [63] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.* , **1964**, 136, B846.
- [64] W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.* , **1965**, 140, A1133.
- [65] F. Rabiolle, *Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, 2000*; D. A. Vito, *thèse de doctorat de l'université de Genève, 2003.*

Chapitre III

Etude Cristallographique

III-1. Introduction

La cristallographie couvre un vaste domaine qui s'étend de la physique du solide, à la chimie du solide, sciences des matériaux et maintenant à la biocristallographie consacrée à l'étude des structures tertiaires des protéines.

Durant ces dernières années, l'étude des structures cristallines s'est disposée à la croisée des différents domaines de recherches scientifiques. La cristallographie reste jusqu'à l'heure actuelle la première source d'information sur les structures tridimensionnelle des molécules.

Elle transcende l'état solide. En effet, bien que la résolution des structures par cristallographie soit effectuée à l'état solide, les informations obtenues sur l'organisation des atomes en molécules sont valables d'une façon générale, quelque soit l'état de la matière.

Simplement, c'est grâce à l'état solide qu'on peut accéder à la molécule. Naturellement, on obtient un maximum d'informations sur les liaisons intermoléculaires et intramoléculaires dans le cristal et sur la géométrie du cristal lui-même.

L'utilisation des méthodes de rayons X est un outil très performant et universel pour déterminer la structure des cristaux. Les rayons X sont indissociables de quelques grands noms de la physique tels Röntgen le savant qui a découvert ce rayonnement électromagnétique en 1895, Bragg, Laue, Debye, Scherrer, Miller et tant d'autres noms qui évoquent, une loi physique découverte ou une méthode expérimentale.

Les systèmes dont la maille est la plus régulière correspondent à une symétrie interne plus élevée, et sont plus courantes dans les systèmes minéraux. Elles sont habituellement rares pour les molécules organiques, dont la symétrie est plus faible. On a donc prépondérance des systèmes cristallins triclinique, monoclinique et orthorhombique pour les molécules organiques.

La forme de la maille est sous-jacente à une symétrie interne de son contenu. Les symétries possibles pour tous les systèmes cristallins sont répertoriés dans les tables internationales de cristallographie [1] selon des groupes d'espace. Il est donc possible en consultant ces tables, si l'on connaît le groupe d'espace, de calculer à partir de la position d'une seule molécule, la position du contenu complet de la maille. Il est aussi possible de savoir si la molécule possède un élément de symétrie interne (axe de symétrie, axe hélicoïdal, miroir). Certains éléments de symétrie additionnels (plans de glissement) peuvent aussi relier les diverses molécules entre elles. De plus, il est bien connu que les molécules organiques ont tendance à cristalliser dans certains groupes d'espace: par exemple, plus de 50% des structures cristallines connues sont soit du groupe d'espace P1, soit du groupe P21/c [2].

Finalement, le contenu de la maille, en termes de nombre de molécules Z , est relié à la densité ρ , au volume de la maille V (tel que déterminé par les paramètres de maille), à la masse moléculaire M de la molécule et au nombre d'Avogadro N_A selon:

$$\rho = \frac{Z \cdot M}{N_A \cdot V} \quad (1)$$

Il est ainsi possible d'établir le nombre de molécules d'une maille dont on connaît, expérimentalement ou par simulation, les paramètres de maille et la densité approximative.

Cette partie du manuscrit portera sur l'étude cristallographique par diffraction des RX du complexe de Ni (II) dérivé de thiosemicarbazone de cinnamaldéhyde.

Deux aspects dans l'étude cristallographique sont remarquables :

- la détermination de la nature du solide.
- L'analyse de la symétrie : caractérisation de la maille, réseau, groupe ponctuel, groupe spatial.

L'objectif de notre investigation est la recherche des positions atomiques dans la maille. Ce repérage des atomes va conduire à l'architecture des molécules. On accédera ainsi aux longueurs des liaisons et aux valeurs des angles qu'elles forment. Cette étude qui conduit à déterminer la structure de la matière à l'échelle atomique est appelée : *Résolution structurale*.

Avant de faire une résolution, il est nécessaire de procéder à une série d'études préalables qu'on peut classer de la façon suivante :

- On sélectionne un cristal convenable, on détermine le nombre et le type d'atomes qu'il devrait contenir.
- On mesure l'intensité pour chaque rayon diffracté dans un espace bien déterminé.

C'est seulement à l'issue de ces premières étapes qu'on choisit la méthode de résolution qui convient à la structure étudiée.

Après la résolution, la structure doit être affinée ; cela consiste à rechercher les positions atomiques les plus précises possibles.

III-2. Cristallisation, mesures au diffractomètre et détermination structurale :

Avant toute étude cristallographique il est impératif de faire une cristallisation. Cette dernière correspond au passage d'une phase gazeuse, liquide ou dissoute à une phase solide ordonnée. Les deux techniques de cristallisation les plus simples à utiliser sont:

- par évaporation lente du solvant, qui consiste en l'évaporation lente à température constante d'une solution saturée en produit.
- par diffusion de vapeur dont le principe est : une solution saturée à température ambiante du produit est placée dans une enceinte close à l'intérieur d'un récipient contenant un autre solvant (dont lequel le complexe est insoluble).

L'étape suivante consiste à sélectionner un monocristal, qui constitue l'élément de base pour la résolution structurale. On notera enfin que la qualité du monocristal joue un rôle déterminant dans la précision des mesures au diffractomètre, de même que sur la finesse de la résolution structurale.

Un cristal mal choisi, parce que trop petit (intensité statistiquement trop faible), ou trop volumineux (variations d'absorption mal corrigées), peut aboutir à un modèle structural erroné sinon complètement faux.

- ***recherche de la maille et de la matrice d'orientation : [3-4]***

Les paramètres cristallins peuvent être déterminés à partir de 15-25 réflexions indépendantes suivant différents modes de balayages. Le cristal est mis au centre du

goniomètre et ce dernier est animé de quatre mouvements circulaires (ω , θ , χ , φ) ; 3 d'entre elles correspondent au positionnement du cristal et la quatrième concerne le détecteur (voir figure. 1).

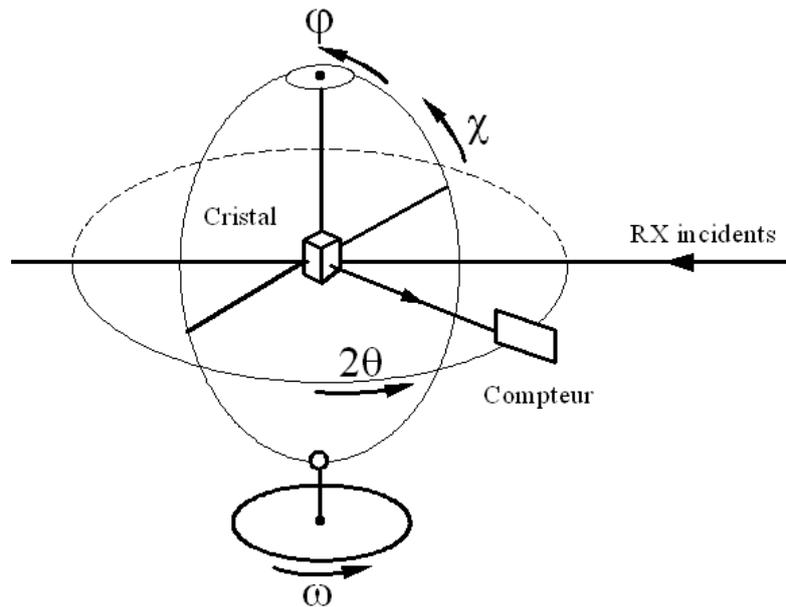


Figure. 1 : Différents angles de goniomètre.

L'indexation de ces réflexions aboutit au calcul ;

- des paramètres de la maille du cristal.
- de la matrice d'orientation.

Ensuite un processus automatique permet de mesurer les intensités diffractées par le cristal.

- *résolution et affinement de la structure :*

Les intensités diffractées jouent un rôle fondamental dans la résolution des structures cristallines. Elles sont reliées aux facteurs de structure par la relation suivante :

$$I_{hkl} = |F_{HKL}|^2 \quad (2)$$

La résolution d'une structure revient à déterminer la fonction de densité électronique $\rho(x, y, z)$ en tout point de la maille définie par :

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)] \quad (3)$$

Le facteur de structure peut s'exprimer en fonction de la densité électronique dans la maille par la relation :

$$F = V \int \int \int_0^1 \rho(x, y, z) \exp 2\pi i(hx + ky + lz) dx dy dz \quad (4)$$

V étant le volume de la maille.

Le facteur de structure calculé F_{cal} s'écrit :

$$F_{cal} = \sum f_j \exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (5)$$

Avec

n : le nombre des j atomes de la maille.

f_j : le facteur de diffusion atomique.

x_j, y_j, z_j : les coordonnées atomiques.

F_{Cal} est en général un nombre complexe affecté :

- d'une amplitude $|F_{\text{cal}}|$
- d'une phase ϕ_{cal}

Ainsi, connaissant la nature et la position des atomes dans la maille du cristal, on sait calculer l'amplitude diffractée et il est intéressant de comparer les valeurs observées et calculées des facteurs de structure. Pour cela, les cristallographes ont défini le facteur de reliabilité R :

$$R = \frac{\sum |F_{\text{obs}} - |F_{\text{cal}}||}{\sum |F_{\text{obs}}|} \quad (6)$$

La sommation étant effectuée sur toutes les réflexions hkl.

Le facteur de reliabilité prend des valeurs d'autant plus faibles et proches de zéro que la structure calculée se rapproche de la structure réelle.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour la résolution des structures cristallines :

- **Premier type** : Il consiste à établir un modèle approximatif de la structure par le repérage de certains atomes. A partir de cette hypothèse on calcule les facteurs de structure et on déduit leurs phases. On attribue ces phases aux facteurs de structure observés et on effectue les synthèses de Fourier successives. Si le modèle de départ est correct, il y a convergence.

Ce premier type de méthodes tient compte de la symétrie de groupe spatial, de la nature et des propriétés physicochimiques des atomes et molécules du cristal. Nous les appellerons méthodes physiques.

- Méthode de l'atome lourd ou de Patterson (méthodes physiques) :

Elle utilise la fonction P_{pqr} (fonction de Patterson) définie par :

$$P_{pqr} = 1/V \sum \sum \sum I_{hkl} \exp - 2\pi i(hp + kq + lr) \quad (7)$$

Cette fonction présente l'avantage de ne pas dépendre des phases.

Les nœuds du réseau formé par la fonction de Patterson sont des centres de symétrie pour cette fonction que le cristal soit centro ou non centrosymétrique. En prenant l'origine à l'un de ces nœuds, l'expression se simplifie et devient :

$$P_{pqr} = 2/V \sum \sum \sum F_{hkl}^2 \cos 2\pi(hp + kq + lr) \quad (8)$$

P_{pqr} sont des coordonnées d'un point de la maille.

P_{pqr} présente des valeurs non nulles lorsque pqr correspondent à l'extrémité d'un vecteur interatomique.

$$p = x_i - x_j ; q = y_i - y_j ; r = z_i - z_j$$

Avec x_i, y_i, z_i et x_j, y_j, z_j les coordonnées de deux atomes i et j du cristal.

La fonction présente à l'origine et aux nœuds du cristal des maxima dont les hauteurs sont proportionnelles à la somme des carrés des numéros atomiques de tous les atomes du modèle :

$$P_{pqr} \propto \sum Z_i^2 \quad (9)$$

Les autres maxima se placent aux extrémités des vecteurs liés à l'origine et équipollents aux vecteurs interatomiques de la structure. Ces maxima, appelés

pseudo-atomes, sont à peu près proportionnels au produit des numéros atomiques, séparés par le vecteur correspondant :

$$P_{pqr} \propto \sum Z_i Z_j \quad (10)$$

La connaissance des pics permettra de localiser les autres atomes de la molécule ; de même que l'analyse des lignes et des pics de Harker permet de confirmer le groupe d'espace.

La méthode de l'atome lourd est très utile lorsque la molécule étudiée contient un ou deux atomes lourds, mais son interprétation devient rapidement compliquée dans le cas des molécules organiques ou quand le nombre d'atomes lourds est grand.

- *Deuxième type* : il existe des relations mathématiques entre les phases et on peut fixer arbitrairement certaines phases. D'où la possibilité de déterminer une série de phase au départ et d'entamer ainsi les synthèses de Fourier.

Par la convergence on améliore les déterminations de phases et on en augmente progressivement le nombre. Ces méthodes, nous les appellerons méthodes mathématiques ou méthodes directes.

○ *Les méthodes directes* :

Dans certains cas, le problème de la phase ne peut être résolu par la fonction de Patterson ; d'où le souci des cristallographes de développer d'autres méthodes, afin d'obtenir des indications sur les valeurs de phases qui soient indépendantes de la présence ou non d'atomes lourds et qui ne résultent pas d'hypothèses structurales.

Les méthodes directes sont essentiellement basées sur des processus de probabilité et de statistiques permettant d'évaluer un certain nombre de signes (cas centro-symétrique) ou de phases (cas non centro-symétrique).

Statistique de Wilson :

La difficulté pour appliquer des méthodes statistiques à un échantillon expérimental paraît évidente du fait de la décroissance des facteurs de diffusion atomique en fonction de $\sin\theta/\lambda$.

$$F_{hkl} = \sum f_j \exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (11)$$

f_j : facteur de diffusion atomique.

$$f_j = \sum f_{0j} \exp - B_j ((\sin\theta)^2 / \lambda^2) \quad (12)$$

B_j : facteur d'agitation thermique qui permet de tenir compte du mouvement de vibration des atomes à l'intérieur du cristal.

La statistique de Wilson ne fait aucune hypothèse tant sur la nature que sur l'agitation des atomes. Elle est fondée sur une répartition aléatoire des atomes dans la maille. Elle donne un même poids à tout F_{hkl} quelque soit l'angle θ .

Pour une répartition aléatoire des atomes dans le cristal, statistique de Wilson permet une première estimation du facteur d'agitation B et K un facteur d'échelle :

$$|F_{abs}| = K|F_{obs}| \quad (13)$$

La statistique de Wilson permet de calculer la valeur moyenne de I_{hkl} .

$$\langle I_{hkl} \rangle = \sum f_j^2 \quad (14)$$

La comparaison de I_{hkl} à sa valeur moyenne attendue conduit à la définition du facteur de structure normalisé E_{hkl} .

$$E_{hkl}^2 \propto \sum \langle I_{hkl}(\text{obs}) \rangle / \langle I_{hkl} \rangle_{\text{statis}} \quad (15)$$

Les facteurs ont une certaine commodité mathématique dans leur utilisation dans les calculs de probabilité. Leur avantage particulier est qu'ils permettent la normalisation de toutes les classes de réflexions à une base commune, d'autant plus qu'ils ne dépendent plus de l'angle de diffraction, ce qui permet d'éviter des sources d'erreurs.

Les valeurs de $E_{hkl} > 1$ sont particulièrement intéressantes, elles correspondent en effet à des intensités dont la valeur s'écarte sensiblement de la valeur attendue pour une distribution aléatoire des atomes, elles traduisent ce que l'on peut appeler un fait structural.

Formulaire :

Notion de triplet : considérons les indices de Miller des 3 réflexions $h_1k_1l_1$, $h_2k_2l_2$ et $h_3k_3l_3$ tels que : $h_3=h_1-h_2$, $k_3=k_1-k_2$, $l_3=l_1-l_2$

Par suite H sera utilisé pour $h_1k_1l_1$ et H' pour $h_2k_2l_2$ et H-H' pour $h_3k_3l_3$. Ces réflexions formant un triplet apparaissent dans des formules permettant de calculer les phases, ϕ_{hkl} .

La phase retenue est celle qui correspond à la probabilité la plus élevée associée à l'application de la formule tangente pondérée.

Des formules auxiliaires, permettent de calculer pour quelques réflexions seulement (2 ou 3) des phases avec une probabilité associée proche de 1.

Choix de l'origine :

On peut montrer que pour décrire la structure, l'origine est choisie en assignant des phases ou des signes à un certain nombre de réflexions (3 au maximum). Ces réflexions doivent correspondre à des E fort et contribuer à un plus grand nombre possible de combinaisons.

Le formalisme des méthodes directes a trouvé de nombreuses solutions pratiques dont les plus connues sont l'addition symbolique et la méthode de multiresolution qui a donné lieu au programme informatique MULTAN [5]. La localisation des atomes lourds par la fonction de Patterson ou la reconnaissance d'un fragment moléculaire grâce aux méthodes directes permet de calculer, avec l'expression de F_{cal} , les phases. Il est alors possible de poursuivre la résolution de la structure par le calcul et l'étude de la fonction de densité électronique (différence de Fourier).

- ***Affinement du modèle :***

Le calcul a pour objectif d'affiner les meilleures positions possibles des atomes. Simultanément, il permet le repérage des atomes d'hydrogènes. Ces derniers trop légers, n'apparaissent pas en générale avant les opérations d'affinement.

III-3. Application-description des structures :

La résolution des structures conduit aux coordonnées des positions atomiques ; mais ce qui nous intéresse en tant que chimiste c'est l'agencement des atomes, c'est-à-dire la disposition des uns par rapport aux autres. Ainsi, décrit on la structure par les longueurs et angles des liaisons chimiques. De même que des projections permettent d'observer l'architecture d'ensemble.

Le complexe, objet de notre étude a été synthétisé par l'équipe de professeur Y. Harek.

Nous avons utilisé le programme WINGX [6] pour la résolution structurale. D'après les paramètres calculés par le diffractomètre nous pouvons affirmer que la maille est triclinique. Dans ce groupe le seul mode de réseau est le mode primitif. Les résultats des tests statistiques effectués ont proposé le groupe spatial $P\bar{1}$.

Les méthodes directes ont proposé une solution qui met en évidence deux demi molécule par unité asymétrique ; les ions Ni^{2+} se situent, comme l'indique les coordonnées cristallographiques tableau (2), aux nœuds du réseau (centre de symétrie).

Les autres atomes des demi-molécules ont été progressivement localisés par une succession de carte de Fourier-différence puis affinés par la méthode des moindres carrés. En fin de calculs aucun pic de densité supérieur à $1.18 e/\text{\AA}^3$ n'est révélé. Les autres paramètres de la résolution structurale sont donnés dans le tableau(1).

Les atomes d'hydrogènes ont été placés dans leurs positions théoriques et les calculs finaux ont abouti à un facteur de reliabilité $R=0.05$ ce qui est très significatif de la validité du modèle.

L'application de l'élément de symétrie nous permet de voir l'ensemble des deux molécules comme les montre les dessins ortep (figure. 2 et figure. 3).

Les valeurs des principales coordonnées atomiques ainsi que leurs facteurs d'agitation thermique des deux complexes sont représentés dans le tableau (2).

Les valeurs des principales distances et principaux angles de valences et angles de torsion des deux complexes sont reportés dans les tableaux (3) et (4) et (5) respectivement.

L'ensemble des coordonnées atomiques et leurs facteurs d'agitation thermique, distances, angles de valence et angles torsion est donné en annexe.

Les atomes de Ni (II) sont localisés sur des positions particulières (centre de symétrie), ils se trouvent dans une géométrie plane carré, liés à chacune des deux molécules du ligand par l'azote azométhinique N11(N12) et le soufre S1(S2) dans une configuration trans.

Les distances Ni1-S1=2.171(1) Å, Ni1-N11=1.917(3)Å, Ni2-S2=2.163(2) Å, Ni2-N12=1.931(3) Å sont du même ordre de grandeur que les autres distances trouvées dans la littérature [7,8]. En particulier dans l'article [8] où le même complexe cristallise avec une molécule de méthanol. Les distances S1-C11 et S2-C12 sont caractéristiques d'une liaison simple S-C alors que les distances C11-N21, N11-C21, C12-N22 et N12-C22 sont caractéristiques d'une double liaison C=N. Ces distances montrent bien la délocalisation de la double liaison après complexation.

Bien qu'ayant des géométries similaires, les deux molécules présentent une

nette différence au niveau des angles de torsion autour du Nickel (voir tableau 5). Alors que l'ion Ni² se trouve dans un environnement plan carré parfait ($\pm 0.028 \text{ \AA}$), Ni¹ se trouve dans un environnement plan carré légèrement distordu ($\pm 1.308 \text{ \AA}$). Ceci est probablement dû à la présence de la molécule de solvant (DMSO) proche de la molécule présentant la distorsion (voir figure 2 et 3). Ceci est confirmé par les interactions trouvées entre la molécule de solvant et la molécule présentant la distorsion (tableau 6).

La molécule de DMSO présente une agitation thermique importante, surtout au niveau de l'atome de soufre (S3), ce qui nous a amené à placer ce dernier sur 2 positions distinctes avec des multiplicités différentes.

L'édifice cristallin est également assuré par quelques liaisons-Hydrogène intra et intermoléculaires (tableau 7).

Les facteurs d'agitation thermiques les plus élevés ont été constatés pour les atomes de la molécule de solvant (les carbones méthyliques C033 et C034, O et S3) ; ceci s'explique facilement par leurs positions plus ou moins libres.

Nous retrouvons cet aspect particulier de la structure dans le chapitre Modélisation Moléculaire.

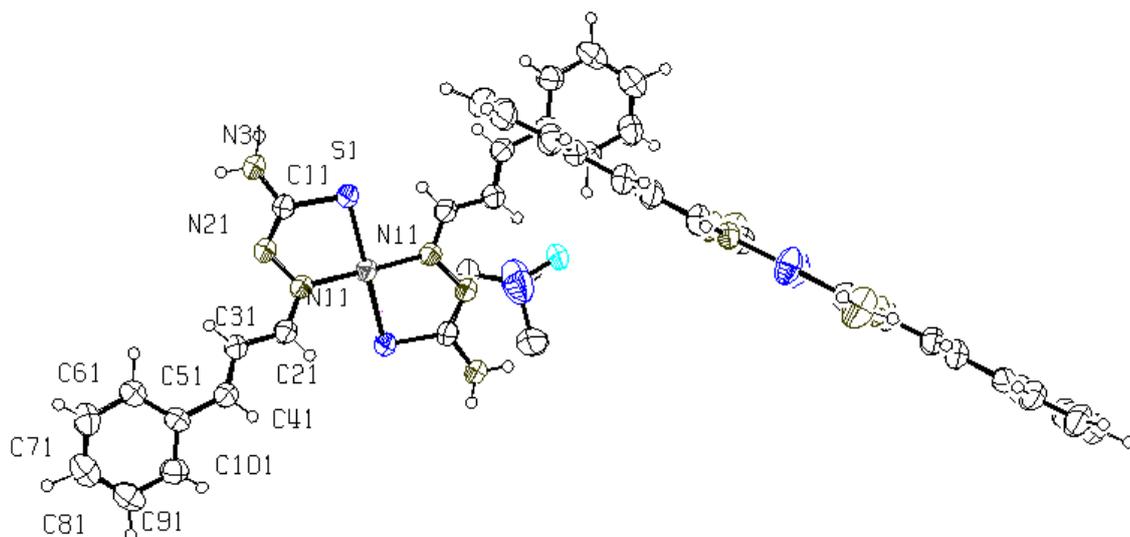


Figure 2 : Ortep des deux complexes $[\text{Ni}(\text{CTSC})_2]$.

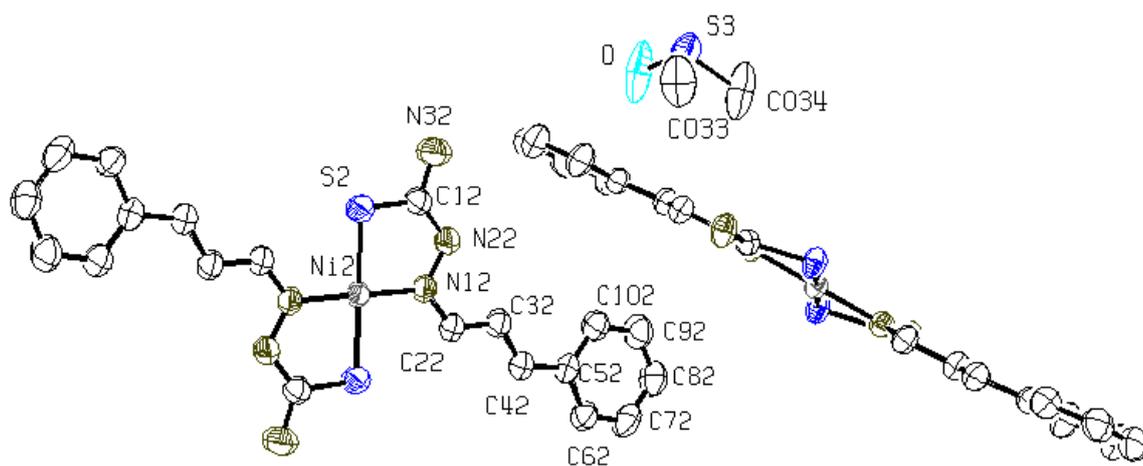


Figure 3 : Ortep des deux complexes $[\text{Ni}(\text{CTSC})_2]$.

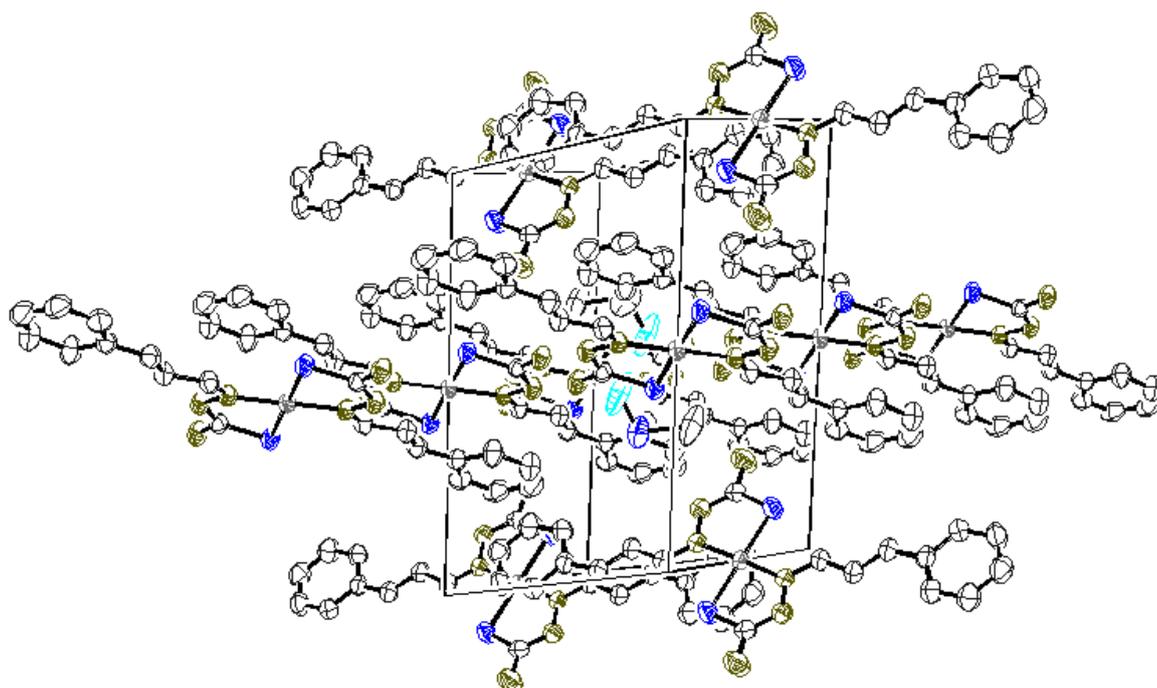


Figure 4 : Disposition du complexe [Ni(CTSC)2] dans la maille.

Tableau1 : Données cristallographiques.

Formule chimique	$C_{22}H_{26}ON_6S_3Ni$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	8.1750(4)
b (Å)	11.3400(5)
c (Å)	15.1940(4)
α (°)	68.581(4)
β (°)	78.894(5)
γ (°)	79.265(4)
V (Å ³)	1276.42(24)
Z	2
Dx (g/cm ³)	1.42
Radiation	MoK α
Longueur d'onde (Å)	0.71073
Dimensions	(0.2 x 0.3 x 0.6 mm)
Collection des données	
Diffractomètre	Mach3-Enraf-Nonius
Mode de balayage	θ -2 θ
θ max	28.3

h min/ h max	0/10
k min/ k max	-14/15
l min/ l max	-19/20
Nombre de réflexions mesurées	6079
Nombre de réflexions utilisées	4365
Affinement	
R	0.05
Rw	0.20
gof	1.03
(Δ/σ) max	0.025
$\Delta\rho$ min	1.36
$\Delta\rho$ max	1.18

Tableau 2 : Les coordonnées atomiques et leurs facteurs d'agitation thermique isotropes de quelques atomes.

Atomes	x/a	y/b	z/c	B (Å ²)
Ni(1)	2.00000	-1.00000	2.00000	0.047
Ni(2)	1.50000	0.00000	1.50000	0.042
S(1)	2.20761(13)	-1.00362(9)	1.88823(7)	0.070
S(2)	1.45182(10)	-0.11805(8)	1.42535(6)	0.053
N(21)	2.1034(4)	-0.7582(3)	1.8687(2)	0.058
N(22)	1.7063(3)	-0.2442(3)	1.5257(2)	0.050
N(31)	2.3324(5)	-0.7980(3)	1.7665(3)	0.083
N(32)	1.5898(4)	-0.3575(3)	1.4619(2)	0.059
N(11)	1.9899(3)	-0.8166(3)	1.9469(2)	0.051
N(12)	1.6934(3)	-0.1234(3)	1.5329(2)	0.046
C(11)	2.2105(5)	-0.8412(3)	1.8392(2)	0.058
C(12)	1.5948(4)	-0.2492(3)	1.4771(2)	0.045
C(21)	1.8874(5)	-0.7352(3)	1.9788(3)	0.057
C(22)	1.8206(4)	-0.1062(3)	1.5653(2)	0.051
C(31)	1.8829(4)	-0.5979(3)	1.9421(2)	0.057
C(32)	1.9630(4)	-0.1966(3)	1.5972(2)	0.053
C(41)	1.7703(4)	-0.5263(3)	1.9836(3)	0.058
C(42)	2.0746(4)	-0.1641(3)	1.6353(2)	0.054
C(51)	1.7470(4)	-0.3872(3)	1.9566(3)	0.055
C(52)	2.2216(4)	-0.2437(3)	1.6767(2)	0.049
C(1)	2.0690(8)	-0.1927(5)	1.3328(5)	0.130
C(2)	2.0484(8)	-0.4299(5)	1.3451(4)	0.114
S(3)	2.11861	-0.32612	1.38777	0.148
O	2.2605(5)	0.3882(-3)	1.4295(3)	0.128

Tableau 3 : Valeurs de quelques distances (Å).

A-B	Distance (Å)	A-B	Distance (Å)
NI(1)-S(1)	2.171(1)	NI(2)-S(2)	2.163(2)
NI(1)-N(11)	1.917(3)	NI(2)-N(12)	1.931(3)
S(1)-C(11)	1.743(4)	S(2)-C(12)	1.714(4)
N(31)-C(11)	1.341(4)	N(32)-C(12)	1.348(6)
N(21)-N(11)	1.397(4)	N(22)-N(12)	1.384(4)
N(21)-C(11)	1.305(4)	N(22)-C(12)	1.313(5)
N(11)-C(21)	1.309(4)	N(12)-C(22)	1.307(5)
C(21)-C(31)	1.437(5)	C(32)-C(22)	1.428(5)
C(41)-C(31)	1.333(5)	C(42)-C(32)	1.346(6)
C(41)-C(51)	1.465(5)	C(52)-C(42)	1.451(5)
O-S(3)	1.493(5)		
C(033)-S(3)	1.740(6)		
C(034)-S(3)	1.795(6)		

Tableau 4 : Valeurs de quelques angles de valence (°).

A-B-C	Angle (°)	A-B-C	Angle (°)
S(1)-NI(1)-N(11)	85.3(1)	S(2)-NI(2)-N(12)	85.9(1)
NI(1)-S(1)-C(11)	95.9(2)	NI(2)-S(2)-C(12)	96.7(2)
NI(1)-N(11)-N(21)	120.7(2)	NI(2)-N(12)-N(22)	121.2(2)
NI(1)-N(11)-C(21)	124.9(3)	NI(2)-N(12)-C(22)	126.2(3)
N(21)-N(11)-C(21)	114.3(3)	N(22)-N(12)-C(22)	112.6(3)
N(11)-N(21)-C(11)	112.0(3)	N(12)-N(22)-C(12)	112.1(3)
S(1)-C(11)-N(21)	122.7(3)	S(2)-C(12)-N(22)	123.9(3)
N(31)-C(11)-N(21)	119.9(3)	N(32)-C(12)-N(22)	118.6(4)
N(11)-C(21)-C(31)	127.5(3)	N(12)-C(22)-C(32)	126.6(4)
C(41)-C(31)-C(21)	118.9(3)	C(42)-C(32)-C(22)	119.9(4)
C(31)-C(41)-C(51)	128.4(4)	C(52)-C(42)-C(32)	127.9(4)
C(41)-C(51)-C(61)	122.7(3)	C(62)-C(52)-C(42)	119.0(4)

Tableau 5 : Valeurs de quelques angles de torsion (°).

A-B-C-D	Angle (°)	A-B-C-D	Angle (°)
S(2)-NI(2)-N(12)-N(22)	-0.8	S(1)-NI(1)-N(11)-N(21)	-18.1
N(12)-NI(2)-S(2)-C(12)	1.9	N(11)-NI(1)-S(1)-C(11)	13.7
S(2)-NI(2)-N(12)-C(22)	-179.0	S(1)-NI(1)-N(11)-C(21)	164.8
NI(2)-S(2)-C(12)-N(22)	-3.5	NI(1)-S(1)-C(11)-N(21)	-12.4
C(12)-N(22)-N(12)-NI(2)	-1.2	C(11)-N(21)-N(11)-NI(1)	14.1
N(12)-N(22)-C(12)-S(2)	3.4	N(11)-N(21)-C(11)-S(1)	1.3

Tableau 6: distances (Å) entre DMSO et le complexe [Ni(CTSC)₂].

A-B	Distance Å
C61-O	3.840
C71-S3	3.771
C71-O	3.803
N31-C033	3.903
N21-C034	3.746

Tableau 7 : Valeurs de quelques liaisons hydrogène.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
C31-H31... N21	1.011	2.663	2.763	84.87
C32-H32... N22	1.012	2.358	2.693	2.358
N31-H31'... O	0.901	2.048	2.908	159.58
C21-H21...S1	0.937	2.422	3.075	126.63
C22-H22...S2	1.063	2.450	3.063	115.60

Références :

- [1] T. Hahn ed., *International Tables for Crystallography*, 5e édition, **2005**, Kluwer Academic Pub, Dordrecht, 912pp.
- [2] A. D. Mighell, V. L. Himes et J. R. Rodgers, *Acta Cryst.*, **1983**, A39, 737.
- [3] R. Ouahes, « *Eléments de radiocristallographie* », Office des publications universitaire, **1995**.
- [4] L. Benmenni, *Thèse de DEA en chimie organique*, Université d'Aix-Marseille III, **1991**.
- [5] G. Germain, P. Main, M. N. Woolfson, *Acta. Cryst.* , **1970**, B26, 274.
- [6] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* , **1999**, 32, 837-838.
- [7] Y. Harek, IL. Larabi, L. Boukli-hacene, F. Kadri, N. Benali-cherif, M. M. Mostafa, *Trans. Metal. Chem.* , **2005**, 30, 121-127.
- [8] Yu. M. Chumanov, N. M. Samus, G. Bocelli, K. Yu. Suponitski, V. I. Tsapkov, A. P. Gulya, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **2006**, 32, 1, 14-20.

Chapitre IV

*Modélisation Moléculaire-
Résultats et Discussion*

IV-1. Calculs de mécanique moléculaire

IV-1-1. Introduction

La mécanique moléculaire a été appliquée pour la première fois aux molécules organiques, son brillant succès lui permit d'être rapidement transposée aux systèmes contenant des métaux de transition.

Les changements qui sont opérés dans les longueurs de liaison métal-ligand et dans les ordres de liaison, sont relativement plus difficiles à décrire et donc à modéliser que les liaisons covalentes simples, à cause de la configuration électronique très flexible du métal de transition et aussi à cause de l'effet stérique. Ce problème peut être évité, en séparant l'effet stérique des facteurs électroniques. La théorie de la mécanique moléculaire, peut intervenir et résoudre le problème en établissant une molécule type du complexe et en testant sa validité par comparaison des données propres du modèle avec celles obtenues par l'expérience (étude cristallographique).

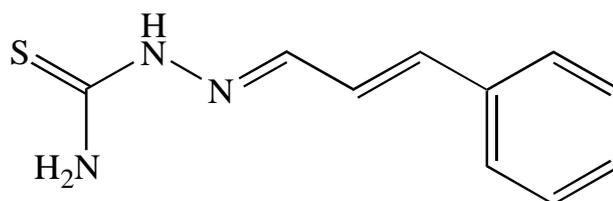
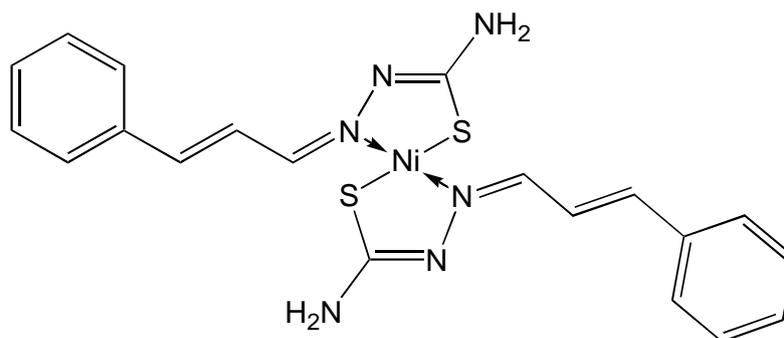
IV-1-2. Objectifs et méthodologie

Cette partie consiste premièrement à déterminer la structure la plus stable pour le ligand cinnamaldéhyde thiosemicarbazone (HCTSC) et deuxièmement pour le complexe de Nickel(II) correspondant en optimisant les différentes géométries possibles.

Cette investigation a été réalisée à l'aide du programme EMO de mécanique moléculaire basé sur le champ de force MM2.

IV-1-3. Applications au ligand HCTSC et complexe Ni(CTSC)₂*i. Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique totale*

En mécanique moléculaire nous allons examiner les résultats de calculs de conformation de plus basse énergie pour le ligand HCTSC et le complexe correspondant Ni(CTSC)₂.

**Figure 1 :** Ligand HCTSC.**Figure 2 :** Complexe Ni(CTSC)₂.

Après de nombreux calculs les résultats d'optimisation nous donnent en plus de l'énergie stérique ou totale, les différents termes énergétiques contribuant à celle-ci (élongation de liaison, angle de valence, angles de torsion, VDW, ...) qui sont résumés dans les tableaux 1 et 2 respectivement.

Tableau 1 : différents termes d'énergie du ligand HCTSC (KJ /mol) :

E(Elong)	E (val)	E (tor)	E (VDW)	E (Elec)	E Tot
1.450	6.180	-55.000	39.010	-11.950	-20.314

Tableau 2 : différents termes d'énergie du complexe [Ni(CTSC)₂] (KJ /mol) :

E(Elong)	E (val)	E (tor)	E (VDW)	E (Elec)	E Tot
7.54	90.17	-110.02	100.93	-10.22	78.407

En comparant les différents termes de l'énergie stérique, on remarque que la plus grande contribution correspond à l'énergie de valence et l'énergie de VDW.

- ii. *Etude comparative des calculs théoriques (MM) avec les résultats cristallographiques(RX)*

Après optimisation de la géométrie moléculaire, nous avons fait une étude comparative des quelques longueurs des liaisons et quelques angles de valence pour le complexe avec les résultats expérimentaux (résultats cristallographiques). (Tableau 3 et 4).

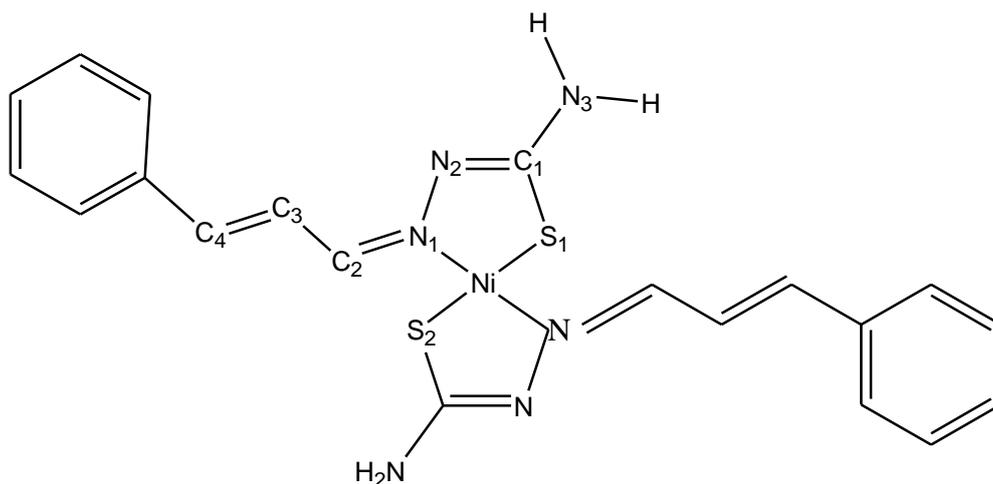


Tableau 3 : Quelques distances interatomiques pour le complexe $[\text{Ni}(\text{CTSC})_2]$ (RX/MM) (Å).

A-B	MM	RX	Ecart Å
Ni-S1	2.1488	2.167(1)	0.0182
Ni-N1	1.9675	1.923(3)	0.0445
S1-C1	1.6372	1.732(4)	0.0948
C1-N3	1.3790	1.342(6)	0.0370
C1-N2	1.3384	1.302(5)	0.0364
N1-C2	1.2573	1.299(5)	0.0417
N1-N2	1.4342	1.395(4)	0.0392

Tableau 4 : Quelques angles de valence pour le complexe $[\text{Ni}(\text{CTSC})_2]$ (MM/RX)(°).

A-B-C	MM	RX	Ecart (°)
N1-Ni-S1	90.00	94.0(1)	4.00
N1-Ni-S2	90.00	94.0(1)	4.00
Ni-S1-C1	93.59	96.1(2)	2.51
S1-Ni-S2	180.00	180.00	0.00
N1-C2-C3	127.81	127.5(4)	0.31
N3-C1-S1	118.33	117.2(3)	1.13
C2-C3-C4	122.23	119.6(4)	2.23
S1-C1-N2	122.62	123.1(3)	0.48
N2-C1-N3	119.05	119.2(4)	0.15
Ni-N1-N2	120.9	121.0(3)	0.10
Ni-N1-C2	125.6	125.8(3)	0.20

Ce qui ressort du premier tableau comparatif (tableau 3), est que nous avons une bonne concordance entre les distances cristallographiques et calculées, et le maximum d'écart correspond à 0.0948Å.

A partir du deuxième tableau comparatif (tableau 4), nous pouvons dire également que nous avons un bon accord entre la structure minimisée et la structure cristalline. Les écarts entre les angles de valence sont inférieurs ou égale à 4°.

IV-2. Calculs DFT

IV-2-1. Introduction

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) se distingue des méthodes *ab initio* basées sur les équations Hartree-Fock car elle s'appuie sur la notion de densité électronique $\rho(r)$ et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique, elle apparait comme étant la plus fiable du moment. Plusieurs travaux ont été effectués ces dernières années, en utilisant des calculs DFT et en donnant de bons résultats sur des systèmes chimiques de grande taille tels que U. El-Ayaan et al. [1] qui ont réussi de modéliser des complexes de Co(II) et Ni(II) dérivés de bis[N-(2,6-diisopropylphényl)imino]acénaphthène et O. V. Cabral et al. [2] ont effectué des calculs structuraux DFT-B3LYP/3-21G et DFT-B3LYP/6-311G sur le complexe Ni(Asp)(OH)(H₂O).

IV-2-2. Objectifs et méthodologie

Dans notre travail, nous avons utilisé une méthode rigoureuse de la chimie quantique comme DFT/B3LYP [3].

L'optimisation de la géométrie et la minimisation de l'énergie a été effectuée avec le programme GAUSSIAN 03W [4].

La géométrie optimisée a été visualisée à l'aide du programme GaussView.

En pratique, plusieurs bases d'orbitales atomiques gaussiennes sont implémentées dans le logiciel de calcul et il appartient à l'utilisateur de sélectionner l'une d'elle lorsqu'il lance un calcul.

Après avoir entré la molécule, à partir des données cristallographiques, nous nous trouvons confrontés à un problème : le choix de la base convenable. Notons que le choix de la base est une étape clé : il s'agit de trouver un compromis entre le temps de calcul et la qualité des résultats. Plusieurs essais nous ont permis de faire notre choix de la base pour ensuite sélectionner les options de calculs désirés et entamer les calculs.

IV-2-3. Applications au ligand HCTSC et complexe Ni(CTSC)₂

Pour des essais qui se prêtent concluants (une dizaine de jours de calcul pour le complexe, 6 à 7 heures pour le ligand) nous avons résumé les résultats de calculs dans les tableaux suivant (5, 6, 7, 8, 9 pour le ligand et 10, 11, 12, 13, 14 pour le complexe) regroupant les différentes grandeurs à savoir les énergie totale, E(HOMO), E(LUMO), ΔE , les charges atomiques, les distances entre les différents atomes, les angles de valence et les angles de torsion correspondants et ceci après optimisation.

- *Application au ligand HCTSC*

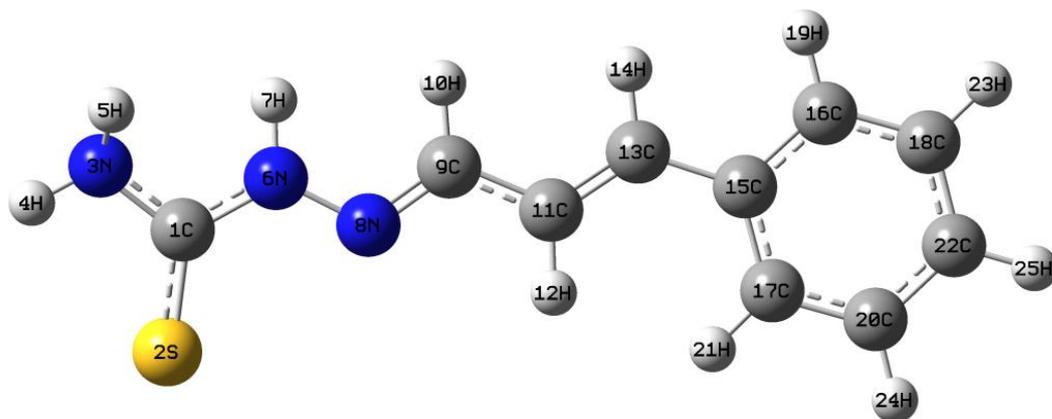


Figure 3 : Ligand HCTSC optimisé (B3LYP/6-31G*)

Tableau 5 : Energies (a.u) du ligand HCTSC (DFT/B3LYP/6-31G*).

Grandeurs	Méthode	DFT/B3LYP/6-31G*
E (a.u)		-950.0888729
ΔE (a.u)		0.13280
E(HOMO)		-0.20052
E(LUMO)		-0.06772

Tableau 6 : Charges atomiques du ligand HCTSC (DFT/B3LYP/6-31G^{*}).

Atome	charge	Atome	Charge	Atome	Charge
1 C	0.350207	10 H	0.110021	19 H	0.129197
2 S	-0.243404	11 C	-0.123861	20 C	-0.130670
3 N	-0.725288	12 H	0.160550	21 H	0.138800
4 H	0.360156	13 C	-0.188438	22 C	-0.126683
5 H	0.323339	14 H	0.125504	23 H	0.133858
6 N	-0.430615	15 C	0.172742	24 H	0.136625
7 H	0.315053	16 C	-0.191888	25 H	0.134538
8 N	-0.201058	17 C	-0.176731		
9 C	0.078093	18 C	-0.130048		

Tableau 7: Quelques distances interatomiques du ligand (DFT/B3LYP/6-31G^{*}) Å.

A-B	Distance (Å)
C1-S2	1.566
C1-N3	1.379
C1-N6	1.377
N6-N8	1.352
N8-C9	1.290
C9-C11	1.441

Tableau 8: Quelques angles de valence du ligand HCTSC (DFT/B3LYP/6-31G^{*}).

A-B-C	Angle (°)
N3-C1-S2	122.874
N3-C1-N6	111.349
N6-C1-S2	125.733
C1-N6-N8	122.733
C9-N8-N6	116.622
C11-C9-N8	120.525

Tableau 9: Quelques angles de torsion du ligand HCTSC (DFT/B3LYP/6-31G^{*}).

A-B-C-D	Angle (°)
S2-C1-N6-N8	-5.046
N3-C1-N6-N8	177.283
C1-N6-N8-C9	173.540
N6-N8-C9-C11	179.193

- *Application au complexe [Ni(CTSC)₂]*

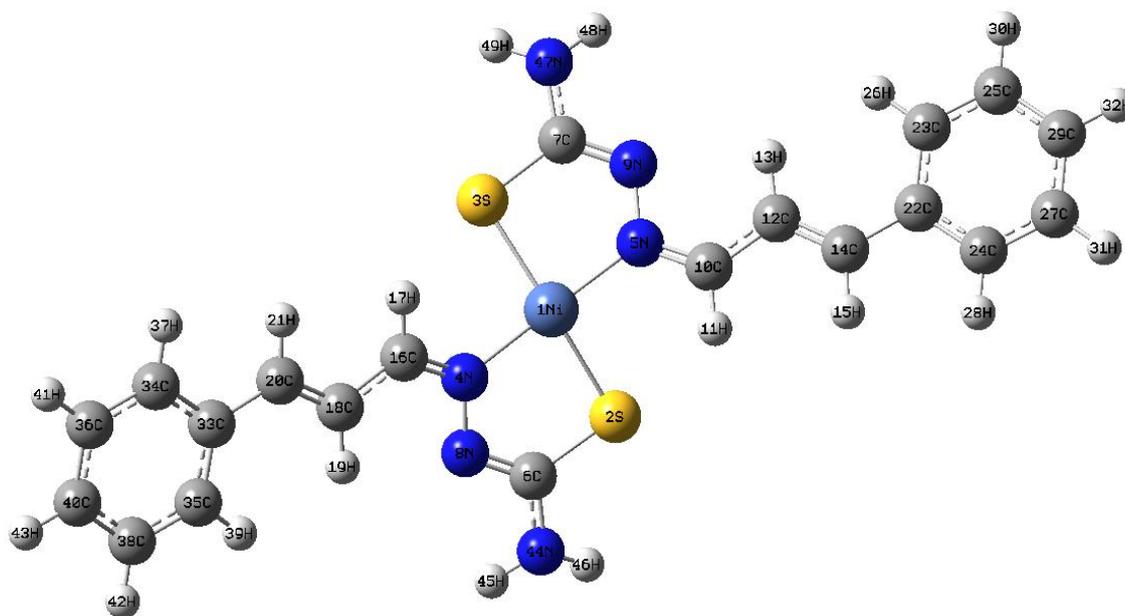
**Figure 4 :** Complexe [Ni(CTSC)₂] optimisé (B3LYP/6-311G^{**}).

Tableau 10 : Energies (a.u) du complexe [Ni(CTSC)₂] (B3LYP/6-311G**).

Grandeurs	Méthode	DFT/B3LYP/6-311G**
E (a.u)		-3407.7186638
ΔE (a.u)		0.10872
E(HOMO)		-0.19266
E(LUMO)		-0.08394

Tableau 11 : Charges atomiques du complexe [Ni(CTSC)₂] (B3LYP/6-311G**).

Atome	charge	Atome	charge	Atome	charge	Atome	charge
1 Ni	0.916000	15 H	0.098118	29 C	-0.080525	43 H	0.098441
2 S	-0.347975	16 C	0.166739	30 H	0.096885	44 N	-0.412330
3 S	-0.347930	17 H	0.142144	31 H	0.097583	45 H	0.222728
4 N	-0.434348	18 C	-0.129331	32 H	0.098444	46 H	0.242939
5 N	-0.434396	19 H	0.119374	33 C	-0.077532	47 N	-0.412285
6 C	0.173622	20 C	-0.055577	34 C	-0.063318	48 H	0.222704
7 C	0.173744	21 H	0.098113	35 C	-0.050902	49 H	0.242924
8 N	-0.264285	22 C	-0.077522	36 C	-0.093213		
9 N	-0.264353	23 C	-0.050901	37 H	0.091051		
10 C	0.166803	24 C	-0.063320	38 C	-0.093775		
11 H	0.142105	25 C	-0.093774	39 H	0.095430		
12 C	-0.129269	26 H	0.095427	40 C	-0.080525		
13H	0.119369	27 C	-0.093212	41 H	0.097579		
14 C	-0.055611	28 H	0.091056	42 H	0.096884		

Etude comparative des calculs DFT avec les résultats cristallographiques

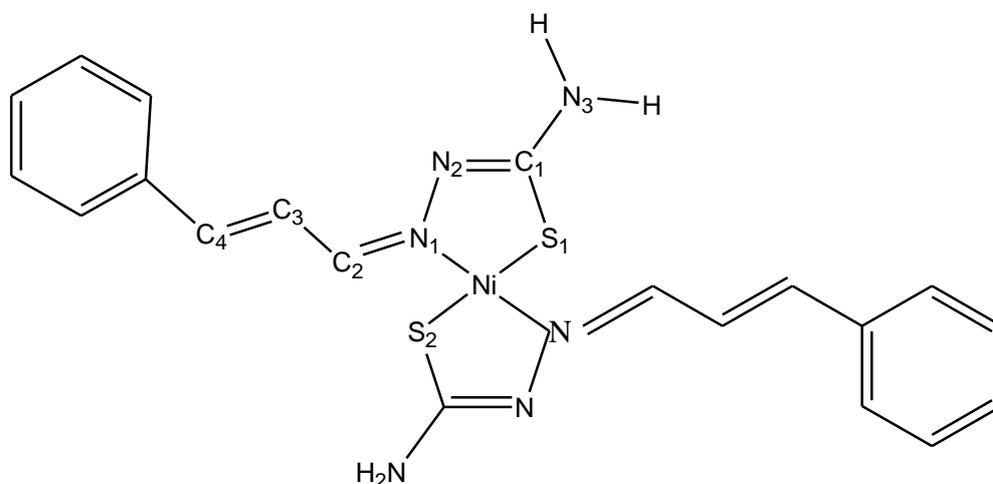


Tableau 12: Quelques distances interatomiques du complexe $[\text{Ni}(\text{CTSC})_2]$ (RX/DFT/B3LYP/6-311G**) Å

A-B	DFT/B3LYP/6-311G**	RX	Ecart Å
Ni-S1	2.215	2.167(1)	0.048
Ni-N1	1.914	1.923(3)	0.009
S1-C1	1.751	1.732(4)	0.019
C1-N3	1.361	1.342(6)	0.019
C1-N2	1.304	1.302(5)	0.002
N1-C2	1.306	1.299(5)	0.007
N1-N2	1.376	1.395(4)	0.019

Tableau 13: Quelques angles de valence du complexe [Ni(CTSC)₂] (RX/DFT/B3LYP/6-311G**) (°)

A-B-C	DFT/B3LYP/6-311G**	RX	Ecart (°)
N1-Ni-S1	94.9	94.0(1)	0.9
N1-Ni-S2	94.9	94.0(1)	0.9
Ni-S1-C1	94.1	96.1(2)	0.2
S1-Ni-S2	164.3	180.00	15.7
N1-C2-C3	125.9	127.5(4)	1.6
N3-C1-S1	118.0	117.2(3)	0.8
C2-C3-C4	120.9	119.6(4)	1.3
S1-C1-N2	123.8	123.1(3)	0.7
N2-C1-N3	118.0	119.2(4)	1.2
Ni-N1-N2	120.9	121.0(3)	0.1
Ni-N1-C2	123.3	125.8(3)	2.5

Tableau 14 : Quelques angles de torsion du complexe [Ni(CTSC)₂] (DFT/B3LYP/6-311G**)/RX (°).

A-B-C-D	DFT/B3LYP/6-311G**	RX	Ecart
S1-Ni-N1-N2	-13.0	-0.8	12.2
N1-Ni-S1-C1	9.1	1.9	7.2
S1-Ni-N1-C2	162.5	-179.0	16.5
Ni-S1-C1-N2	-7.5	-3.5	4
C1-N2-N1-Ni	11.1	-1.2	9.9
N1-N2-C1-S1	-0.5	3.4	2.9

La modélisation par DFT des ligands à été moins onéreuse en temps de calculs. Les résultats sont très acceptables (voir les tableaux 5, 6, 7,8.9).

En ce qui concerne les complexes, plusieurs essais pour le choix de la base ont été effectués. Ces calculs nous ont demandé beaucoup de temps de calculs, probablement à cause du nombre important d'intégrales à calculer (BY3LYP/6-311G**).

Les résultats obtenus montrent une bonne concordance au niveau des distances et angles de valence. Les plus grands écarts sont notés au niveau des angles de torsion autour de l'atome de nickel (voir tableau 14).

De même nous pouvons faire une étude comparative des deux méthodes de modélisation moléculaire par rapport aux RX.

Tableau 15: Quelques distances interatomiques du complexe [Ni(CTSC)₂] (RX/DFT/MM) Å

A-B	RX	MM	DFT	Ecart (RX/MM) Å	Ecart (RX/DFT) Å
Ni-S1	2.167(1)	2.1488	2.215	0.0182	0.048
Ni-N1	1.923(3)	1.9675	1.914	0.0445	0.009
S1-C1	1.732(4)	1.6372	1.751	0.0948	0.019
C1-N3	1.342(6)	1.3790	1.361	0.0370	0.019
C1-N2	1.302(5)	1.3384	1.304	0.0364	0.002
N1-C2	1.299(5)	1.2573	1.306	0.0417	0.007
N1-N2	1.395(4)	1.4342	1.376	0.0392	0.019

Tableau 16: Quelques angles de valence du complexe [Ni(CTSC)₂] (RX/DFT/MM)
(Å)

A-B-C	RX	MM	DFT	Ecart(RX/MM) (°)	Ecart(RX/DFT) (°)
N1-Ni-S1	94.0(1)	90.00	94.9	4.00	0.9
N1-Ni-S2	94.0(1)	90.00	94.9	4.00	0.9
Ni-S1-C1	96.1(2)	93.59	94.1	2.51	0.2
S1-Ni-S2	180.00	180.00	164.3	0.00	15.7
N1-C2-C3	127.5(4)	127.81	125.9	0.31	1.6
N3-C1-S1	117.2(3)	118.33	118.0	1.13	0.8
C2-C3-C4	119.6(4)	122.23	120.9	2.23	1.3
S1-C1-N2	123.1(3)	122.62	123.8	0.48	0.7
N2-C1-N3	119.2(4)	119.05	118.0	0.15	1.2
Ni-N1-N2	121.0(3)	120.9	120.9	0.10	0.1
Ni-N1-C2	125.8(3)	125.6	123.3	0.20	2.5

Références :

- [1] U. El-Ayaan, A. A. M. Abdel-Aziz, *Europ. J. Med. Chem.* , **2005**, 40, 1214-1221.
- [2] O. V. Cabral, C. A. Téllez S. , T. Giannerini, J. Felcaman, *Spectrochim. Acta Part A*, **2005**, 61, 337-345.
- [3] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [4] M. J. Frisch et al., *Gaussian 03, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

Conclusion Générale

Le travail présenté dans ce manuscrit est une contribution à l'étude des complexes dérivés de thiosemicarbazone.

L'étude structurale par diffraction des RX a confirmé les analyses spectroscopiques effectuées et a révélé la coordination plane carrée du nickel.

L'unité asymétrique comprend deux demi-molécules et une molécule de solvant (DMSO). Les deux ions Ni²⁺ se situent sur des positions spéciales, ce qui engendre deux molécules [Ni(CTSC)₂] par maille.

Le ligand se coordine au métal de manière identique dans les deux molécules : bidenté par l'azote azométhine N11 et le soufre S1 pour Ni1 et N12 et S2 pour Ni2. Les atomes N11 et S1 (N12 et S2) pour chaque ligand se trouvent dans une configuration trans.

Bien que n'intervenant pas dans la sphère de coordination, une molécule de solvant (DMSO) se trouve localisée près d'un des complexes, et se trouve impliquée dans un réseau de liaisons hydrogène ce qui confère à ce dernier une légère distorsion par rapport au second complexe.

Cette investigation structurale par diffraction des RX a été, avec la recherche bibliographique, une source de données indispensable pour le chapitre suivant qui est consacré à la modélisation moléculaire du ligand et du complexe dérivés de cinnamaldehyde thiosemicarbazone.

L'étude conformationnelle par modélisation moléculaire a été entreprise sur deux volets :

- Mécanique Moléculaire
- DFT

Ces deux méthodes ont été appliquées aussi bien au ligand qu'au complexe. Les résultats sont discutés et les géométries obtenues montrent une bonne concordance

La mécanique moléculaire (programme EMO, paramétrisation MM2) a été la première méthode appliquée, les résultats obtenus sont encourageant et les géométries obtenues montrent une bonne concordance avec celles obtenues en cristallographie.

La deuxième méthode (DFT, Gaussian 03W) a été appliquée au ligand (B3LYP/6-31G*) et au complexe (B3LYP/6-311G**).

De la même manière nous avons obtenu une bonne concordance au niveau des distances et des angles de valence. Les plus grands écarts sont cités au niveau des angles de torsion.

L'application de la DFT au complexe a été plus onéreuse en temps de calculs, mais elle représente avec la mécanique moléculaire, deux méthodes différentes mais complémentaires.

Cette étude constitue une base de données indispensable pour les études ultérieures.

Liste des abréviations

B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CI	Configuration Interaction
CTSC	Cinnamaldéhyde Thiosemicarbazone
DFT	Density Functional Theory
DRX	Diffraction des Rayons X
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
IR	Infrarouge
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
MP3	Parametric Method 3
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	RAYONS X
STO	Slater Type Orbital
TSC	Thiosemicarbazone
UV-VIS	Ultraviolet Visible