

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

UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID DE TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives "LASNABIO"

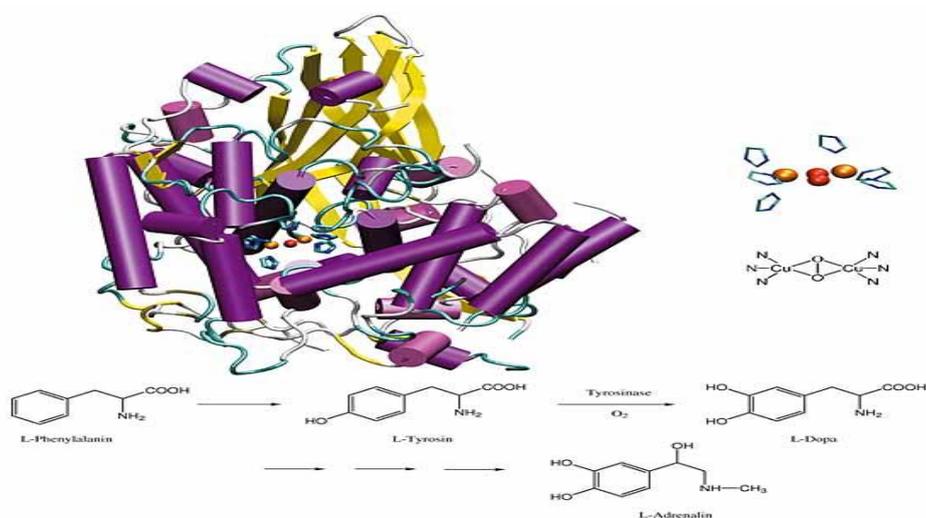
MEMOIRE

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE : MAGISTER

Spécialité : Chimie Physique : Option : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire

Par

M^{me} Bouchareb née Lebbad Fatima



Thème : Contribution à l'étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire

Devant le jury :

Mr. Allali Hocine,	Pr, Université Tlemcen,	Président.
Mr. Louhibi Samira,	Pr, Université Tlemcen,	Examinatrice.
Mr. BOUCHAOUR Tewfik,	Pr, Université Tlemcen,	Examineur.
Mr. GHALEM Said,	Pr, Université Tlemcen,	Encadreur.

-2011-

Dédicaces

Je dédie ce travail :

- A mes très chers parents pour leurs sacrifices.
- A mon marie pour son encouragement et mes fils.
- Ma sœur et mes frères.
- A mes beaux parents et mon beau frère et mes belles sœurs.
- A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail.

Remerciements

*Le présent travail a été réalisé au sein de LASNABIO (laboratoire de Substances Naturelles et Bioactives) dans l'équipe de modélisation moléculaire de la Faculté des Sciences, Département de Chimie, de l'Université de Tlemcen sous la direction de Monsieur **Pr. Said GHALEM**.*

*Mes plus vifs remerciements vont à Monsieur le Professeur « **GHALEM Said** », de m'avoir accueilli dans son équipe, pour m'avoir fait confiance, pour son soutien et qui a su me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un oeil critique et avisé. Son aide, lors de la rédaction de ce mémoire, a été particulièrement précieuse, ses propositions et corrections ont aidé à améliorer significativement la qualité de ce mémoire qui a permis cette délivrance formidable : la soutenance. J'espère que ce mémoire sera un remerciement suffisant au soutien et à la confiance dont il a fait preuve à mon égard.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur **H. ALLALI**, Maître de conférence à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de présider le jury.*

*J'exprime également mes remerciements à Monsieur **Bouchaour Tewfik** et M^{me} **Louhibi Samira** à l'université **Aboubekr Belkaid** de Tlemcen qui ont accepté d'examiner ce travail et de participer au membre de jury.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance à M^{me} **Merad Nouria** pour sa disponibilité, ses conseils et ses nombreuses discussions qui m'ont aidé tout au long de ce stage.*

Je tiens à remercier toute l'équipe de modélisation moléculaire.

*Un grand merci à tous mes camarades de l'année théorique **Mahi Meriem** et **Samira Belehcen** et **Mestfaoui Larbi** et **Ayachi Hichem** et **Khelij Oussama** qui ont contribué à créer une atmosphère conviviale et détendue, et qui m'ont toujours accordé tout au long de ce parcours un regard amical, un soutien moral, et la joie d'un sourire.*

Enfin j'adresse tous mes chaleureux remerciements aux enseignants qui ont contribué à ma formation, pour leur dévouement et abnégation.

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

L'idée de modéliser une structure moléculaire, c'est-à-dire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle est très ancienne. Les concepts utilisés sont connus depuis des dizaines d'années.

Dés 1950, l'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures de plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste.

Ainsi, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [1]. La modélisation moléculaire touche et revêt rapidement une importance capitale dans tous les domaines de la chimie [2].

Mais dans les premiers temps, elle était réservée aux chimistes très expérimentés qui utilisaient des programmes complexes, difficiles à maîtriser.

Toutefois, des programmes conviviaux ont rendu les calculs accessibles à tous les chimistes.

1- La modélisation moléculaire : pour qui ? pour quoi ?

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par **la structure et la réactivité des molécules**.

La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de **comprendre** ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de **prévoir** de telles transformations.

La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

2- Modéliser une molécule consiste à préciser, **à partir de calculs**, la position des atomes qui constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée.

Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie.

INTRODUCTION GENERALE

La Mécanique Moléculaire (MM) basée sur les calculs de mécanique classique qui permet de calculer l'énergie stérique du système. Elle utilise comme outil le **“champ de force”**.

Les métaux, présents dans l'organisme à l'état de traces, ont un rôle physiologique primordial. Beaucoup d'entre eux sont indispensables à la vie, alors que d'autres (Cd, Hg, Pd,...) sont d'une grande toxicité. Si l'importance de certains éléments métalliques (Na, K, Mg, Ca, Fe, ...) est connue depuis longtemps, l'activité essentielle de cation tels que Cu^{+2} et la toxicité de Hg^{2+} n'a été mise en évidence qu'au cours de ces dernières décennies [3].

Les ions métalliques ne subsistent dans l'organisme que sous forme de chélates avec les molécules biologiques. Ces dernières sont de nature et de complexité très diverses. Si certaines espèces bio-métalliques ont vu leur structure résolue (hémoglobine, cytochrome,...), beaucoup d'autres restent mal connues. Une meilleure connaissance de ces complexes, en particulier de leur composition, de leur stabilité et de leur structure, permettrait d'élucider le rôle physiologique mis en cause, qui aussi pathologique, des ions métalliques. Or, il est très difficile, si non impossible, d'étudier directement les coordinats biologiques mis en cause, qui ont, le plus souvent, une masse molaire élevée, et présentent une grande multiplicité fonctionnelle, par contre, il est possible d'étudier des substances plus simple chimiquement, qui représentent la partie active d'une macromolécule.

L'étude de ces molécules d'intérêt biologique, très diverses, a permis d'approfondir la connaissance générale des phénomènes de complexation.

En retours, la biochimie a du intégrer dans ses raisonnements une branche importante de la chimie de coordination. Le travail que nous allons présenter concerne la complexation des ligands à pyrazolique présentant des groupes fonctionnels hydroxyliques avec les ions Cu^{2+}

La coordination entre ligands organiques et ions métalliques représente une classe majeure d'interactions permettant de réaliser l'autoorganisation spontanée mais contrôlée d'architectures métallo-supramoléculaires

INTRODUCTION GENERALE

fonctionnelles. Le choix de la structure des molécules organiques complexantes (caractérisées en particulier par la nature, le nombre et la disposition des sites de coordination) et des ions métalliques mis en oeuvre détermine la superstructure de l'objet chimique final ainsi que les propriétés thermodynamiques et cinétiques du processus d'autoassemblage.

De très nombreux travaux ont été menés dans ce domaine, étant donné la richesse des caractéristiques des ions métalliques utilisés comme éléments assembleurs/connecteurs des édifices métallo-supramoléculaires :

- géométries de coordination,
- stabilités thermodynamique et cinétique des liaisons de coordination,
- propriétés électrochimiques, photochimiques et réactionnelles des sites de coordination.

Le premier objectif de ce mémoire est comprendre les tyrosinases qui catalysent l'étape initiale de la formation de la mélanine et autres pigments.

Pour cela on a étudié les complexes suivants :

2-{bis [(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}éthanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mae})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}.\text{H}_2\text{O}]$

2-{bis[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}propanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mapr})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}.\text{H}_2\text{O}]$

2-{bis[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}butanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mab})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}.\text{H}_2\text{O}]$

2-{bis [(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}pentanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1map})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}.\text{H}_2\text{O}] ;$

[N, N-bis (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl-KN²]-2-hydroxyéthyl-amine-KN] nitratocuire(II) nitrate : $[\text{Cu}(\text{bp1mae})\text{L}_0(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) ;$

[N, N-bis (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl-KN²]-2-hydroxypropyl-amine-KN] nitratocuire(II) nitrate : $[\text{Cu}(\text{bp1mapr})\text{L}_0(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$

[N, N-bis (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl-KN²]-2-hydroxybutyl-amine-KN] nitratocuire(II) nitrate : $[\text{Cu}(\text{bp1mab})\text{L}_0(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$

INTRODUCTION GENERALE

[N, N-bis (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl-KN²)-2-hydroxypentyl-amine-KN] nitratocuivre(II) nitrate :[Cu(bp1map)L₀(NO₃)](NO₃) ;

Par modélisation moléculaire afin d'apporter des aspects structuraux et énergétiques. Nous avons réparti notre travail en quatre chapitres.

- Le premier est conçu à la description des méthodes de modélisation moléculaire.
- Le second comprend le cuivre.
- Un autre chapitre comporte un rappel sur les ligands pyrazoliques et les complexes.
- En dernier lieu nous exploitons les résultats menés par des calculs de mécanique moléculaire en utilisant le programme EMO (Energy of MOlécule) pour l'optimisation de la géométrie et minimisation de l'énergie.

INTRODUCTION GENERALE

Références :

1. S. D. Ittel, L. K. Johnson, M. Brookhart, Chem. Rev, , 100, 1169, 2000.
2. P.O. norrby, P. Brandt, Coordination Chemistry Reviews, (2001),
3. H. IRVING et R.J.P. WILLIAMS; J. Chem. Soc, 3192, 2, 79-109.1953.

Chapitre I :

Méthodes de la Modélisation Moléculaire

MODELISATION MOLECULAIRE

I-INTRODUCTION :

Aujourd'hui, l'information concernant les séquences en monomères consécutifs et biologiques est en pleine explosion. Cette information est diffusée rapidement et facilement à travers des réseaux informatiques. Le développement de ces réseaux associé à la démocratisation de l'accès aux moyens informatiques et graphiques font que la modélisation a déjà pénétré la plupart des laboratoires qui étudient les macromolécules biologiques.

Au sein de l'ordinateur, la présentation d'une molécule consiste en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste des liaisons chimiques et un jeu de fonctions de paramètres constituant le potentiel d'interaction [1].

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statistique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels, les interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, ect. La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Elle associée à une représentation infographique des stéréochimies permettant d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées. Ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes

MODELISATION MOLECULAIRE

de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [2] :

- les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire
- .La dynamique moléculaire.

II. les méthodes de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules. La taille du système étudié peut aller d'une simple molécule diatomique jusqu'à des macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

La modélisation moléculaire peut ainsi permettre de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités, comprendre les processus de repliement d'une protéine ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique.

Pour réaliser ce type d'étude, il est nécessaire de déterminer une expression de l'énergie d'interaction des atomes du système moléculaire en fonction de leurs positions relatives. Pour ce faire, les méthodes de modélisation moléculaire reposent entre autres sur deux approches différentes pour évaluer cette énergie d'interaction [3] appelées : Mécanique Quantique et Mécanique Moléculaire. La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer la valeur minimale de cette énergie d'interaction correspondante au minimum global [4].

II.1.Méthodes quantiques :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par

MODELISATION MOLECULAIRE

Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde corpusculaire, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [5].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [6]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [7] :

$$H\Psi = E\Psi$$

Où :

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

H : Hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons.

MODELISATION MOLECULAIRE

Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons -noyaux).

E : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électriques. Pour les systèmes polyélectriques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

II.1.1.Méthodes *ab-initio* (Hartree-fock-roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA.

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

II.1.2.Méthodes semi-empiriques :

Dans les méthodes *ab-initio* le quasi totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références).En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

MODELISATION MOLECULAIRE

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) 1ere 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. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Parametisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes instables 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.

MODELISATION MOLECULAIRE

- **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 relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1** : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [8].

III. Mécanique moléculaire :

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes 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. L'utilisation de ces techniques peut s'avérer problématique pour l'étude d'objets macromoléculaires tel qu'une enzyme en interaction avec un inhibiteur ou encore pour la caractérisation de complexes métallo-organiques de grande taille, comme ceux qui font l'objet de cette recherche.

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. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

MODELISATION MOLECULAIRE

En particulier, la mécanique moléculaire permet l'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'un système par la 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. L'ensemble de ces termes et des paramètres destinés à décrire chaque type d'atome rencontré constitue un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales [9].

$$E_{\text{stériq}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}}$$

Chacun de ces termes possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...). La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des **paramètres structuraux** de référence. A cet égard, la mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type "tiges et boules", mais elle est beaucoup plus quantitative.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le "**champ de force**", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles [10]. Alors pour atteindre un minimum local sur la surface de potentiel dans un temps minimum, il faut représenter toutes les variations possibles de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, aucune méthode ne peut garantir de façon absolue l'obtention de la plus basse énergie : c'est-à-dire le minimum global ou absolu. Presque toutes les méthodes de

MODELISATION MOLECULAIRE

minimisation ont un point en commun ; on commence à un endroit donné de l'hypersurface énergie-coordonnées et on accède au minimum local le plus proche [11].

Il existe également des méthodes hybrides de Mécanique Moléculaire / Mécanique Quantique qui ont été développées pour essayer de profiter des avantages des deux méthodes. Le principe de base étant d'utiliser la Mécanique Quantique pour une zone restreinte d'intérêt comme le site actif d'une protéine et de traiter le reste du système avec la mécanique moléculaire pour gagner du temps de calcul. Bien que ces méthodes aient déjà prouvé leur efficacité, elles ne sont pas réellement adaptées à nos problématiques [3].

III.Le champ de force :

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force. On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. 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.

Ce potentiel empirique est constitué de deux parties représentant les interactions entre atomes non liés (électrostatique et Lennard-Jones) et les interactions entre atomes liés (représentation harmonique des déformations des liaisons, des angles de valence et des barrières énergétiques des angles de torsion propres et impropres) [12]. Le développement d'un nouveau champ de force ou de paramètres demeure un défi majeur pour les fonctions chimiques complexes [11].

MODELISATION MOLECULAIRE

III.1. Champ de force en spectroscopie vibrationnelle :

Lorsqu'une molécule de n atomes définis par $3n$ coordonnées \mathbf{X}_i est déformée par rapport à son minimum d'énergie potentielle \mathbf{V}_0 , on obtient par développement en série de Taylor l'expression de V suivante :

$$\mathbf{V} = \mathbf{V}_0 + \sum (\partial \mathbf{V} / \partial \mathbf{X}_i) \Delta \mathbf{X}_i + 1/2 \sum (\partial^2 \mathbf{V} / \partial \mathbf{X}_i \partial \mathbf{X}_j) \Delta \mathbf{X}_i \Delta \mathbf{X}_j + \dots \quad (1)$$

On pose que la constante \mathbf{V}_0 est égale à zéro et puisque la molécule est dans un minimum énergétique. Le terme contenant les dérivées premières disparaît également. Les termes d'ordre supérieur à deux étant négligeable pour un faible déplacement, on obtient ainsi l'équation suivante, dans laquelle les dérivées secondes sont remplacées par le symbole \mathbf{f}_{ij} , la constante de force. Cette relation décrit un champ de forme harmonique.

$$\mathbf{V} = 1/2 \sum \mathbf{f}_{ij} \Delta \mathbf{X}_i \Delta \mathbf{X}_j \quad \dots \dots (2)$$

La relation entre les constantes de force et les fréquences vibrationnelles est exprimée par le déterminant séculaire :

MODELISATION MOLECULAIRE

$$\begin{vmatrix}
 f_{11}-m_1\lambda & f_{12} & f_{13} & \dots & f_{1,3n} \\
 f_{21} & f_{22}-m_2\lambda & f_{23} & \dots & f_{2,3n} \\
 \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\
 \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\
 f_{3n,1} & \dots & \dots & \dots & f_{3n,3}
 \end{vmatrix} = 0 \dots\dots(3)$$

Où m_i est la masse atomique associée à la constante de force f_{ij} . La solution de cette équation donne les $3n$ valeur de λ , les valeurs propres ; à chacune correspond une fréquence \mathbf{V} égale à $\lambda^{1/2}/2\pi$. Le problème clé de l'analyse vibrationnelle consiste à déterminer le champ de force à partir des fréquences, la difficulté majeure tenant au fait le nombre des f_{ij} dépasse celui des fréquences. Cependant, il s'avère que la plupart des constantes qui ne sont pas sur la diagonale, et qui correspondent aux termes croisés, sont négligeables ; il en résulte donc des simplifications considérables. Dans le champ de force de valence, ou toute constante non diagonale est négligée est exprimée en fonction des coordonnées internes, l'expression (2) devient :

$$\mathbf{V} = 1/2 \sum f_{r,i} (r_i - r_i^e)^2 + 1/2 \sum f_{\theta,ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^e)^2 + 1/2 \sum f_{\phi,k} (\phi_k - \phi_k^e)^2 \dots(4)$$

Dans cette équation les f sont les constantes de force, les différents termes sont associés respectivement aux élongations, aux déformations des angles de valences et aux déformations des angles dièdres.

Les constantes de force ainsi que les valeurs géométriques sont caractéristiques d'une molécule donnée ; elles ne sont pas a priori transférables.

MODELISATION MOLECULAIRE

Le problème de transférabilité peut être résolu comme l'ont proposé Urey et Bradley, en ajoutant à l'équation(4) des termes d'interaction entre deux atomes liés à un troisième commun (interaction 1,3), ainsi que des termes linéaires supplémentaires. La notion de transférabilité est très importante en mécanique moléculaire puisque le but est de construire un modèle mathématique qui décrit un ensemble de molécules et non pas une seule [13].

III.2. Champ de force en mécanique moléculaire :

Pour trouver la géométrie optimum d'un ensemble d'atomes, il faut minimiser 3 coordonnées cartésiennes par atome (pour une protéine de 1000 atomes = 3000 coordonnées cartésiennes). Donc il faut trouver le minimum d'une fonction (l'énergie) dans un espace à quelques milliers de variables.

Le problème a donc consisté à choisir une fonction potentielle analytiquement simple qui représente ces coordonnées de la molécule. Cette fonction doit être simple pour pouvoir être calculée rapidement, et suffisamment précise pour simuler de façon acceptable les propriétés structurales et thermodynamiques des macromolécules.

Un champ de force est constitué de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui dérivent les interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{Van der waals}} + E_{\text{electro}} + \dots$$

$E_{\text{liés}} \qquad \qquad \qquad E_{\text{non-liés}}$

III.2.1 Energie d'interaction entre atomes liés :

MODELISATION MOLECULAIRE

III.2.1.1 Energie de déformation du squelette :

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence.

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [11].

a) Elongation des liaisons :(stretching)

L'élongation des liaisons, $E_{stretch}$, est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente. A l'origine, cette contribution a été exprimée sous forme d'un potentiel de Morse ou, de manière à simplifier les calculs, par un potentiel harmonique (en x^2) issu de la loi de Hooke qui décrit l'énergie associée à la déformation d'un ressort. Par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts.

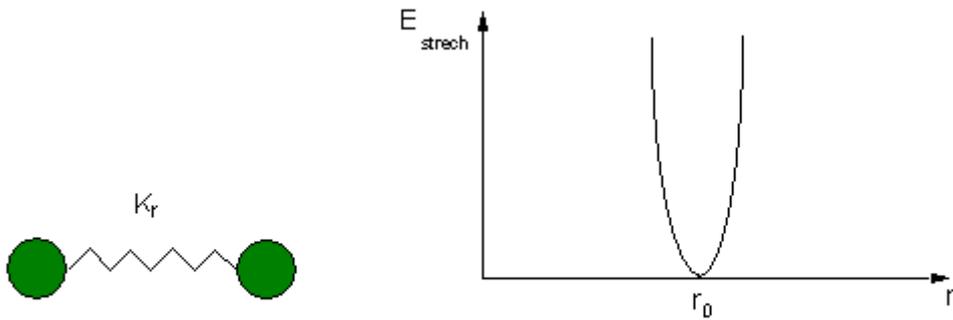
$$E_{stretch} = \frac{1}{2} k_r (r - r^0)^2$$

k_r : constante de force de la liaison.

r : longueur de liaison.

r^0 : longueur de la liaison à l'équilibre.

MODELISATION MOLECULAIRE



b) déformation des angles de valences : (bending)

La déformation des angles de valence, E_{bend} , est fréquemment représentée par une expression similaire à celle de l'élongation de liaison et comporte souvent un terme en θ^2 .

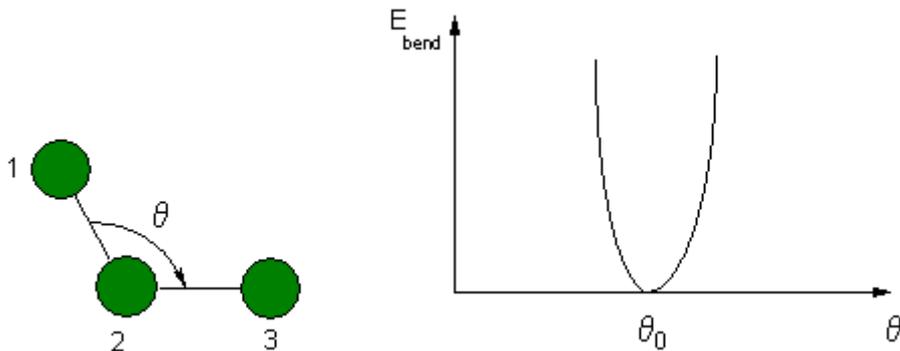
$$E_{\text{bend}} = \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

k_{θ} : constante de force de déformation d'angle de valence.

θ : Angle de valence.

θ_0 : angle de valence à l'équilibre.

MODELISATION MOLECULAIRE



III.2.1.2. Energie de torsion :

La variation des angles dièdres (angles de torsion), E_{torsion} , impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation ϕ (angle dièdre).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [9] :

$$E_{\phi} = \frac{1}{2} \sum_i A_{i,n} [1 + \cos(n\phi - \omega)]$$

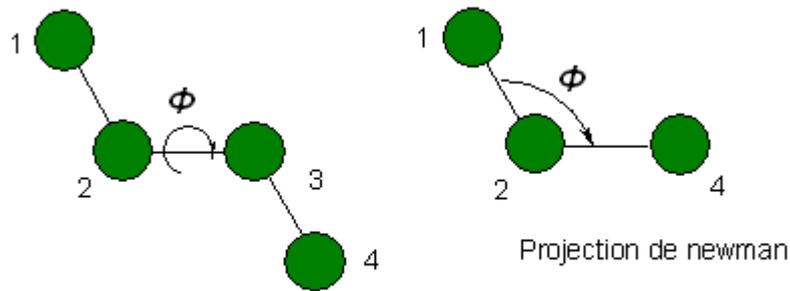
$A_{i,n}$: constante de force.

n : périodicité de $A_{i,n}$.

ϕ_i : angle de torsion.

ω : Angle de phase.

MODELISATION MOLECULAIRE



III.2.2. Energie d'interaction entre atomes non liés :

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.

III.2.2.1. Interaction de Van der Waals :

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [3].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés.

Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

MODELISATION MOLECULAIRE

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}$$

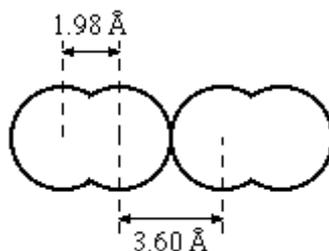
Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} constantes de Van Der Waals.

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique. La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de van der Waals.

Exemple: Cl_2 . La distance entre les deux Cl d'une même molécule : 1.98 Å (rayon covalent 0.99 Å), distance optimal entre deux Cl de deux molécules différentes : 3.60 Å, soit un rayon de van der Waals de 1.80 Å [14].



III.2.2.2. Interactions électrostatiques:

MODELISATION MOLECULAIRE

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [3].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elec} = \sum q_i q_j / D r_{ij}$$

q_i, q_j : sont les charges portées par les atomes,

r_{ij} : la distance entre les deux atomes et

D : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant les charges; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1.0 et 78,8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de D entre 4,0 et 7,0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [14].

III.2.2.3. Energie de liaison hydrogène :

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles [13].

Les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été

MODELISATION MOLECULAIRE

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**" $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction "**6-12**" $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène[11].

III.3.Paramétrisation :

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permettent de reproduire des résultats expérimentaux ((IR, micro-onde...) et/ou des résultats obtenus à partir de calculs d'un niveau théorique plus élevé comme les calculs ab initio. Ce paramétrage s'adresse généralement à une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs de forces destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécules, de nucléotides ou encore permettant de couvrir les éléments de l'ensemble du tableau périodique [9].

Le développement d'un nouveau champ de force ou de paramètres (**Paramétrisation**), demeure un défi majeur pour les fonctions chimiques complexes, i.e., cétone conjugué, phosphonate, sulfate..., De plus, la compatibilité d'un système de champ de force à un autre n'est pas souvent possible. La performance d'un champ de force peut être reliée à certains paramètres [15].

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

MODELISATION MOLECULAIRE

grand nombre de champs de force différents en mécanique moléculaire [16].

III.4. Quelques champs de force :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais paramétrés de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [17] :

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).
- Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [18] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

- MM2/MM3/MM4 :

MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et *col.* [19-20-21] .Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcènes, alcynes non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [22] et MM4 (1996) [23] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

AMBER: (*Assisted Model Building with Energy Refinement*)

Développé par

Kollman et *col.* [24]. Il est à l'origine conçu pour les protéines et les acides nucléiques.

MODELISATION MOLECULAIRE

OPLS : (Optimised potentials for Liquid Simulation): développé par W. L Jorgensen et J. Tirado Rives [25], il est conçu pour l'optimisation du potentiel et la description des propriétés de solvation.

GROMOS (Groningen molecular Simulation Program Package) [26]: conçu pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

CHARM (Bio+) : développé par Karplus et al.[27-28-29-30], pour les biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER et il est paramétré pour les acides aminés et les protéines.

SPASIBA (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability): élaboré par Gérard Vergoten et al. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradly-Shimanouchi [31] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule [32].

EMO (Energy Of MOlecule) : développé par B. Blaive, il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :

- Menu 1 : entrée de la molécule à 'aide du clavier.
- Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.
- Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire

IV.Méthodes de minimisation :

MODELISATION MOLECULAIRE

A l'exception de petits systèmes très simples, la fonction d'énergie potentielle d'un système est compliquée du fait du grand nombre de variables et paramètres dont elle dépend. On parle ainsi d'hypersurface d'énergie potentielle. Pour un système à N atomes, l'énergie potentielle est une fonction de $3N$ coordonnées cartésiennes ou de $3N-6$ coordonnées internes (non redondantes). Il est donc impossible de représenter graphiquement l'hypersurface d'énergie potentielle d'une molécule, sauf pour les cas simples où elle n'est fonction que d'une ou deux variables. La modélisation moléculaire s'intéresse particulièrement aux points minima de l'hypersurface d'énergie potentielle qui peuvent être plus ou moins nombreux suivant la complexité du système. En effet, ces points d'énergies minimales correspondent à des arrangements des atomes qui traduisent des états stables du système. Le point de plus basse valeur d'énergie est appelé minimum global d'énergie par opposition aux autres minima qui sont définis comme étant des minima locaux d'énergie. La recherche, pour identifier les géométries du système correspondant à des points minima de l'hypersurface d'énergie potentielle, s'effectue à l'aide d'algorithmes de minimalisation. Ces algorithmes vont graduellement changer les coordonnées des atomes du système pour l'amener de plus en plus proche de la structure correspondant à un point minimum de l'hypersurface d'énergie potentielle.

MODELISATION MOLECULAIRE

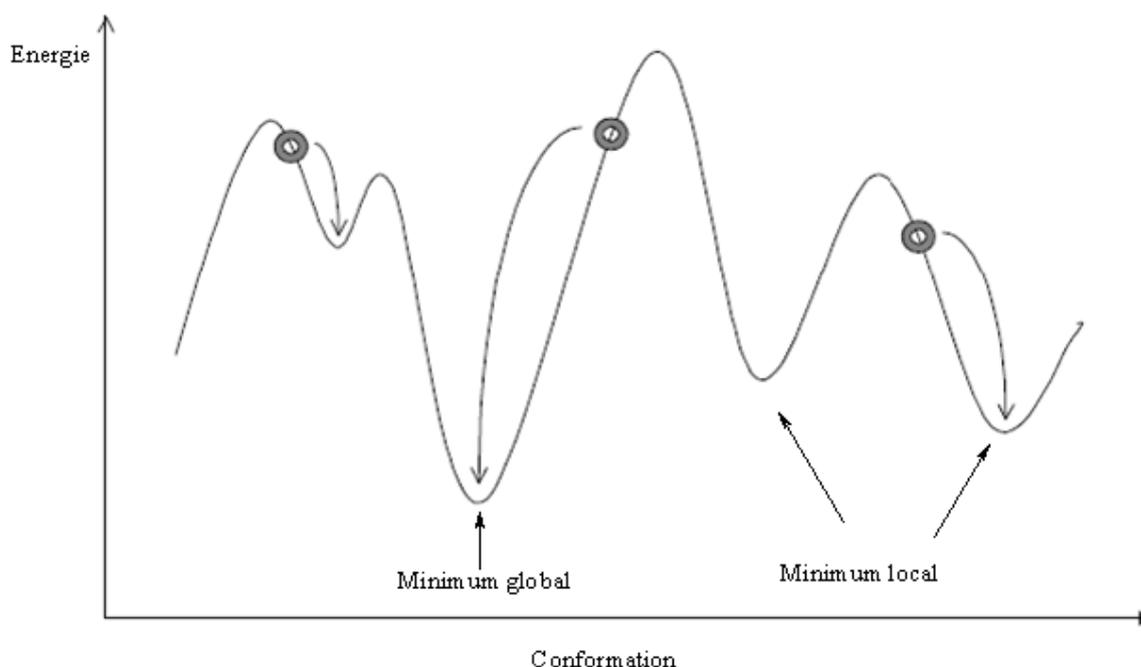


Figure 1 : courbe d'énergie en fonction de la conformation

Il est à noter que le minimum global d'énergie est très difficile à trouver car les paramètres conformationnels à partir desquels la minimisation va être effectuée sont primordiaux : les méthodes de minimisation ne font en général que proposer le minimum d'énergie le plus proche (Figure 1).

IV.1. algorithmes de minimisation :

IV.1.1. Méthode "Steepest Descent" SD :

L'algorithme "Steepest Descent", SD, (plus grande pente) est basé sur une méthode de minimisation du premier degré. C'est une méthode "grossière" qui converge difficilement vers le minimum d'énergie car elle a tendance à osciller autour de celui-ci. Elle est cependant conseillée pour éliminer les contacts stériques entre des atomes trop proches les uns des autres. Elle est utilisée en première approximation et généralement en association avec l'une des deux autres méthodes décrites ci-dessous.

IV.1.2. Méthode du Gradient Conjugué :

Cette méthode tient compte des informations de la fonction d'énergie potentielle accumulées durant les itérations précédentes pour optimiser les itérations suivantes (Fletcher et Reeves 1964). C'est une méthode robuste qui converge plus rapidement que la méthode SD car elle n'a pas le même comportement oscillatoire au voisinage du point minimum d'énergie. Même si elle converge bien lorsque le système est très éloigné du minimum, il conseille de l'utiliser seulement après avoir déjà eu recours à la méthode SD.

IV.1.3. Méthode de Newton-Raphson :

La méthode Newton-Raphson qui utilise à la fois les dérivées premières et secondes des gradients pour localiser les minima d'énergie. Elle est particulièrement adaptée pour les systèmes de grande taille. C'est une méthode qui converge très bien au voisinage du minimum d'énergie; aussi il est donc préférable d'utiliser au préalable la méthode SD pour s'approcher dans un premier temps d'un minimum d'énergie. L'inconvénient majeur de cette technique est son coût plus élevé en temps de calcul, que celui des autres méthodes précédemment décrites.

V. Dynamique Moléculaire :

La dynamique moléculaire permet d'avoir une description temporelle du comportement d'un système en s'appuyant sur la connaissance de la fonction énergie potentielle et la résolution de l'équation du mouvement de Newton pour chacun des atomes constituant le système étudié. On obtient ainsi un ensemble de "trajectoires atomiques" qui va spécifier comment les positions et les vitesses des atomes du système varient au cours du temps auquel correspond un ensemble de conformations successives du système.

MODELISATION MOLECULAIRE

V.1.Description d'un protocole :

Nous avons travaillé dans l'ensemble microcanonique NVE ou N : nombre d'atomes N, V : volume et E : énergie du système, doivent rester constants au cours de la simulation de dynamique moléculaire. Les cinq phases principales nécessaires pour réaliser ce type d'étude sont :

V.1.1. Préparation du système :

La première étape, primordiale, consiste à obtenir un fichier renfermant les coordonnées de l'ensemble des atomes du système. Dans le cas d'une étude en solvant explicite, il est nécessaire de plonger la molécule dans le solvant puis de retirer les molécules de solvant dans l'environnement proche du soluté. Dans le cas de l'eau, toutes les molécules aqueuses dont l'atome d'oxygène est situé à moins de 2,8 Å d'un atome lourd du soluté sont supprimées.

V.1.2. Minimisation :

Pour une solvatisation implicite, le système est simplement minimalisé par l'utilisation successive des deux méthodes SD et GC.

Dans le cas d'une solvatisation explicite, le protocole est plus élaboré. Les minimalisations s'effectuent successivement : sur le soluté seul (le solvant étant fixe), puis sur le solvant seul (le soluté étant fixe). Ces 2 étapes sont répétées une deuxième fois puis, le système soluté solvant est minimalisé dans son ensemble, sans aucune contrainte.

La structure finale obtenue correspond à un point minimum de l'hypersurface d'énergie potentielle pour une température théorique de 0 K.

V.1.3.Chauffage :

MODELISATION MOLECULAIRE

Cette étape permet l'apport progressif et uniforme d'énergie cinétique (E_{cin}) au système pour atteindre la température de simulation souhaitée qui est le plus souvent 300 K. A intervalles de temps réguliers, on attribue aléatoirement selon une distribution de Boltzmann, une vitesse a chacun des N atomes du système.

La température est directement reliée aux vitesses par la relation :

$$E_{\text{cin}} = \sum 1/2 m_i v_i^2 = 3N/2 k_B T$$

Avec v_i : la vitesse de l'atome i , m_i : sa masse, k_B : constante de Boltzmann et T : température absolue.

V.1.4. Equilibrage :

Une fois la température désirée atteinte, il est nécessaire d'équilibrer le système, c'est à dire stabiliser l'énergie totale et par conséquent la température.

Dans nos simulations, nous avons eu recours à deux étapes d'équilibrage :

- dans la première, on laisse évoluer le système librement tout en surveillant l'énergie totale que l'on stabilise en jouant sur la température par l'intermédiaire des vitesses comme durant la phase de chauffage;
- dans la seconde étape d'équilibrage, le contrôle de l'énergie totale est également effectuée via la température, mais avec un contrôle par "réajustement", la température ne devant pas s'écarter de ± 10 K par rapport a la température définie.

V.1.5. Production :

MODELISATION MOLECULAIRE

Durant la phase de production, le système évolue librement, sans contrainte. C'est cette phase qui donne la trajectoire de simulation de dynamique moléculaire proprement dite et qui va servir à l'analyse du comportement du système. Pour vérifier qu'elle est correcte, il faut au minimum surveiller la stabilité du système par l'intermédiaire de l'énergie totale et de la température

Si l'une de ces grandeurs ne reste pas constante, c'est-à-dire que sa valeur dérive, cela signifie qu'il y a eu une erreur ou une incompatibilité entre les paramètres de simulation utilisés, par exemple : la phase d'équilibrage a été trop courte ou bien le pas d'intégration n'est pas adapté [3].

VI. Analyse Conformationnelle :

La plus part des programmes modernes de mécanique moléculaire ont une interface graphique qui permet à l'utilisateur d'entrer la structure d'une molécule et de minimiser son énergie dans cette conformation. Cependant la conformation obtenue n'est pas nécessairement la structure de plus basse énergie ce qui lui confère une stabilité relative. En effet, il est tout à fait possible que la structure minimisée ait une énergie fortement élevée par rapport au minimum global ce qui lui donne peut d'intérêt pratique [33].

L'analyse conformationnelle est une méthode qui permet de calculer l'énergie relative associée à la conformation d'une molécule [34]. Son but est donc de trouver le plus de minima possible et de calculer la population de Boltzmann [33]. Cette dernière nous renseigne sur la population des niveaux occupés à une température donnée.

$$\left. \begin{array}{l} N_i = N_0 \exp(-E_i/KT) \\ N_j = N_0 \exp(-E_j/KT) \end{array} \right\} \Rightarrow N_i/N_j = \exp(-\Delta E_{ij}/KT)$$

MODELISATION MOLECULAIRE

E_i : Energie de la molécule.

K : Constante de Boltzmann ($K=10.38 \times 10^{-23}$ J/K).

T : Température (Kelvin). [35]

Les molécules flexibles présentent un nombre considérable de conformations différentes, mais les plus importantes sont celles ayant une énergie libre suffisamment basse pour qu'elles puissent être peuplées à des températures raisonnables [36].

Les propriétés physiques observées d'une molécule fortement flexible ne résultent pas d'un seul état de conformation globale optimale, mais plutôt d'une distribution d'états représentant diverses régions de l'espace conformationnelle .

Cette réalisation a profondément influencé les croyances concernant le comportement des macromolécules biologiques [37]. Pour cette raison, il est important de trouver tous les conformères de basse énergie de la molécule étudiée [38].

Un des modèles les plus réussis utilisés en chimie computationnelle est la surface d'énergie potentielle, Potential Energy Surface « PES ». C'est une représentation remarquable des molécules individuelles, des complexes moléculaires et des interconversions conformationnelles. Elle permet aussi, de faire le lien entre les concepts chimiques clés et les caractéristiques géométriques de base des surfaces. Dans le cas de l'analyse conformationnelle, les minima et les points de selle (Saddle points) sur la PES sont les caractéristiques les plus importantes. Les minima correspondent à des conformations d'énergie minimale et les points de selle à des états de transition associés à des interconversions conformationnelles [36].

En analyse conformationnelle, un grand nombre de géométries de départ de haute énergie sont générées, minimisées et stockées. Pour que la recherche soit fiable, les géométries de départ brutes doivent

MODELISATION MOLECULAIRE

couvrir toute la surface d'énergie potentielle : dans le cas contraire, on n'est pas sûr de trouver tous les minima [35].

De nombreuses méthodes de recherche conformationnelle sont décrites dans la littérature. Parmi elles, on trouve celles qui sont destinées au traitement des petits cycles, des peptides acycliques et des molécules organiques [38-39-40] , D'autre part, les petites protéines [41], les polymères [42] et les hydrates de carbone [43].

L'analyse conformationnelle permet de trouver les minima et les points de selle et d'identifier les interconversions impliquant des petites barrières énergétiques. Pour cela il faut générer un ensemble de structures d'essai, et passer à la minimisation ensuite. Dans un système moléculaire sans contrainte et avec un nombre d'atomes $n > 2$, le nombre de degrés de liberté est égal au nombre de coordonnées internes c'est à dire $3n-6$. Lors de la minimisation de l'énergie, l'ensemble des structures d'essai est généré en faisant varier les degrés de liberté les plus flexibles à savoir les angles dièdres [36]. De façon générale, pour les liaisons simples, la modification d'un angle dièdre coûte moins cher en Kcal/mol que la déformation d'un angle de valence qui, à son tour, est plus facile que l'élongation d'une liaison. On dit que les angles dièdres sont plus mous que les autres coordonnées internes [44]. Pour pouvoir faire varier tous les angles dièdres d'une molécule, on dresse une grille pour obtenir toutes les possibilités combinatoires. Ainsi, une molécule avec trois angles dièdres va générer 216 conformations si l'incrément d'angle est de 60° c'est à dire 6^3 . Pour une molécule ayant six angles dièdres on atteindra déjà 46656 conformères, tandis qu'avec neuf angles on arrive à plus de 10 millions de conformations possibles [34].

La recherche et la localisation des structures des états d'équilibre et de transition sur l'hypersurface d'énergie potentielle d'un système moléculaire sont nécessaires pour la détermination des propriétés thermodynamiques et cinétiques, de même que pour l'interprétation

MODELISATION MOLECULAIRE

de spectres de vibration et de rotation. Des techniques spéciales d'optimisation de géométrie ont été élaborées pour cela [45].

MODELISATION MOLECULAIRE

Références:

1. C. Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, *Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud*, 1-8, 2003.
2. J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41. 2004
3. H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal. 1996
4. B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy. *J. Chem. Educ.*, 59, 269. 1982
5. E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*, 79, 361, 489, 734. 1926
6. Cours de post-graduation; option; chimie théorique: assuré par Pr. S. Mekelleche. 2000-2001
7. Gautier MOROY, thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, France, 2005
8. Leach, A.R., Empirical force field models: molecular mechanics, in *Molecular modeling: principles and applications*, Longman, A.W., Editor: Harlow, England. 1996
9. Marie LEDECQ, thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, 2004
10. Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques,

MODELISATION MOLECULAIRE

11. Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996

Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.

12. Isabelle SOURY-LAVERGNE NAVIZET, thèse de doctorat, Université Paris 6, France, 2004

13. John S. Lomas, l'actualité chimique- France, Mai 1986

14. J. Allinger, & N.L. Allinger, Tetrahedron, 2, pp.64, 1958

15. Lipkowitz, K.B., "Abuses of molecular mechanics: Pitfalls to Avoid." J Chem Educ, 72(12): pp. 1070-1075, 1995

16. Ilhem Soraya MEHTARI, thèse de magister, Université Abou-Bakr-Blkaid De Tlemcen, Alger, 2003

17. U. Dinur, A. Hagler, Reviews in computational Chemistry, (K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds), VCH, Weinheim., 2 , pp.99, 1991

18. N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S. R. Willson, , G. M. Anstead, J. Como. Chem, 17, pp.747, 1996

19. N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem, 13, pp.1, 1976

20. N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc, 99, 8127, 1977

21. U. Burkert, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.

22. N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J- H. Li, J. Am. Chem. Soc, 111, 8522, 1989

MODELISATION MOLECULAIRE

23. N. L. Allinger, K. Chen, J- H. Lii, J. Comp. Chem, 17, 642, 1996
24. S. J. Weiner, P.A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, J. Am. Chem. Soc, 106, 765, 1984
25. W. L. Jorgensen and J. T. Rives, J. Am. Chem. Soc, 110, 1657, 1988
26. W. F. Van Gustern, M. Karplus, Macromolecules, 1, 128, 1982
27. B. R. Brooks, R. E. bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, J. Comp. Chem, 4, 187, 1983
28. I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H.A. Scheraga, J. Biomol. Struct. Dyn, 7, 421, 1989
29. F. A. Momany, R. Ronte, J. Comp. Chem. 13, 888, 1992
30. J. C. Smith, M. Karplus, J. Am. Chem. Soc, 114, 805, 1992
31. T. Shimanouchi, Pure Appl. Chem, 7, 131, 1963
32. Frankie Tristram, Viviane Durier, Gérard Vergoten, Journal of Molecular Structure., 378, 249-256, 1996
33. J. Bartol, P. Comba, M. Melter, M. Zimmer, Journal of computational Chemistry, 20, 1549-1558. 1999
34. H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.
35. S. Djennane-bousmaha, Thèse de doctorat, USTHB Alger, 1999
36. G. Keserü et I. Kolossvary, Molecular Mechanics and Conformational Analysis in Drug Design, Departement of chemical

MODELISATION MOLECULAIRE

Information Technology, Technical University of Budapest, Blackwell Science Ltd, 1999.

37. C. L. Brooks, III, M. Karplus, Pettitt, B. M. Proteins. Advances in Chemical Physics, Willey: New York, LXXI, 1998.

38. J. Thomas Ngo and M. Karplus, J. Am. Soc, 119, 5657-5667, 1997

39. I. Kolossvary and W. C. Guida, J. Am. Chem. Soc., 118, 5011-5019, 1996

40. H. Senderowitz, F. Guarieri, W. C. Still., J. Am. Chem. Soc., 117, 8211, 1995

41. M. J. Dudeck, H. A. Scheraga, J. Comput.Chem, 11, 121, 1990

42. E. Leontidis, J. J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter, Adv. Plym. Sci, 116, 283, 1994

43. C. W. Von Der Lieth, T. Kozar, W. E. Hull, Theochem. J. Mol. Struct, 395, 225, 1997

44. John S. Lomas, l'actualité chimique- France, Mai 1986

45. « Modélisation moléculaire » Cours du professeur G. Vergoten à l'Université des Sciences et Technologies de Lille.

Chapitre II :

Le cuivre

LA CUIVRE

Introduction :

Dans les processus biologiques, les réactions conduisent exclusivement à la formation du seul produit nécessaire et ceci avec une grande vitesse et dans des conditions douces de température, de pH, etc. Cette efficacité et cette spécificité sont assurées par l'intervention de catalyseurs biologiques dont on connaît plus ou moins bien le fonctionnement à présent : les enzymes [1].

Les enzymes sont des protéines de taille considérable possédant une activité catalytique hautement spécifique. Elles doivent leurs propriétés à l'existence dans leur structure tridimensionnelle complexe d'une région restreinte appelée site actif. Dans le cas de métalloenzymes, un métal présente le site actif mais son activité catalytique dépend en grande partie de son environnement coordinaux proche [2]. Les interactions entre le récepteur et le ou les métaux sont à la base de toute action catalytique d'une métallo-enzyme.

Le cuivre est un élément très largement utilisé dans les systèmes biologiques, pour exécuter une grande variété de fonctions, allant du transfert d'électrons au transport de l'oxygène. Il existe neuf classes d'enzymes du cuivre [3] : (1) électron-Transfert enzymes (plastocyanin et azurin) ; (2) 'Blue' oxidases (laccase, ascorbate oxidase, et ceruloplasmin) ; (3) 'non-bleu' oxidases (galactose oxidase et amine oxidase) ; (4) monooxygénases (tyrosinase et dopamine β -monooxygénase) ; (5) dioxygénases (quercétinase) ; (6) terminal oxidase (cytochrome c-oxidase) ; (7) superoxyde dégradation (Cu,Zn-superoxyde dismutase SOD) ; (8) dioxygène transport (hemocyanin) ; (9) nitrogen cycle enzymes (nitrite reductase et N₂O reductase). Les sites actifs de ces protéines sont pour une grande part, mais pas exclusivement constitués de trois types distincts : type1 et type2 et type3 (figure 1).

LA CUIVRE

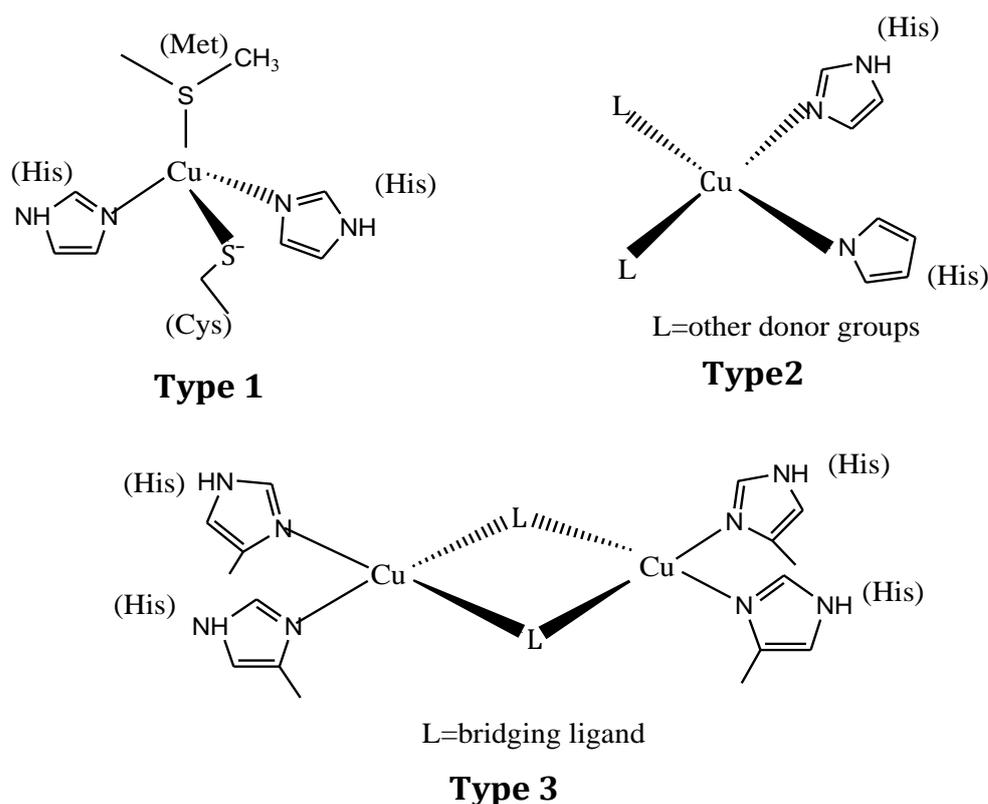


Figure 1 : Mode de coordination dans les trois types de protéines à base de cuivre.

La protéine la plus connue est de type 1, Cu protéine, appelée aussi blue copper proteins en raison de leur couleur bleue intense, elles se manifestent dans les protéines de transfert d'électrons comme l'azurine, la plastocyanine, et la stellacyanine et elles ont fait l'objet de nombreuses études [4-5]. Les protéines de type 2 n'ont pas cette intense couleur bleue sont appelés non blue copper proteins, elles sont généralement présentes en combinaison avec le type 1 ou le type 3, mais interviennent seules dans la galactose oxydase [6].

Dans certaines protéines, on trouve au moins deux centres de cuivre différents comme dans la laccase, qui a un centre de type 2 et un centre de type 3, ou dans l'ascorbate oxydase, où les trois types de centre sont présents [7].

LA CUIVRE

Les protéines à base de cuivre sont largement utilisées dans les plantes, les champignons, les mollusques et les arthropodes. Dans le corps humain, on trouve entre 100 et 150 mg de cuivre. Afin de renouveler ce stock, il faudrait en absorber 2 mg par jour. Par ailleurs, une conséquence d'une surcharge en cuivre est la nécrosé hépatique.

Le cuivre, comme le fer, joue un rôle de catalyseur dans la peroxydation des lipides insaturés des membranes [8-9]. Il est ainsi considéré comme un agent mutagène potentiel. Il existe des maladies génétiques liées au métabolisme du cuivre ; les plus étudiées étant les maladies de Menkes³² et de Wilson³³. La maladie de Wilson résulte de l'accumulation de cuivre au sein de plusieurs organes et tissus. Elle se présente sous différentes variétés cliniques, les plus communes étant des maladies du foie, une anémie et des troubles neuropsychiatriques.

La maladie de Menkes est une maladie neurodégénérative ou du cuivre, ingéré oralement, s'accumule dans l'intestin en raison d'une absorption défectueuse par les autres organes et tissus (sang, foie, cerveau).

I- Le cuivre :

Le cuivre, un élément essentiel présent à l'état de trace dans le corps humain, est un constituant indispensable des chaînes enzymatiques. En effet, il a été rapporté que des rats déficients en cuivre, développent des anémies. De plus, certaines pathologies caractéristiques sont attribuées à cet élément (**Tableau 1**). Ainsi, il a été démontré que la présence anormale de cuivre dans l'eau peut entraîner des altérations du foie pouvant aller jusqu'au développement d'une cirrhose chez les jeunes enfants. Une des fonctions majeures du cuivre dans les complexes biologiques est son implication dans les réactions d'oxydation et de réduction : il réagit

LA CUIVRE

directement avec les formes oxygénées pour produire les radicaux libres. Un autre rôle du cuivre est qu'il fait partie de nombreux métallo-enzymes telles que la superoxide dismutase (SOD). La perturbation de la concentration de cet élément peut donc engendrer de fortes perturbations de la balance oxydante, associées à de nombreuses pathologies [10].

Le cuivre est un métal brillant de couleur brun rougeâtre. Il est malléable, ductile et il constitue un excellent conducteur de chaleur et d'électricité. Dans la nature, on le retrouve sous forme de métal et sous forme de minéraux (sulphides, oxydes, carbonates, etc.). Le cuivre existe sous les quatre degrés d'oxydation suivants : $\text{Cu}^0(3d^{10}4s^1)$, $\text{Cu}^{+1}(3d^{10}s^0)$, $\text{Cu}^{+2}(3d^94s^0)$ et $\text{Cu}^{+3}(3d^84s^0)$, mais la forme Cu^{+2} est la plus fréquente. Le Cu^{+2} peut former des complexes, des précipités ou être adsorbé, et ces différents processus déterminant sa mobilité, sa concentration sous forme dissoute et sa biodisponibilité [11].

Le cuivre est aussi un oligo-élément essentiel impliqué dans la respiration cellulaire, la défense contre les radicaux libres, la synthèse de tissu conjonctif (collagène), le métabolisme du fer ou encore la neurotransmission.

Il forme principalement deux séries de composés : les composés cuivreux (cuivre à l'état d'oxydation I) et les composés cuivriques (cuivre à l'état d'oxydation (+II)). La variété de ces degrés d'oxydation permet de le retrouver dans de nombreux oxydes.

LA CUIVRE

Tableau 1 : Exemples de métaux dans l'environnement et leur toxicité.

Métal	Organes cibles	Risques associés
Cuivre	rein , foie	IRA, cirrhose infantile
Mercure	rein , foie, SN, SC, poumon	IRA, hépatotoxicité
Plomb	rein , sang, SN, poumon	Saturnisme, néphropathie Anémie, encéphalopathie carcinogène
Cadmium	rein , os, foie, poumon	IRA, IRC, Ostéoporose ostéomalacie, carcinogène
Arsenic	rein , SC, poumon, peau, vessie	Maladie cardiovasculaire, diabète carcinogène
Nickel	rein , foie, poumon peau	Anémie, allergie, carcinogène

LA CUIVRE

Uranium	rein , foie, SN, os,	IRA
UN ou UA	poumon	

SN : système nerveux ; SC : système cardiaque ; IRA : Insuffisance rénale aiguë ; IRC : Insuffisance rénale chronique, UN : Uranium ; UA : Uranium appauvri [12].

II-Comportement du cuivre dans l'environnement :

Dans l'eau, le cuivre (de poids moléculaire de 63,546 g/mole) est présent sous forme hydratée (M^{2+}), complexé par des ligands organiques (acides fulviques et humiques) ou inorganiques ou sont adsorbés sur des particules (Figure 2).

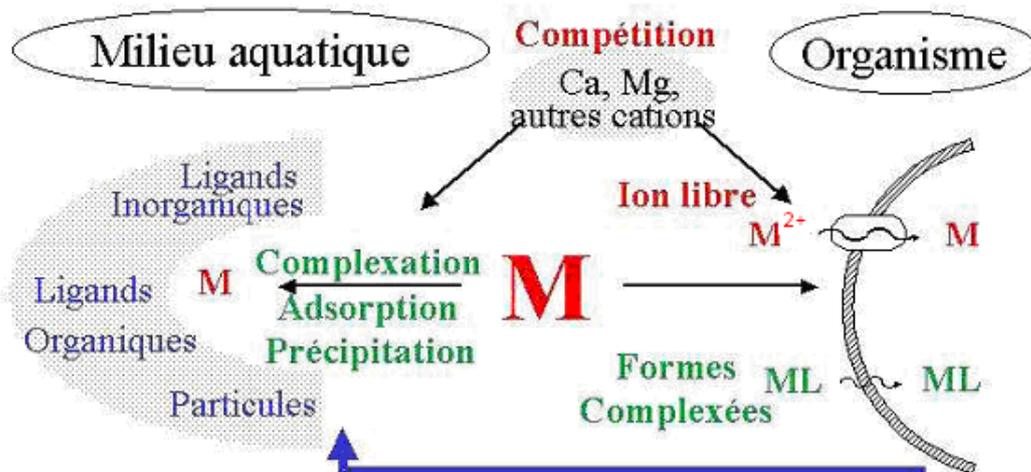


Figure 2: Interactions subies par les métaux au cours de leur transport en milieu aquatique [13].

Les caractéristiques physico-chimiques de l'eau (pH, potentiel redox, lumière, température, dureté, force ionique, teneur en ligands organiques et inorganiques...) agissent sur le degré de dissociation entre les formes complexées et ioniques. La complexation

LA CUIVRE

avec des ligands organiques et minéraux ainsi que la compétition avec d'autres cations divalents (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} ,...) influencent notamment le devenir des métaux (Figure 2). De surcroît, le ruissellement peut également être responsable de la dissolution et de la mise en suspension de cristaux précipités, du transport de la forme dissoute présente dans la lame d'eau, du métal adsorbé sur les particules de sol érodées ainsi que de leur désorption. La majeure partie du cuivre rejeté dans l'eau se retrouve sous forme particulière et tend à se déposer, à précipiter ou à s'adsorber sur la matière organique, les argiles et sur les oxydes et hydroxydes de manganèse et de fer. D'ailleurs, une quantité importante du cuivre présent dans les eaux de surface se retrouve et s'accumule finalement dans les sédiments des rivières, des estuaires et des zones côtières où ces métaux se lient à des ligands inorganiques et organiques, réduisant ainsi leur mobilité et biodisponibilité. Néanmoins, un relargage ultérieurs des métaux reste possible depuis les sédiments contaminés en fonction des conditions physico-chimiques du milieu. Dans les sols, le cuivre s'accumule en surface sous des formes stables par adsorption sur la matière organique et migre peu en profondeur. Leur comportement dans le sol est fortement dépendant du pH, du potentiel redox du sol, de sa capacité d'échange cationique, de la nature, distribution et vitesse de décomposition de la matière organique, de la présence d'oxydes, des proportions en sables, limons et argiles.

III. Toxicité et mode d'action du cuivre :

A faibles concentrations, le cuivre est un élément essentiel pour les algues (Tableau 2) comme constituant et cofacteur de différentes enzymes, il intervient également dans diverses voies métaboliques comme catalyseur [14]. Cependant, à des concentrations plus importantes que celles nécessaires à un développement

LA CUIVRE

optimal, le cuivre inhibe la croissance et plusieurs processus cellulaires incluant la photosynthèse, la respiration, l'activité enzymatique mais également la synthèse de pigments et de protéines [15].

L'élément cuivre est susceptible de se fixer très rapidement sur la surface membranaire des algues (Figure 3), l'introduction dans la cellule étant facilitée par le phénomène de diffusion [16]. Au niveau membranaire, le cuivre peut engendrer des modifications du potentiel de membrane et de la perméabilité de celle-ci [17]. Une fois intégrée dans la cellule, le cuivre peut inhiber les enzymes présentes dans le cytoplasme comme les catalases [18], les estérases [19] et la β -D-galactosidase [20]. Il peut également causer des modifications de pH et perturber le transport des électrons au niveau mitochondrial ainsi que la production d'ATP [21] et affecter les organelles subcellulaires comme les chloroplastes [22].

Éléments	Symbole	Indispensable à faible conc		Toxique à fortes conc	
		Végétaux	Animaux	Végétaux	Animaux
Arsenic	As		-	-	-
Bore	B	-		-	
Cobalt	Co	-	-		-
Chrome	Cr		-	-	-
Cuivre	Cu	-	-	-	-
Etain	Sn		-		-
Fluor	F		-		
Fer	Fe		-		
Iode	I	-	-		
Manganèse	Mn	-	-	-	
Molybdène	Mo	-	-		-
Nickel	Ni	-	-	-	-
Sélénium	Se		-	-	-

LA CUIVRE

Silicium	Si		-	-	-
Zinc	Zn	-	-	-	-
Cadmium	Cd			-	-
Mercure	Hg			-	-
Plomb	Pb			-	-
Thllium	Tl			-	-
Vanadium	V		-	-	-

Tableau 2: Éléments métalliques traces indispensables aux organismes biologiques (animaux et végétaux) et toxicité [23].

IV. Surcharge en cuivre

Le cuivre est un métal doué de puissantes propriétés catalytiques. Il est incorporé à de nombreuses enzymes dont la plus importante, la cytochrome oxydase, active les processus respiratoires des cellules animales et végétales. Il intervient dans la synthèse de la lysyl oxydase (impliquée dans le processus de maturation des réseaux de collagène et d'élastine), dans celle du superoxyde dismutases (SOD), puissant antioxydant qui intervient aussi dans les processus anti-inflammatoires ; la SOD protège les cellules des effets toxiques des radicaux libres et de la peroxydation lipidique [24]. Lors d'une intoxication à dose élevée, le cuivre s'accumule dans le foie et les organes nobles provoquant une hépatite, puis une cirrhose dite "cirrhose pigmentaire du cuivre". Des lésions des reins apparaissent (néphrite), ainsi que de l'ostéomalacie (responsable de fractures spontanées) et des lésions du système nerveux (qui provoquent des tremblements et de l'épilepsie). Une telle situation se rencontre dans la maladie de Wilson, maladie héréditaire rare et récessive, caractérisée par un déficit de la synthèse de la céruloplasmine,

LA CUIVRE

protéine plasmatique porteuse du cuivre. La toxicité aiguë est essentiellement le fait d'une inhalation accidentelle (fièvre des fondeurs) qui se manifeste par de la fièvre, une irritation des voies respiratoires, des maux de tête et des douleurs musculaires. Le cuivre(II) est classé comme un acide intermédiaire (tableau 2), et le traitement de l'intoxication par le cuivre fait appel à divers chélateurs possédant des fonctions amine et/ou thiol comme la D-pénicillamine (figure 4) ou la triéthylènetétramine (TRIEN). La molécule de D-pénicillamine comporte un seul atome de soufre, mais l'azote du groupe amine peut également jouer le rôle de donneur d'électrons pour la complexation des ions cuivre(II). La TRIEN comporte quatre fonctions amine et possède des propriétés assez semblables à celles de l'EDTA, mais elle provoque une déficience en fer qu'il faut compenser.

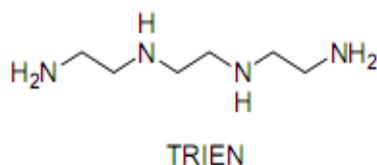


Figure 4 : Formule développée de la TRIEN (N,N'-bis(2-aminoéthyl)-1,2-éthanediamine).

Références :

1. W. P. Jenks, Catalytics in chemistry and enzymology, Mc GrawHill, 1969.
2. J. A. IBERS, R.H. HOLM, (SWashington), 209, 233.1980.
3. W. Kaim, B. Svhwederski, Bioinorganic Chemistry : Inorganic Elements in the Chemistry of Life : An Introduction and Guide, Wiley, Sussex, Chapter 9, 185.1991.

LA CUIVRE

4. R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, Chem. Re, 96, 2239,1996.
5. A. R. Amundsen, J. Whelan, B. Bosnich, J. Am. Chem. Soc., 99, 6730,1977.
6. D. E. Fenton,. Biocoordination Chemistry, Oxyford, Chapter 5, 45,1995.
7. E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, Chem. Rev. 96. 2563,1996.
8. S .j .stohs, D.Bagghi Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free radic . Biol. Med ,18 ,321.1995.
9. I. Bremner Manifestation of copper excess. Am. J. Clin . Nutr. 67, 1069S,1998.
10. Magali, Taulan, thèse de doctorat, Université de Montpellier I, U.F.R.DE Medecine, France, 2004
11. Anne Le Nestour, thèse de doctorat, Université Bordeaux 1, France, 2006.
12. M. Taulan, thèse de doctorat, Université de Montpellier I, U.F.R.DE Medecine, France, 2004.
13. Gilbin, 2002 adapté de Turner et Tessier, 1995.
14. Franklin et al., 2002.
15. Stauber et Florence, 1987 ; Raven et al, 1999 ; Franklin et al., 2000 ; Yruela et al., 2000.
16. Luoma, 1995.
17. Sunda et Huntsman, 1983 ; Cid et al. 1996 ; Franklin et al., 2000-2001.
18. Stauber et Florence, 1987.
19. Arsenault et al., 1993.
20. Peterson et Stauber, 1996 ; Franklin et al., 2000-2001.
21. Cid et al. 1995-1996.
22. Wong et al. (1994).
23. Souce Ademe, 1995 ; Juste et al., 1995.

LA CUIVRE

24. S. J. Lippard, Progress in Inorganic Chemistry, Vol. 38: Bioinorganic Chemistry. John Wiley and Sons, New York, (1990).

Chapitre III :

Ligand et complexe

LIGANDS ET COMPLEXES

INTRODUCTION :

Les hétérocycles azotés constituent une classe importante en chimie de coordination[1]. En particulier, le pyrazole et ses dérivés ont attiré plus d'attention au cours des dernières années du fait de leur capacité de se coordonner facilement aux différents métaux de transition[2-3]. De nos jours, le développement de ce domaine continue par la recherche de nouveaux ligands capables de former des complexes stables notamment avec les métaux de transition et qui peuvent trouver de nombreuses applications telles que dans la catalyse et dans la purification des eaux.

Notre thème est lié aux interactions des molécules organiques avec les métaux de transition.

L'architecture des ligands qui ont été synthétisés est basée sur l'introduction des noyaux hétérocycliques à six ou cinq chaînons caractérisés par la présence des atomes d'azote sp^2 possédant une paire d'électrons localisée leur permettant la coordination avec le métal par effet σ -donneur.

Les atomes d'azote sp^2 hétérocycliques présentent une nature intermédiaire entre le caractère mou des atomes d'azote sp^3 qui complexent les métaux mous tels que les métaux de transition.

Des ligands à six chaînons, tels que la 2-2'-bipyridine, la 1,10-phénanthroline, la 2,2',2''-terpyridine et leurs dérivés ont suscité depuis une cinquantaine d'années un immense intérêt aussi bien en chimie analytique qu'en chimie de synthèse organique [4-5].

LIGANDS ET COMPLEXES

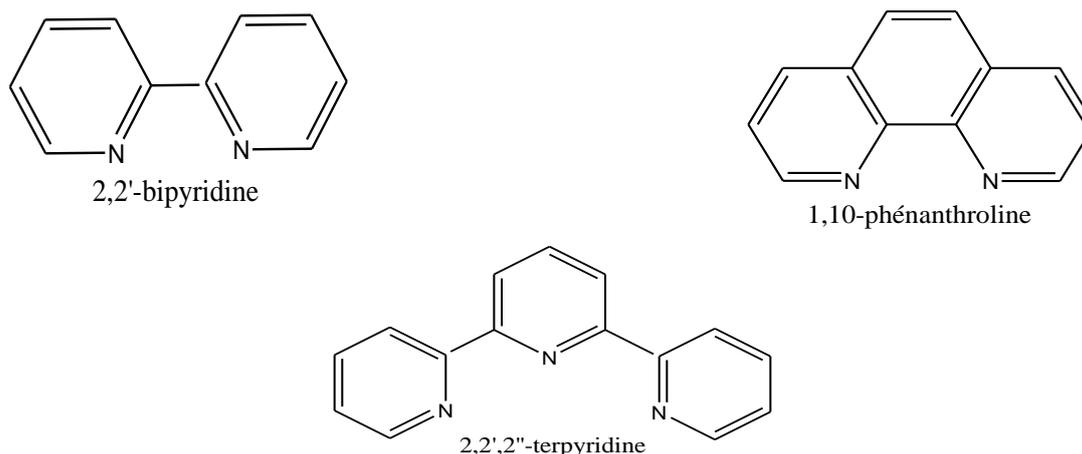


Schéma 1

Parmi les azoles (hétérocycles à cinq chaînons) les plus étudiés, nous citons les pyrazoles. En effet, les noyaux pyrazoliques possèdent un caractère aromatique important qui est susceptible d'avoir des propriétés similaires au noyau pyridinique.

Parmi les ligands polypyrazoliques acycliques, nous étudions le ligand tripode (schéma 2) dans le but de complexer les métaux de transition Cu^{2+} .

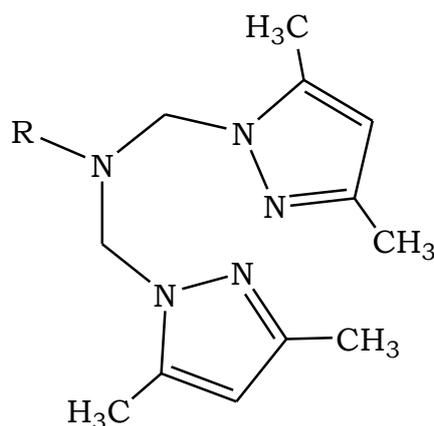


Schéma 2

Vers les années 90, la chimie de coordination des tripodes pyrazolique s'est développée grâce à leur particularité structurale et leur potentiel catalytique mis en évidence [6,7].

De nos jours, la chimie de coordination de ces produits suscite un intérêt sans cesse croissant. Ils sont utilisés pour l'élaboration de

LIGANDS ET COMPLEXES

modèles de métallo-protéines impliquant des complexes de cuivre [8,9].

Ces composés tripodales se caractérisent par la présence de deux atomes d'azote pyrazolique sp^2 et un atome d'azote aminique sp^3 , pouvant contribuer à la complexations d'un métal. En effet, les trois sites de complexations se fait selon un arrangement en tripode.

I. Rappels bibliographiques sur les ligands pyrazoliques:

Les composés tridentés contenant une ou plusieurs unités pyrazoliques jouent un rôle important dans la chimie de coordination des métaux de transition (Cu, Fe, Zn) [10] spécifiques aux système biologique [11].

La chimie de coordination des composés bis(pyrazolyl)pyridines est encore assez inexplorée bien que ces ligands soient des analogues de la 2,2',2''-terpyridine, ligand très bon complexant des métaux de transition. Les bis(pyrazolyl)pyridines existent sous deux formes :

Les bis(pyrazol-1-yl)pyridines 1 et les bis(pyrazol-3-yl)pyridines 2 qui diffèrent par la position et la nature de l'atome du cycle pyrazole reliant les unités pyridine (schéma 3).

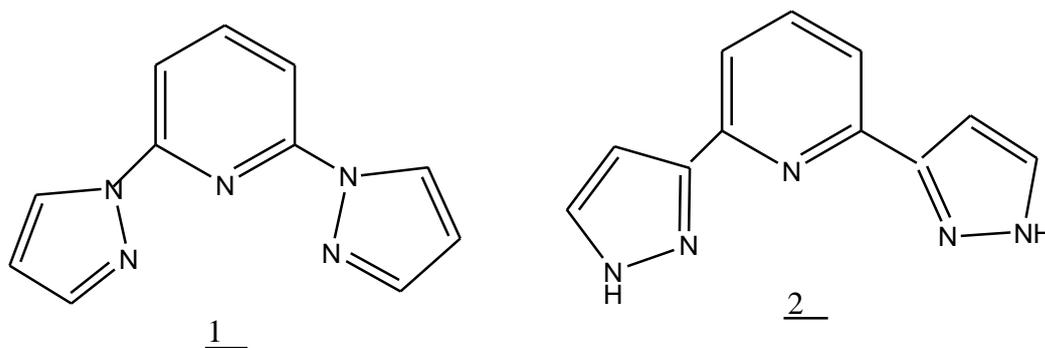


Schéma 3

LIGANDS ET COMPLEXES

Dans la littérature, on trouve pour les composés de type bis(pyrazol-3-yl)pyridine 2 quelques exemples de complexes de fer, $[\text{Fe}(\text{bis}(\text{pyrazol-3-yl})\text{pyridine})_2]\text{X}_2$ ($\text{X}=\text{PF}_6^-, \text{NO}_3^-, \text{I}^-$) [12] qui ont fait l'objet d'une étude particulière mettant en évidence l'influence de la solvatation et de la nature du contre-ion X sur la structure électronique des complexes correspondants.

Jameson et Coll [13] ont synthétisé des composés tridentés et ont obtenu les complexes correspondants. L'étude des complexes de ruthénium tels que $[\text{Ru}(\text{Me}_4 \text{ bis}(\text{pyrazolyl})\text{pyridine})]^{2+}$ et $[\text{Ru}(\text{Ph}_2 \text{ bis}(\text{pyrazolyl})\text{pyridine})(\text{Pme}_2)(\text{Cl}_2)]^{2+}$ a révélé que les propriétés d'oxydoréduction et photochimiques des complexes Ru/bis(pyrazolyl)pyridines [14] étaient comparables à celles des complexes de la 2,2',2''-terpyridine (schéma 4).

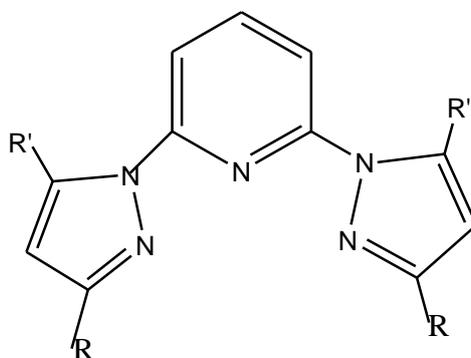


Schéma 4

Sorrell et Coll [15,16], ont rapporté la synthèse des composés tridentés 3 - 4.

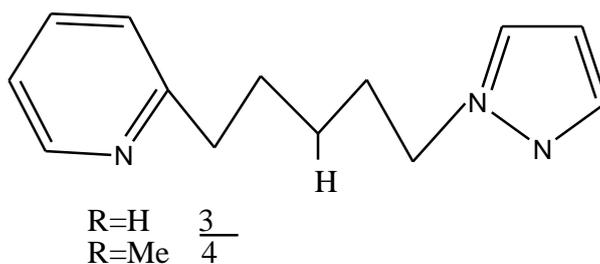


Schéma 5

LIGANDS ET COMPLEXES

Ces composés sont utilisés comme complexants du Cu(II) (schéma 6).

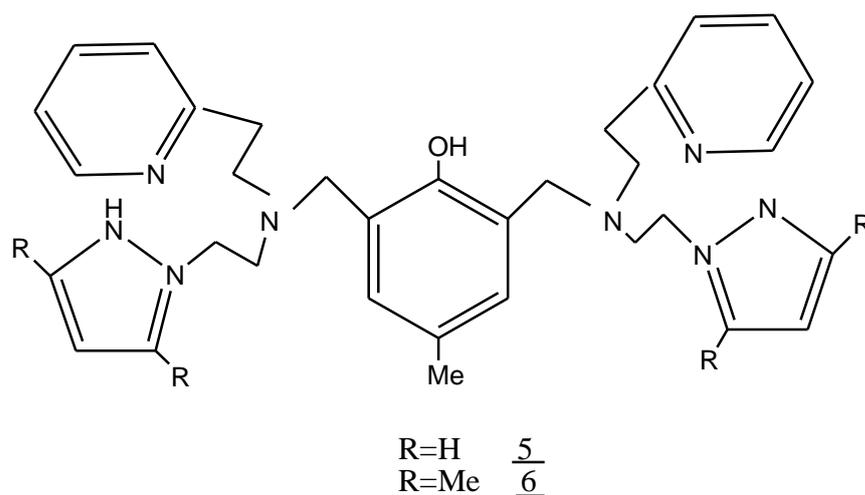
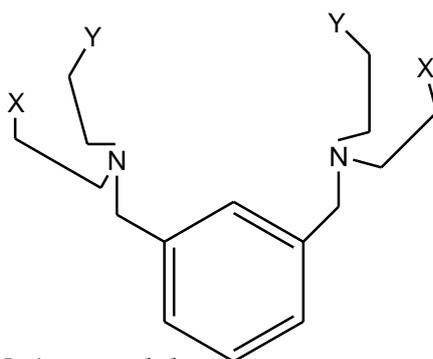


Schéma 6



- 7: X=Y=1-pyrazolyl
8: X=Y=1-(3,5-diméthylpyrazolyl)
9: X=Y=2-pyridyl
10: X=Y=2-(N-méthylimidazolyl)
11: X=2-pyridyl, Y=1-pyrazolyl
12: X=pyridyl, Y=1-(3,5-diméthylpyrazolyl)
13: X=2-pyridyl, Y=2-(N-méthylimidazolyl)

Schéma 7

Ces ligands présentés sont utilisés comme modèles de protéines à base de cuivre pour miner les sites actifs des systèmes biologiques [16-17].

LIGANDS ET COMPLEXES

La chimie de coordination des composés constitués de trois cycles pyrazoliques s'est surtout développée pour les tris(pyrazol-1-yl)méthanés 14 [18,19] et les tris(pyrazol-1-yl)hydroborates 15 [20]. Par ailleurs, le potentiel catalytique du complexe de cuivre [21] pour la cyclopropanation du styrène a stimulé la synthèse de complexes contenant des tris-pyrazoles substitués [22,23] (schéma 8). Les composés de type de tris (pyrazol)hydraborates 15 et 16 sont synthétisés par Kitajimab et Coll [24], sont des structures intégrantes dans les métalloprotéines (hémocyanines) et sont les principaux transporteurs d'oxygène chez la plupart des crustacés et des mollusques [25-26].

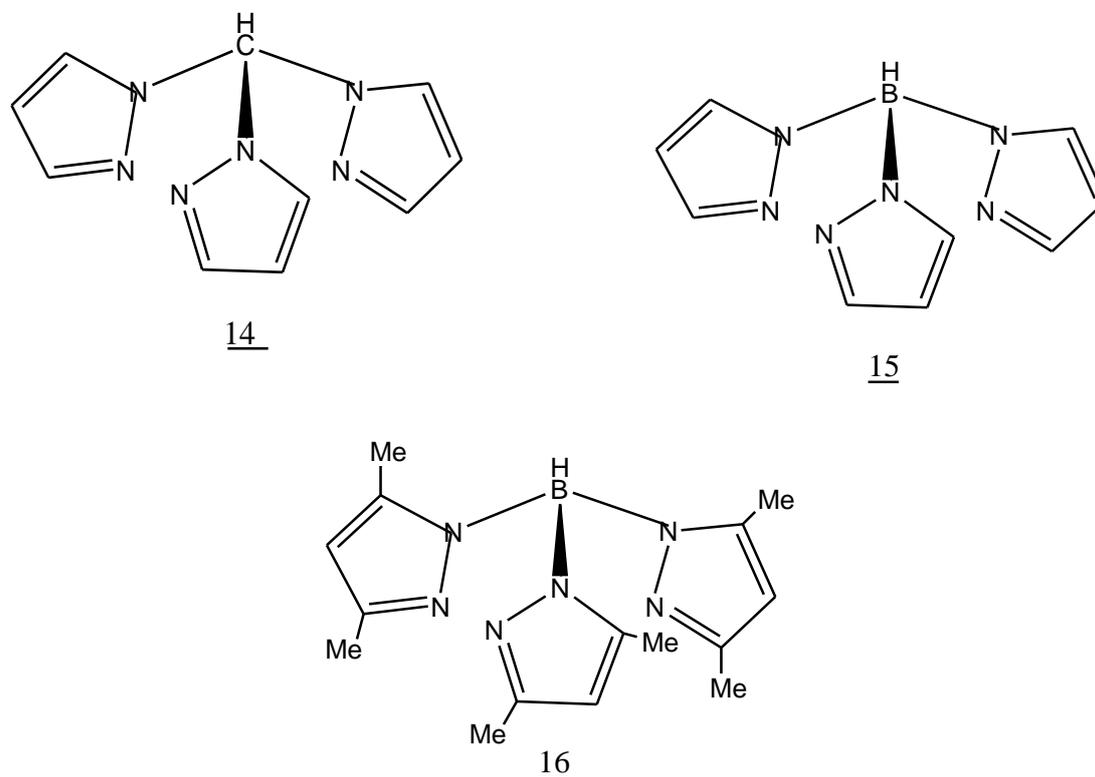


Schéma 8

Driessen et Coll [27,28] ont réalisé une série de tripodes tridentés à base de pyrazole 17. Ils ont étudié leur complexations avec le Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} et le Rh^+ .

LIGANDS ET COMPLEXES

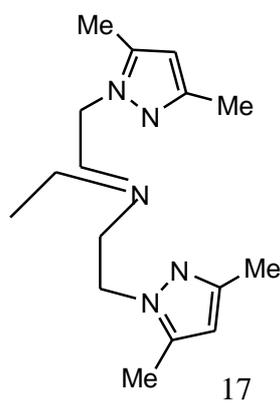


Schéma 9

Esquins et Coll[29] ont préparée deux ligands tripodales 18 et 19 par condensation de deux équivalents du 1-hydroxyméthylpyrazole ou le (1-hydroxyméthyl)-3,5-diméthylpyrazole avec un équivalent d'isopropylamine dans le dichloroéthane à température ambiante. Ils ont utilisé ces ligands comme des complexants de rhodium(I) (schéma 10).

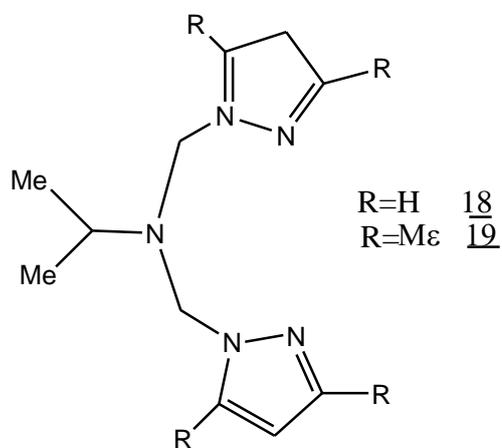


Schéma 10

LIGANDS ET COMPLEXES

Malachowski et Coll [30] ont réalisé la synthèse de deux ligands 20 et 21 par condensation du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec la benzylamine et le α, α' -diamino-m-xylène respectivement (schéma 11). Ils ont étudié leur complexation avec le cuivre afin d'étudier leur propriétés catalytiques dans l'oxydation du catéchol en ortho-quinone.

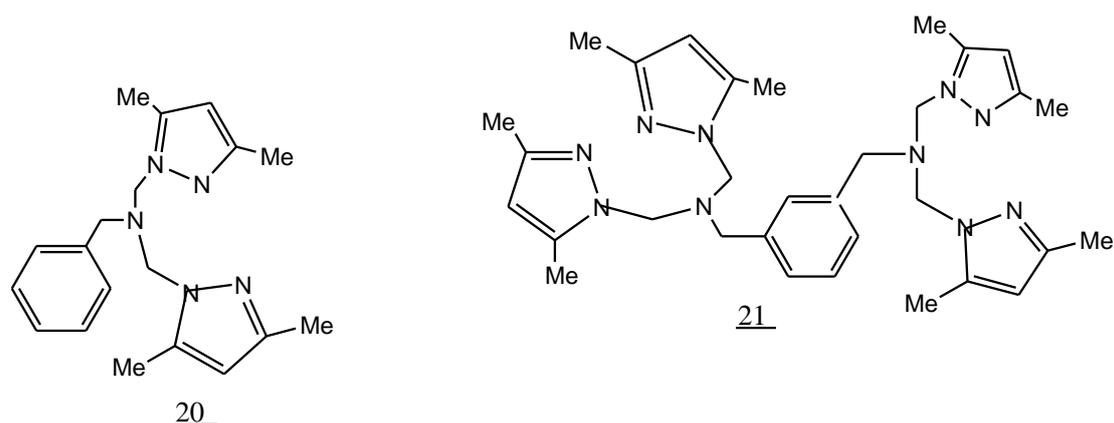


Schéma 11

Driessen [28] a réalisé la synthèse des ligands tridentés bicentriques 22 et 23 par condensation du 1-hydroxyméthylpyrazole ou 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec l'o-phénylènediamine et le 1,2-éthannediamine dans le dichloroéthane à température ambiante (Schéma 12)

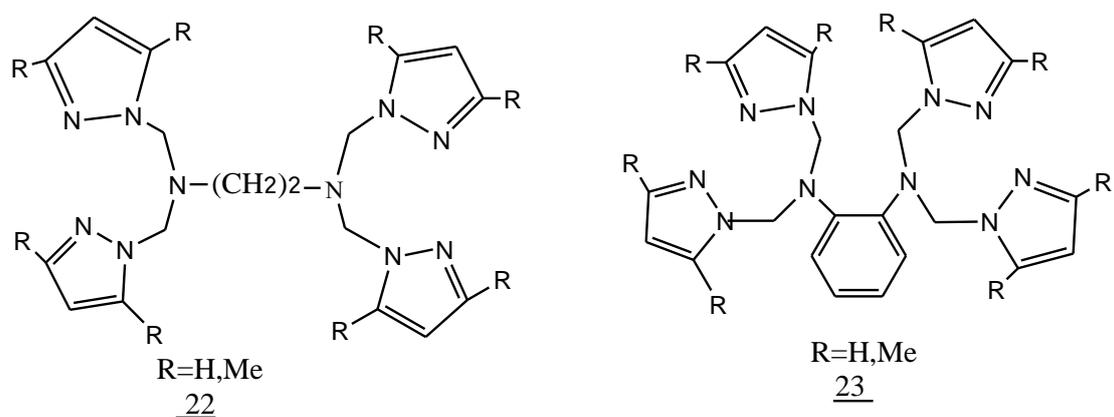


Schéma 12

LIGANDS ET COMPLEXES

Laabidi [31] a réalisé la synthèse d'un ligand tripodale 24. Ce dernier a montré des propriétés complexantes importantes vis-à-vis des métaux alcalins tels que Li^+ , Na^+ et K^+ .

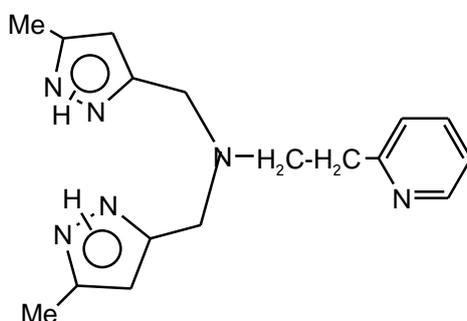


Schéma 13

Najimi [29] a préparé deux structures tripodales polydentées 25 et 26 présentant sur leur bras latéral un noyau pyrrole électropolymérisable.

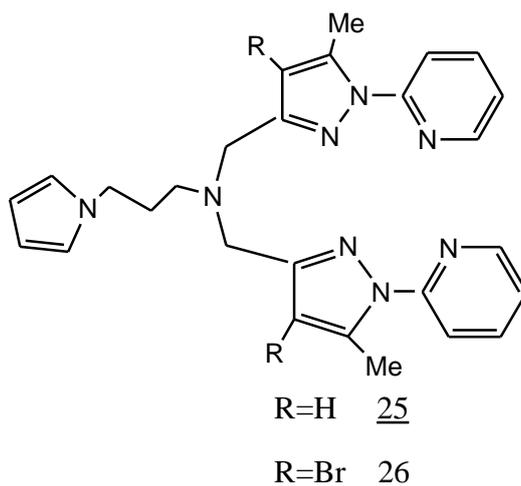


Schéma 14

Touzani et Coll [32] ont réalisé la synthèse d'une nouvelle série des composés tridentés 27-33 en condensant le 1-hydroxyméthyl 3,5-diméthylpyrazole avec des différentes amines primaires (schéma 15).

LIGANDS ET COMPLEXES

- 27: R₁=R₂=R ; R=-C₆H₅
28: R₁=Me, R₂=CO₂Me ; R=-C₆H₅: R₁=R₂=Me
30: R=-CH₂-CH=CH₂
31: R₁=R₂=Me ; R=-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
32: R₁=Me, R₂=CO₂Et ; R=-C₆H₅
33: R₁=Me, R₂=CO₂Me ; R=-CH₂-CH=CH₂

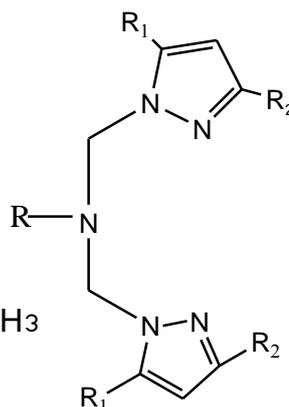


Schéma 15

Ces structures tridentées ont été utilisées pour la préparation de nouveaux complexes métalliques. Elles ont montré également une bonne efficacité inhibitrice de la corrosion du fer dans un milieu HCl (1M) [33] et du cuivre dans un milieu NaCl 3% [34].

Dans notre laboratoire, de nombreux composés tripodales à base de pyrazole ont été synthétisés et leur propriétés complexantes et catalytiques ont été étudiées.

La stratégie de synthèse des structures tridentées envisagées repose essentiellement sur la création des liaisons N-C-N (série I), et des liaisons N-C-N (série II). Dans le diagramme suivant nous indiquons les liaisons qui doivent être créées dans chaque type de structure (schéma 16).

LIGANDS ET COMPLEXES

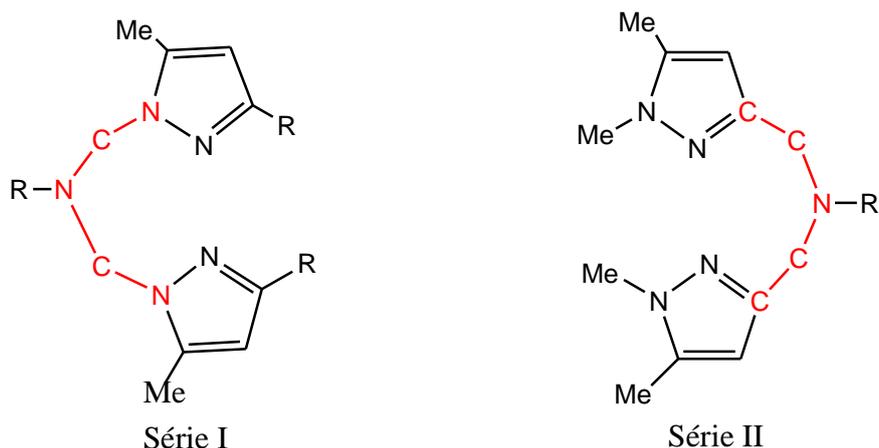


Schéma 16

Les structures que nous allons étudier de la série (I), porte sur leur bras latéral une chaîne aliphatique fonctionnalisée par un groupement hydroxyle (OH).

II. Rappels de base sur les complexes :

II.1-Définition d'un complexe :

Un complexe ou composé de coordination est une structure formée par l'association d'un cation métallique central avec des molécules ou des ions qui l'entourent et qui sont susceptibles de fournir un doublets électronique au cation, ces donneurs sont appelés ligands(appelés aussi coordinats). Les ligands peuvent être des ions constitués d'un seul atome(comme les ions halogénures : Cl^- , Br^- , I^-),des molécules neutres(contenant un ou plusieurs hétéroatomes donneurs) ou des ions moléculaires (organiques :comme l'acétate CH_3COO^- ou minéraux comme le phosphate PO_4^{3-}).

II.2-Géométrie d'un complexe :

La structure d'un complexe dépend de son nombre de coordination(NC) qui est égal au nombre de liaisons σ entre les ligands et l'atome central. Le nombre de coordination est égal au

LIGANDS ET COMPLEXES

nombre de ligands liés à l'ion métallique si les ligands sont monodentés. Ce nombre de ligands est compris entre 2 et 9, mais les complexes comprenant un grand nombre de ligands (supérieur à 6) sont peu courants. Les géométries régulières (la distance cation-ligand est considérée comme identique) dont les plus répandues sont :

- NC=2 : linéaire.
- NC=3 : trigonal plan.
- NC=4 : tétraédrique ou plan carré.
- NC=5 : bipyramidale à base triangulaire ou pyramidale à base carrée.
- NC=6 : octaédrique ou prisme à base carrée.

II.3-Les principaux facteurs qui influent sur la complexation :

a-Nature du ligand :

La nature du ligand joue un rôle primordial dans la formation du complexe et dans sa géométrie. Selon le nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, nous distinguons les ligands monodentés ayant une liaison avec le centre métallique et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique. Les ligands polydentés sont classés en plusieurs catégories : bidentés, tridentés, tétridentés,

Le ligand doit être sélectif à l'espèce (cation) qu'on veut extraire. Le nombre de sites de complexation doit correspondre au mieux au nombre de coordination du cation à complexer.

D'autre part, la dureté ou la mollesse des ligands constitue une propriété assez importante qui doit être prise en considération lors de la formation d'un complexe. Généralement les ligands durs forment des complexes stables avec les cations durs et les ligands mous forment des complexes stables avec les cations mous.

LIGANDS ET COMPLEXES

b-Nature du métal :

Les propriétés des complexes dépendent généralement du métal, de son nombre d'oxydation et de son nombre de coordination avec les ligands. Deux types de cations sont à distinguer dans ce contexte : les cations durs et les cations mous.

Les cations durs sont peu polarisables. C'est l'exemple des métaux alcalins et alcalino-terreux (exemples : Li^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Ti^{4+}).

Alors que les cations mous sont polarisables et en général de configuration électronique nd^{10} . C'est l'exemple des métaux Cd^{2+} et Hg^{2+} .

Les métaux de transition ainsi que les cations avec configuration électronique $nd^{10} (n+1)s^2$ (par exemple : Sn^{2+} , Pb^{2+}) se situent entre "dur" et "mou".

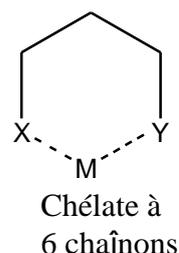
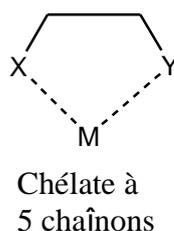
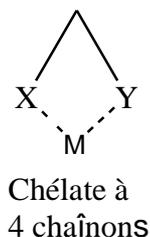
c-Stabilité du complexe :

Un complexe est dit stable si l'équilibre



est déplacé du côté des produits. La constante de stabilité globale K est grande et la variation d'enthalpie libre de la formation du complexe est négative : $\Delta G^\circ < 0$.

La stabilité des complexes est due essentiellement à la nature des chélates formés. Les chélates sont plus stables que les complexes formés avec les ligands monodentés correspondants. Il est connu [20] que les chélates à cinq chaînons sont plus stables que les chélates à six chaînons ainsi que les chélates à quatre chaînons.



X, Y = sites donneurs (N, O, S...)

Schéma 40: Les chélates à 4, 5 et 6 chaînons.

LIGANDS ET COMPLEXES

Référence:

1. S. Radi, Thèse d'état, Université Mohamed 1^{er}, Faculté des sciences, Oujda 1997.
2. S. Trofimenko , Prog. Chem, 34, 115.1986.
3. R. Mukherjee, Coord. Chem. Rev. , 203, 151,2000.
4. E.C. Constable, M. D. Ward,J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1405.1980.
5. N.C. Fletcher, F. R. Keene, J. Chem. Soc., Dalton Tran, 2293,1998.
6. L. H. Garde, Eur. J. Inorg. Chem., 1257,2002.
7. C. Moberg, Ang. Chem. Int. Ed, 37, 5689,1998.

LIGANDS ET COMPLEXES

8. F. Chu, J. Smith, V. M. Lyunch, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.*, 34, 5689.1995.
9. S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2311.2000.
10. H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics*, 8, 846, 1989.
11. H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, , 10, 500.1991.
12. H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 2223.1994.
13. H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. J. Jpn.*, 68, 1247, 1995.
14. H. Nishiyama, T. Shimada, H. Itoh, H. Sugiyama, Y. Motoyama, *Chem. Commun.*, 1997, 1863.
15. D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 798, 1995.
16. D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples. *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 669.1999.
17. D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Trgay, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 686.1999.
18. K. Bernauer, F. Grétilat. *Helv. Chim. Act.*, 72, 477, 1989.
19. Y. Jiang, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 3817, 1998.
20. C. Mazet, L. H. Gade, *Organomet.*, 100, 79, 2001.
21. B. A. Merckies, P. Wijkens, J. Boersma, H. Kooijman, N. Veldman, A. L. Spek, G. Van Koten. *Organomet.*, 13, 3244, 1994.

LIGANDS ET COMPLEXES

22. N. Niklas, O. Walter. R. Alsfasser, Eur. J. Inorg. Chem.1723.2000.
23. N. Niklas, S. Wolf, G. Liehr. C.E. Anson, A. K. Powell. R. Alsfasser. Inorg. Chiim. Acta., 314, 126.2001.
24. K.D. Karlin, R. W. Cruse. A. Farooq. Y. Gultneh, J. C. Hayesand, J. Zudieta, J. Am. Chem. Soc.,109, 2668.1987
25. K. D. Karlin, M. S. Haka, R. W. Cruseet, Y. Gultneh, J. Am. Chem. Soc., 107, 5828.1985.
26. H. Toftlundiks, K. S. Murray. P. R. Zwack, L. F. Taylor, O. P. Anderson. Chem. Commun., 191,1986.
27. T. N. Sorrell, Tetrahedron, 45,3,1989.
28. T.N. Sorrell, M. I. Grrity, D. J. Ellis, Inorg. Chem. Acta.,166.71.1989.
29. O. Najimi, thèse de doctorat d'état, Oujda, 1998.
30. S. A. Leaver, M. Palaniandaver. C. A. Kilner, M. A. Halerow, Acta Cryst. C60, m1m3.2004.
31. S. A. Leaver, C. A. Kilner, M. A. Halcrow, Acta Cryst, C60, m1m3,2004.
32. Y.Nishida, H. Shimo, H. Maehara, S. Kida, J. Chem. Soc ., Dalton Trans., 1985, 1945.
33. V. K. Yachandra, V. J. DeRose, M. J. Latimer, I. Mukerji, K. Sauer, M. P. Klein, Sciences, 260. 675.1993.
34. R. J. Sundberg, B. M. Martin, Chem. Rev., 74, 473,1974.

Chapitre IV :

Résultats et Discussions

RESULTATS ET DISCUSSION

ETUDE THEORIQUE DES COMPLEXES DE DERIVES PYRAZOLIQUES DE CUIVRE (II) PAR MECANIQUE MOLECULAIRE

La première application de la modélisation moléculaire en chimie de coordination a été effectuée il y a une quarantaine d'années [5]. Depuis cette première application la modélisation est devenu un outil important dans cette branche de la chimie [1,2]. Elle nous permet d'avoir deux types de résultats concernant :

- ✓ Les données structurales telles que les coordonnées internes (distances de liaison, angles de valence, angles dièdres), et la géométrie optimisée de la molécule.

- ✓ Les données sur les différents termes d'énergies minimisées, citons :

Energie d'élongation : Ce terme représente la différence d'énergie entre la molécule en vibration avec celle en équilibre.

Energie de déformation : Ce terme représente la différence relative à la déformation angulaire par rapport à un plan d'équilibre.

Energie de torsion : Ce terme représente la différence d'énergie relative à la rotation de la liaison par rapport à un plan d'équilibre.

Energie de Van Der Waals : Ce terme représente la somme des forces attractives et répulsives entre les atomes.

Energie électrostatique : Ce terme est relatif à la charge de la molécule, il augmente avec la polarité des liaisons.

La somme de toutes ces énergies représente l'énergie stérique d'un système. Le calcul de l'énergie stérique par le programme EMO peut s'arrêter dans un minimum local d'énergie. Pour éviter cela et atteindre le minimum absolu probable, il est très important de partir de différentes géométries de départ et ce en modifiant progressivement

RESULTATS ET DISCUSSION

la géométrie du complexe, cette modification porte principalement sur les angles dièdres.

Nous avons effectué également de nombreux calculs pour une série de complexes à l'aide du champ de force EMO avec deux différentes géométries de départ, les valeurs retenues pour cette étude sont les valeurs minimales de toutes ces opérations.

Introduction

La tyrosinase est une métalloenzyme appartenant au groupe des enzymes oxydoréductases. Comme de nombreuses enzymes d'oxydo-réduction, on retrouve dans son site actif l'ion cuivre (schéma 1).

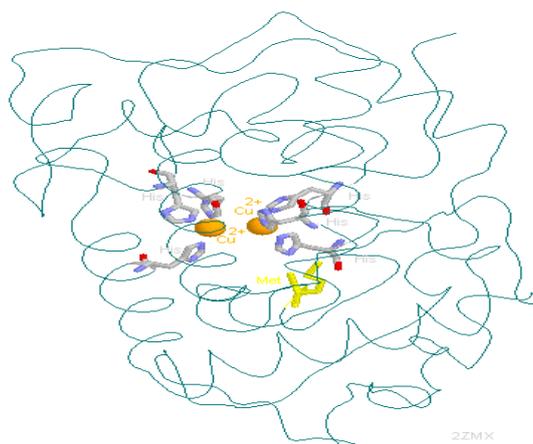


Schéma 1

Les tyrosinases catalysent l'étape initiale de la formation de la mélanine et autres pigments (schéma 2). Ainsi, elles couvrent deux activités [3]:

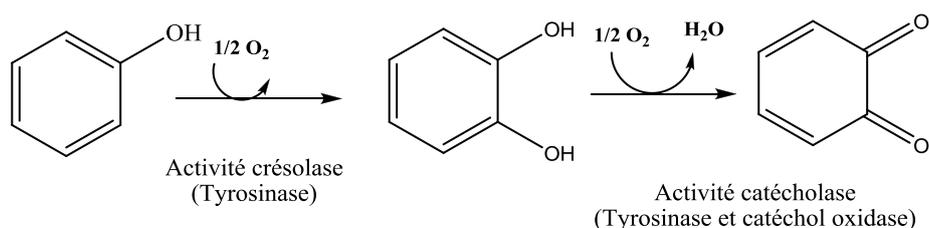


Schéma 2

RESULTATS ET DISCUSSION

- une activité crésolase : elle consiste en une hydroxylation de monophénols en *ortho*-diphénols.
- une activité catécholase qui se traduit par l'oxydation des *ortho* diphénols (catéchols) en *ortho* quinones [3].
- Les quinones qui proviennent de cette oxydation auto-polymérisent pour former des mélanines qui sont des catéchols polyphénoliques. Cette oxydation est responsable de la formation de la mélanine et d'autres produits phénoliques naturels.

Une multitude de composés organiques a été utilisée pour l'étude de cette réaction d'oxydase.

Des complexes de cuivre II à base de ligands pyrazoliques possédant une chaîne latérale fonctionnalisée (schéma 3) ont été utilisés comme catalyseurs dans la réaction d'oxydation du catéchol en *ortho* quinone dans le but de mimer une des fonctions de la tyrosinase, enzyme responsable de la formation de la mélanine. Cependant tous ces complexes catalysent la réaction d'oxydation du catéchol en *O*-quinone avec des réactivités différentes. L'activité catalytique dépend énormément de la chaîne latérale et de l'anion inorganique.

L'intérêt de tels complexes réside dans leur ressemblance avec les systèmes biologiques capables d'activer la catalyse de nombreuses réactions chimiques.

Nous développerons dans ce travail et sur la base des résultats obtenus expérimentalement, une étude théorique basée sur la mécanique moléculaire moyennant le programme EMO afin d'étudier la stabilité des complexes de cuivre II à base de pyrazole et d'essayer d'expliquer l'influence de la longueur de la chaîne latérale sur leur stabilité.

Les systèmes sélectionnés sont les suivants [4]:

RESULTATS ET DISCUSSION

2-{bis [(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}éthanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mae})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (schéma 3) ;

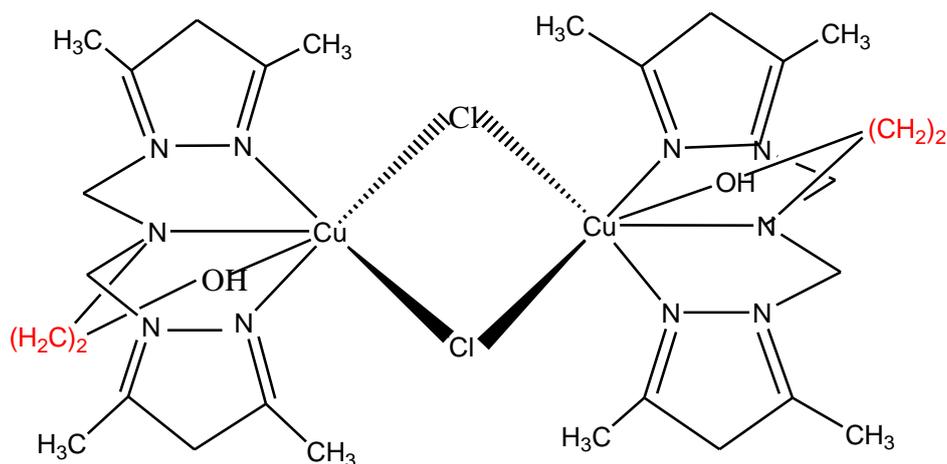


Schéma 3

2-{bis[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}propanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mapr})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (schéma 4)

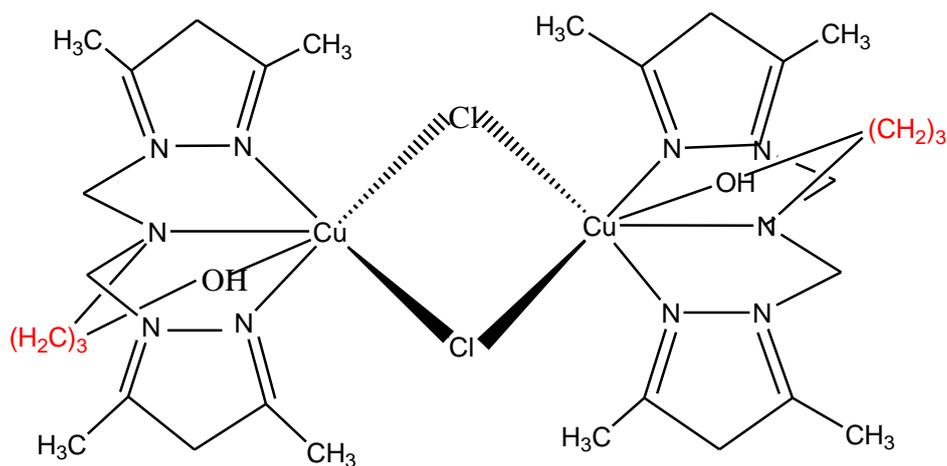


Schéma 4

RESULTATS ET DISCUSSION

2-{bis[(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}butanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1mab})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (schéma 5)

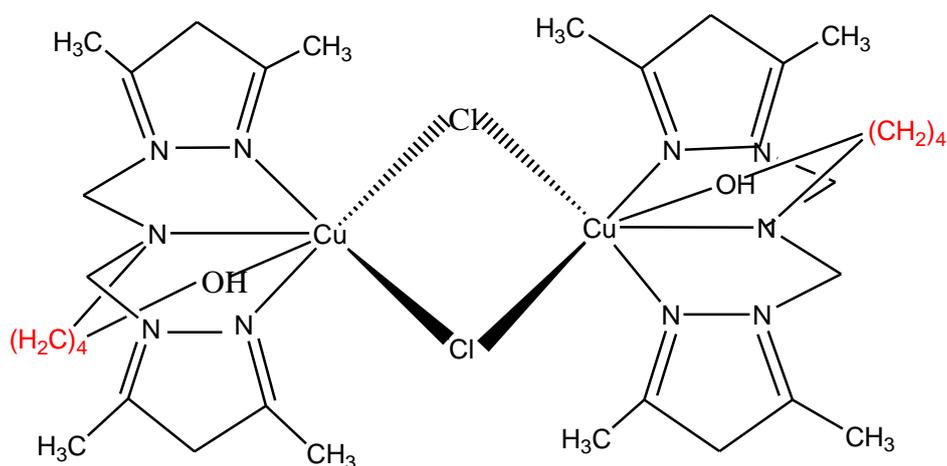


Schéma 5

2-{bis [(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]amino}pentanoldichlorure de cuivre (II) monohydraté : $[\text{Cu}(\text{bp1map})\text{Cl}]_2, 2[\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (schéma 6) ;

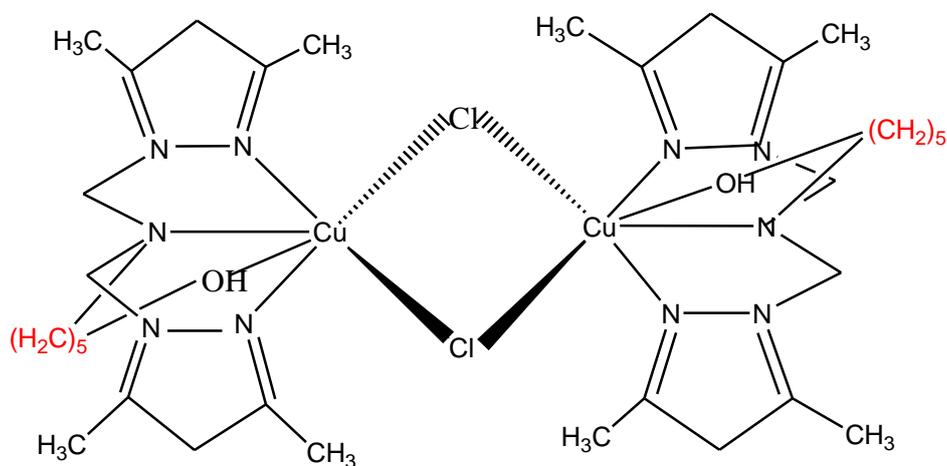


Schéma 6

RESULTATS ET DISCUSSION

[N, N-bis(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-ylméthyl-KN²)-2-hydroxyéthyl-amine-KN] nitratocuire(II)nitrate : [Cu(bp1mae)L₀(NO₃)](NO₃) (schéma 7) ;

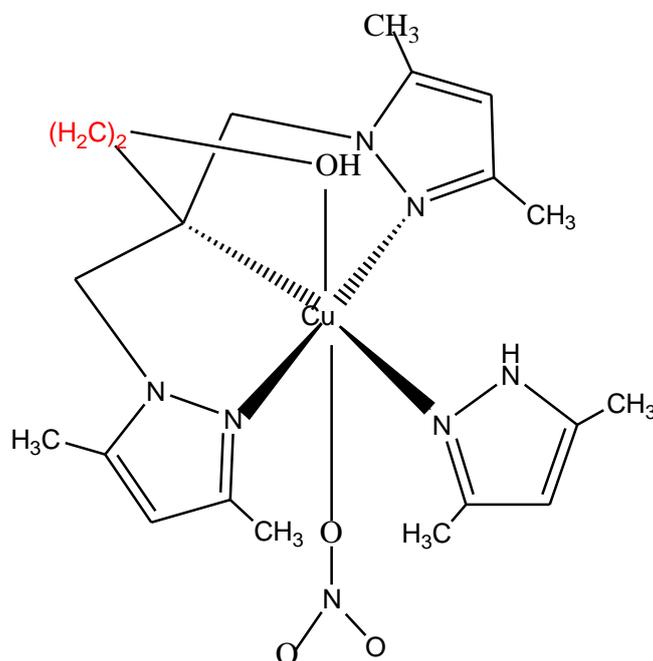


Schéma 7

[N, N-bis(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-ylméthyl-KN²)-2-hydroxypropyl-amine-KN] nitratocuire(II)nitrate : [Cu(bp1mapr)L₀(NO₃)](NO₃) (schéma 8) ;

RESULTATS ET DISCUSSION

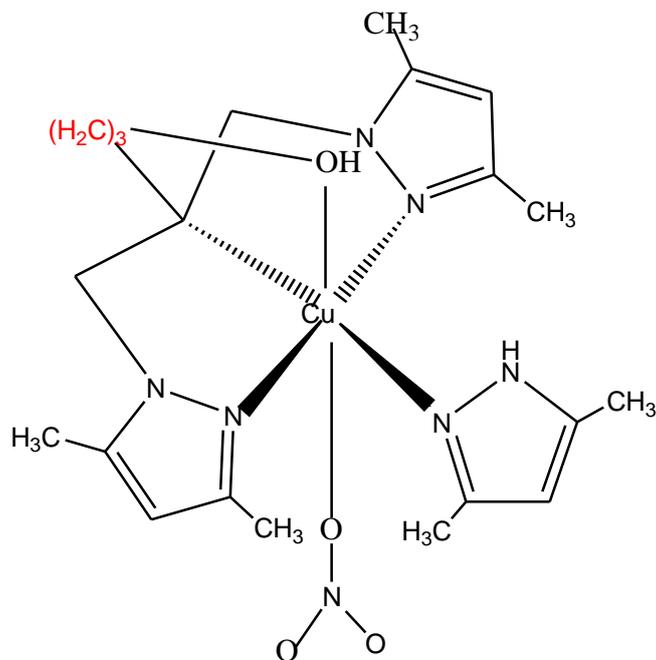


Schéma 8

[N, N-bis(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-ylméthyl-KN²)-2-hydroxybutyl-amine-KN] nitratocuire(II)nitrate : [Cu(bp1mab)L₀(NO₃)](NO₃) (schéma 9) ;

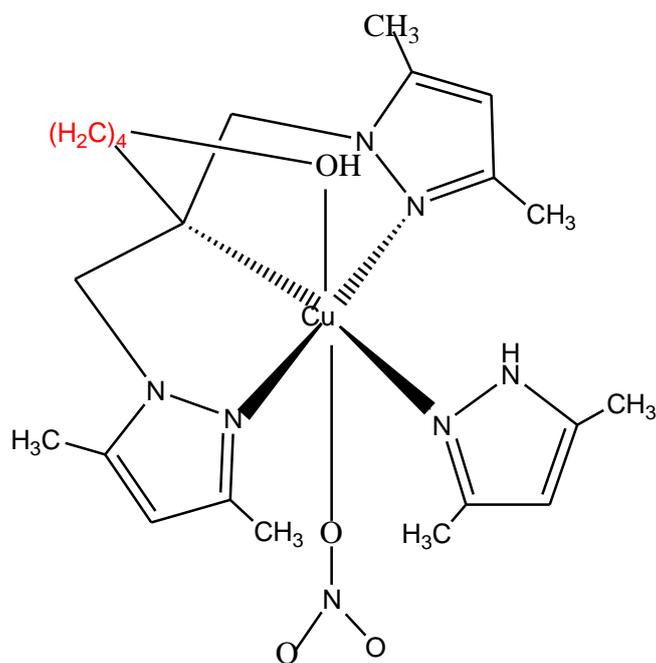


Schéma 9

RESULTATS ET DISCUSSION

[N, N-bis(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-ylméthyl-KN²)-2-hydroxypentyl-amine-KN] nitratocuire(II)nitrate :[Cu(bp1map)L₀(NO₃)](NO₃) (schéma 10) ;

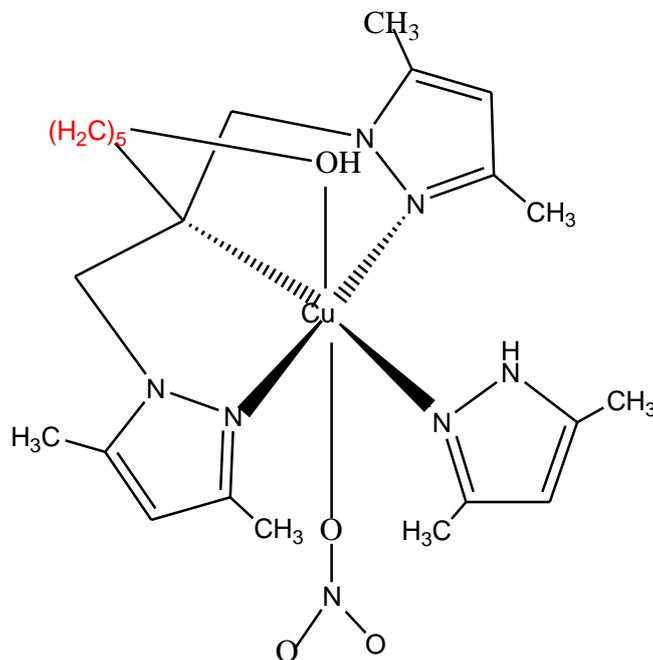


Schéma 10

Ces systèmes ont été étudiés afin d'évaluer l'influence de la longueur de la chaîne latérale portant un groupement hydroxylique, ainsi que la nature du sel de cuivre sur la formation et la structure des complexes cuivriques et par conséquent sur leurs activités catalytiques dans la réaction d'oxydation du catéchol en o-quinone.

II. Résultats et Discussion :

II.1.Optimisation des ligands pyrazoliques par EMO

Les énergies stériques de tous les systèmes rassemblés dans le tableau 1, ont été minimisées par le programme EMO (version 2003). Afin d'éviter les minima locaux correspondants à des conformères instables, nous l'avons exécuté avec l'option « SCAN » qui permet de balayer la surface d'énergie potentielle (PES).

RESULTATS ET DISCUSSION

Cette approche a été décrite précédemment lorsque nous avons abordé la notion d'analyse conformationnelle. Ceci, nous a permis d'éliminer les géométries ayant peu de probabilité d'engendrer un ensemble de conformères probablement stables.

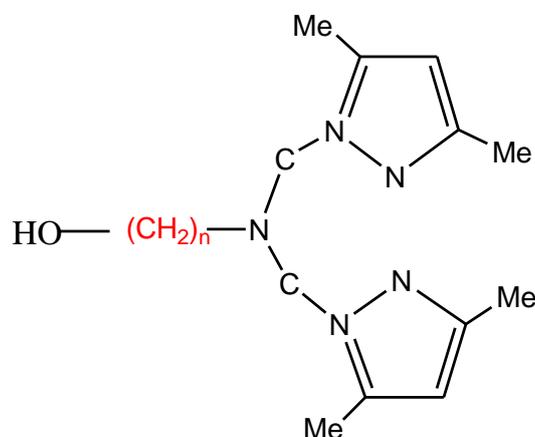


Schéma 11

On fait varier n de 2 à 5 pour le ligand pyrazolique (schéma 1), n étant le nombre de CH₂.

Tableau 1 : Energie optimisée à l'aide du logiciel EMO

Nombre de CH ₂	n=2	n= 3	n=4	n=5
Energie stérique (KJ/mol)	118,48	125,44	140,70	148,52

RESULTATS ET DISCUSSION

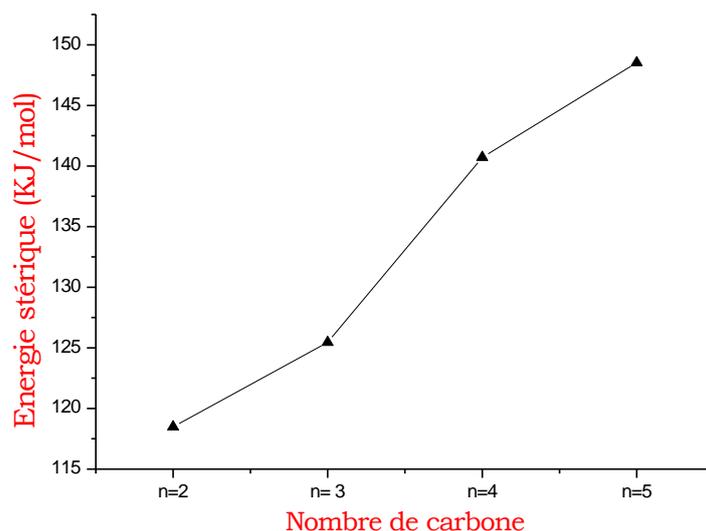


Figure 1 : Energie stérique en fonction du nombre de carbone de la chaîne latérale de ligand pyrazolique.

On remarque que $E_{n=2} < E_{n=3} < E_{n=4} < E_{n=5}$ l'énergie stérique de ces ligands augmente avec le nombre de carbone donc leur stabilité diminue.

II.2. L'influence de la chaîne latérale sur la stabilité des complexes:

II.2.1. Complexes de chlorure :

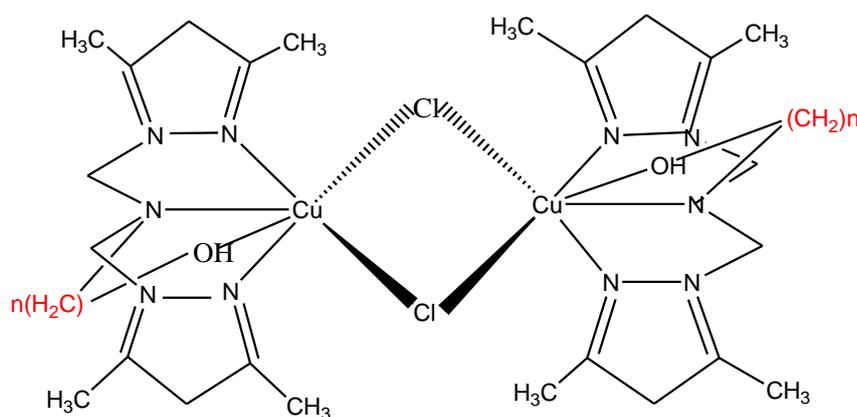


Schéma 12

RESULTATS ET DISCUSSION

II.2.1.1 Description de la structure :

Le premier complexe (schéma 12) [5] est constitué des deux fragments liés par un double pont à base des deux chlores pour former un dimère centrosymétrique dont lequel les ions cuivre sont dans un environnement octaédrique.

Le cuivre est entouré de trois atomes d'azote du ligand (deux azotes sp^2 pyrazoliques et un azote sp^3 aminique) et un atome du chlore (Cl) qui forme la base de l'octaèdre. Les sommets de l'octaèdre sont occupés par l'atome d'oxygène de l'alcool OH du bras latéral et un autre atome de chlore.

Résultats expérimentaux

Ces complexes activent la réaction d'oxydation du catéchol en o-quinone avec des réactivités différentes comme le montre les résultats rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Activité catalytique θ (μ mol/mg/min) [4]

Complexes	Nombre de carbone (n)	Activité catalytique (θ)
[Cu(bp1mae)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	2	0,16
[Cu(bp1mab)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	4	1,77
[Cu(bp1map)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	5	2,67

Dans le cas d'anion Cl^- pour lesquels les complexes des ligands ayant une chaîne latérale assez longue (4 ou 5 carbones) ont des énergies les plus faibles par contre pour les chaînes de $n=2$ ou 3 dans ce cas l'ion Cl^- forme des liaisons assez fortes avec le cation et l'oxygène de la chaîne latérale et forme un cycle de chélation à 5 ou 6 atomes stable[6], et trouvent des difficultés pour la coordination du substrat ce qui explique la faible activité catalytique de ce type de complexe.

RESULTATS ET DISCUSSION

Avec une chaîne plus longue à 4 ou 5 carbones, le cycle de chélation à 7 ou 8 atomes est beaucoup moins stable [6] permettra au substrat de se coordonner au métal sans difficulté ce qui conduit à une activité catalytique importante.

Résultats théoriques

Après optimisation moyennant le programme EMO, les valeurs des différentes énergies sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 3: Energies (KJ/mol) obtenues à l'aide du programme EMO.

Energies Complexes	Elong.	Déformation	Torsion	Vdw	Elect	Energie stérique
[Cu(bp1mae)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	158,65	1316,14	61,22	220,48	-16,66	1739,83
[Cu(bp1mapr)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	213,09	1404,13	110,47	317,37	-24,09	2020,97
[Cu(bp1mab)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	296,41	1505,03	155,14	376,85	-29,05	2304,38
[Cu(bp1map)Cl] ₂ ,2[Cl.H ₂ O]	437,59	1621,50	201,82	480,16	-31,41	2709,66

RESULTATS ET DISCUSSION

II.2.2. Le complexe de nitrate:

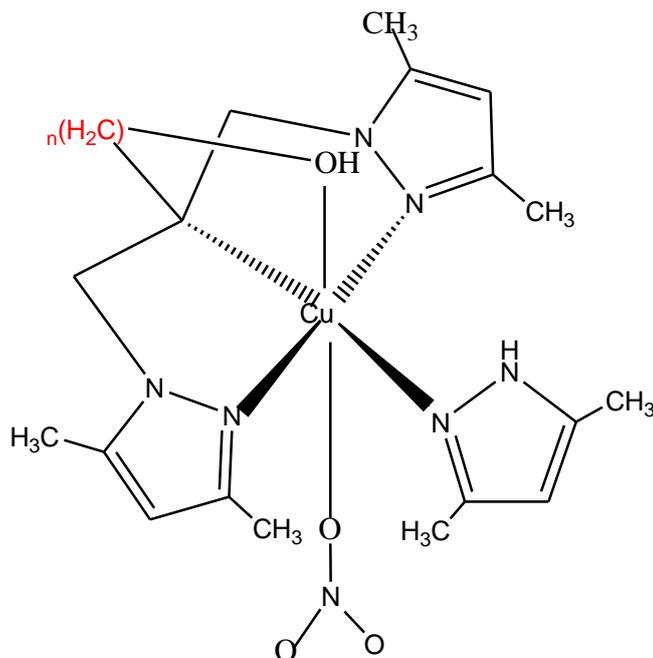


Schéma 13

II.2.2.1. Description de la structure :

Le deuxième complexe (schéma 13) [7], le cuivre se trouve dans un environnement de coordination octaédrique irrégulier, le métal est entouré de deux azotes sp^2 pyrazoliques et un azote sp^3 aminique du ligand pyrazolique tridenté et un atome d'azote sp^2 du 3,5-diméthylpyrazole formant la base de l'octaèdre. Les sommets de cet octaèdre sont occupés par l'atome d'oxygène du groupement hydroxyde OH et un atome d'oxygène du groupement nitrate complétant la sphère de la coordination du cuivre(II).

RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats expérimentaux

Tableau 4 : Activité catalytique θ (μ mol/mg/min) [8]

Complexes	Le nombre de carbone (n)	L'activité catalytique (θ)
[Cu(bp1mae)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)	2	0,01
[Cu(bp1mab)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)	4	0,08
[Cu(bp1map)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)	5	0,03

On constate que la meilleure valeur est obtenue dans le cas du complexe 5, avec la chaîne latérale la plus longue.

Résultats théoriques

Après optimisation moyennant le programme EMO, les valeurs des différentes énergies sont rassemblées dans le tableau suivant

Tableau 5: Energie (KJ/mol) du complexe 2

Complexes	Energies	Elong.	Déformation	Torsion	Vdw	Elect	Energie stérique
[Cu(bp1mae)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)		25,86	511,89	3,74	110,55	-85,20	566,84
[Cu(bp1mab)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)		30,48	534,54	4,81	117,46	-81,04	606,25
[Cu(bp1mapr)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)		35,92	554,32	7,94	152,53	-74,29	676,42
[Cu(bp1map)L ₀ (NO ₃)](NO ₃)		39,41	651,84	8,84	164,64	-69,04	795,72

A la lumière des résultats pour les deux types des complexes on remarque que l'énergie stérique, l'énergie de Van Der Walls, l'énergie de torsion, l'énergie de déformation ainsi que l'énergie d'élongation

RESULTATS ET DISCUSSION

augmente avec le nombre de carbone de la chaîne latérale. Ceci peut être expliqué par la gêne stérique de cette dernière. Plus le nombre de carbone est grand, plus l'encombrement est important. L'énergie d'élongation peut expliquer par l'élongation des liaisons car par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts alors l'énergie associée à la déformation d'un ressort alors plus le nombre de carbone est grand plus l'énergie de déformation de liaison augmente et aussi l'énergie de déformation des angles de valence plus les angles de valences augmente plus l'énergie augmente, on a des énergies importantes pour la déformation des angles de valences. L'énergie de torsion augmente correspond à la rotation autour d'une liaison simple ; elle augmente avec l'augmentation de nombre de carbone.

On a aussi une augmentation de l'énergie de Van Der Waals constitue d'un terme répulsif représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance et il contient également un terme attractif en représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques, cette énergie augmente aussi avec l'augmentation des nombres de carbones et l'énergie électrostatiques représentant le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes .

D'après la littérature, un cycle de chélation à quatre ou cinq chaînons est plus stable qu'un cycle de chélation à six chaînons lui-même plus stable qu'un cycle chélatant à sept chaînons [6].

RESULTATS ET DISCUSSION

II.3.Comparaison entre les complexes de chlorure et les complexes de nitrate :

Résultats expérimentaux

Tableau 6 : Activité catalytique θ (μ mol/mg/min) [4]

Nombre de carbone (n)	Energie (KJ/mol) du complexes de Chlorure	Energie (KJ/mol) du Complexes de Nitrate
2	0,16	0,01
4	0,77	0,08
5	2,67	0,03

Résultats théoriques

Comparaison entre les complexes 1 et 2 pour étudier l'influence du sel sur la stabilité des complexes.

Tableau 7 : Comparaison entre les deux complexes

Nombre de carbone(n)	2	3	4	5
Energie (KJ /mol) du complexes de Chlorure	1739,83	2020,97	2304,38	2709,66
Energie (KJ /mol)du complexes de Nitrate	566,84	606,25	676,42	795,72

RESULTATS ET DISCUSSION

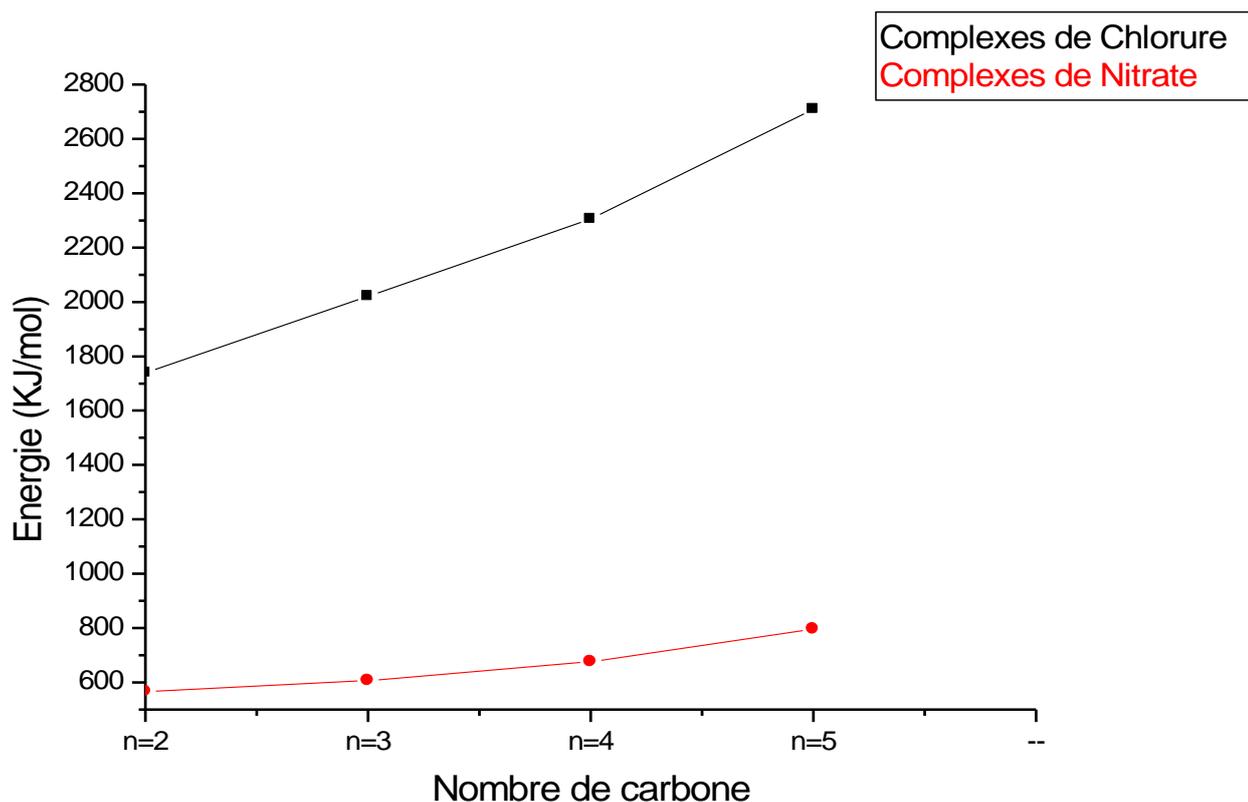


Figure 2 : l'énergie stérique en fonction de nombre de carbone de la chaîne latérale des deux complexes

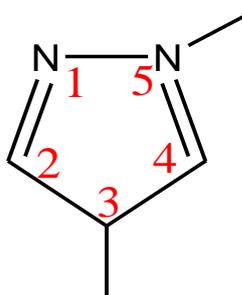
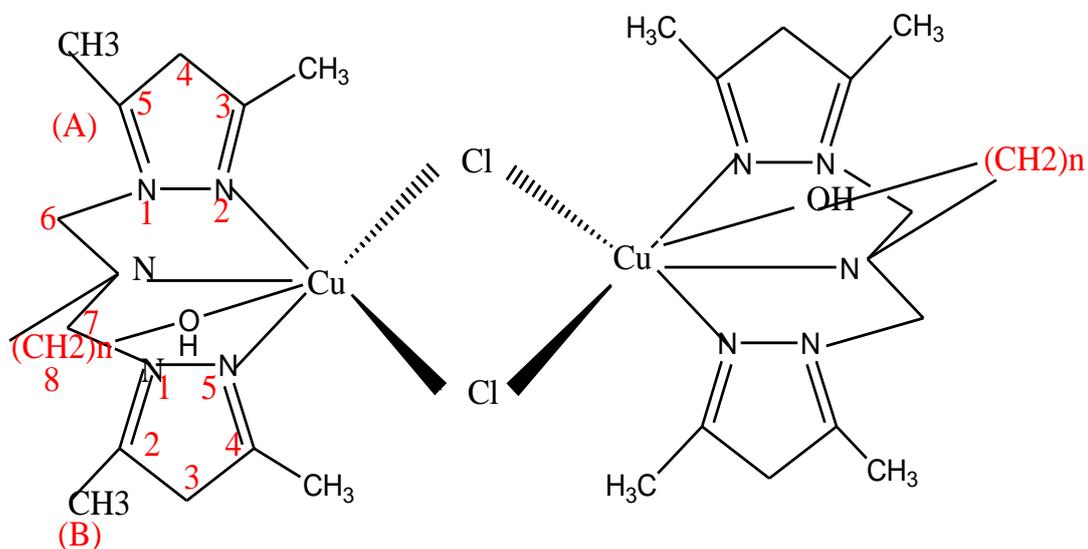
Sur la base des résultats rassemblés dans le tableau 7 et après examen du graphe 2 on remarque que la nature de l'anion joue un rôle très important. En faisant une comparaison des résultats que nous avons obtenus pour nos deux types de complexes et les résultats obtenus par Boyd [7]. On remarque que Les complexes de chlorure sont beaucoup moins stables que les complexes de nitrate, Alors les complexes de chlorure réagissent mieux comme catalyseurs ce qui explique l'activité catalytique de ces complexes.

Ce facteur peut contribuer à l'explication de la dépendance de l'activité catalytique de l'oxydation du catéchol en quinone de la nature de l'anion.

RESULTATS ET DISCUSSION

II.4. Comparaison entre les distances interatomiques du pyrazole de base et les deux pyrazoles des complexes.

Concernant les cycles pyrazoliques, nous fait une comparaison des distances interatomiques du complexe de chlorure avec le pyrazole de la base donnée de L. Nygard et Coll [8]. Sur le schéma 14.



Pyrazole de base

Schéma 14

RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats expérimentaux

Les distances interatomiques du pyrazole de base et des pyrazoles A et B du complexe sont presque identiques, sauf les distances entre les deux azotes N_1-N_2 et N_5-N_4 qui entrent dans la formation du cycle ($N_1C_6N_2N_3CuOC_8$) et ($N_2N_3CuN_5C_8N_1C_6$) sont légèrement augmentés.

Le tableau 8 nous donne les résultats des différentes distances interatomiques du pyrazole simple et des pyrazoles A et B du ligand dans le complexe.

Tableau 8 : Distances interatomiques (Å) du pyrazole de base et des pyrazoles **A** et **B** du ligand dans le complexe de chlorure [4]

Liaison	Pyrazole de base Å	Pyrazole A Å	Pyrazole B Å
N_1-N_2	1,34	1,36	1,37
N_2-C_3	1,31	1,33	1,33
C_3-C_4	1,41	1,39	1,39
C_4-C_5	1,37	1,37	1,36
C_5-N_1	1,35	1,34	1,35

RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats théoriques

Tableau 9 : Distances interatomiques Å du pyrazole de base et des pyrazoles **A** et **B** du ligand dans les complexe de chlorure.

Liaison	Pyrazole de base Å	Pyrazole A Å	Pyrazole B Å
N ₁ -N ₂	1,35	1,38	1,37
N ₂ -C ₃	1,34	1,34	1,34
C ₃ -C ₄	1,39	1,40	1,39
C ₄ -C ₅	1,39	1,39	1,40
C ₅ -N ₁	1,34	1,35	1,33

D'après le tableau 9, on remarque les distances interatomiques du pyrazole de base et des pyrazoles **A** et **B** du complexe sont presque identiques, sauf les distances entre les deux azotes N1-N2 et C5-N4 qui entrent dans la formation du cycle.

III. Conclusion :

L'activité catalytique de nos complexes dépend de plusieurs facteurs :

a- La taille de la chaîne latérale portant le groupement hydroxyle :

les complexes des ligands ayant une chaîne latérale assez longue (4 ou 5 carbones) donnent une activité catalytique plus importante que les complexes des ligands à deux carbones seulement sur la chaîne latérale car les ions NO₃⁻ et Cl⁻ forment des liaisons assez fortes avec le cation et l'oxygène de la chaîne latérale et forme un cycle de chélation à 5 atomes stable [6] permettra au substrat de se coordonner au métal sans difficulté ce qui conduit à une activité catalytique importante.

RESULTATS ET DISCUSSION

b- La nature du contre-ion joue un rôle très important dans l'activité catalytique des complexes, les anions qui se lient fortement avec le cuivre ne peuvent pas être déplacés facilement par le substrat, ce qui diminue l'activité catalytique.

RESULTATS ET DISCUSSION

Références :

1. G. R. Brubaker, D. W. Johnson, coord. Chem. Rev., (1989), 1, 53.
2. S. Ghalem, Thèse de doctorat, Université Denis Diderot-Paris VII- France, (199
3. M.R.Malachowski ,L.J.Tomlinson, M.J.Parker, T.D.Davis, Polyhedron, 1998,17(8)1289.
4. Med.El kodadi, Thèse de doctorat, Université Mohamed Premier-Oujda, (2005).
5. Y. C. M. Pennings, W. L. Driessen, J. Reedijk, Polyhedron, 1988, 7(24),2583-3589 .
6. J. M. Lehen, J. P. Sauvage, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6700.
7. P. D. W. Boyd, A. K. Burrell, C. E. F. Rickard, Acta Cryst., 1997, C53, 1549-1551.
8. L. Nygaard, D. Christen, J. T. Nielsen, E. J. Pedersen, O. Smerleng, E. Vestergaard, G. O. Sorensen, J. Mol. Structure, 1974, 22, 401.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Dans ce mémoire, une étude de la stabilité des complexes de cuivre(II) à base de pyrazole par modélisation moléculaire.

Cette étude comprend quatre chapitres :

1. Dans le premier chapitre nous avons présenté la modélisation moléculaire dont nous avons définie en détails les notions suivantes :la mécanique quantique, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire[1].
2. Dans le deuxième chapitres nous avons donnés une définition sur le cuivre, son comportent dans l'environnement et son toxicité et mode d'action.
3. Dans le troisième chapitre, nous avons donnés des notions sur les ligands pyrazoliques ainsi des rappels de base sur les complexes.
4. Dans le quatrième chapitre est consacré aux résultats obtenus ainsi que la discussion et l'interprétation de ces dernières est basée sur les énergies stériques des différents complexes pour étudier l'influence de la longueur de la chaine latérale portant un groupement hydroxyle , ainsi que la nature du sel de cuivre(II) sur la formation et la structure des complexes cuivriques et par conséquent sur leurs activités catalytiques dans la réaction d'oxydation.

En prespective, d'autres outils de modélisation plus performants seront utilisés Le résultat montre la différence de stabilité de chaque complexe ligand-ion cuivrique car nous visons plus tard d'exploiter ces résultats pour une étude plus élargie sur cet

ion qui rentre dans la composition de les tyrosinases qui catalysent l'étape initiale de la formation de la mélanine et autres pigments. En vue d'étoffer ce travail nous essayerons de mener une étude complémentaire avec des calculs semi-empiriques. Nous signalons que notre travail

CONCLUSION GENERALE

n'a pas été assisté par une étude potentiométrique en raison du temps et car ce modeste travail se considère comme une initiation à la recherche.

Références :

1.D.Duhovny,R. Nussinov,H.J.Wolfson, Efficient unbound docking of molécules,2002

Résumé :

Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie et à la biochimie de s'enrichir d'un outil informatique.

Ce nouvel outil, basé sur les lois de la physique (classique ou quantique), permet d'appréhender l'aspect dynamique du comportement des molécules, et d'expliquer d'un point de vue structural leurs propriétés : c'est la modélisation moléculaire.

Le but de ce travail est d'étudier l'influence de la longueur de la chaîne latérale portant un groupement hydroxyle, ainsi que la nature du sel de cuivre(II) sur la formation et la structure des complexes cuivrique et par conséquent sur leurs activités catalytiques dans la réaction d'oxydation.

Mots Clés : -Modélisation moléculaire.

-Ligands pyrazoliques.

- Activité catalytique

-Complexe de cuivre

Abstract:

The significant development of computer in recent years allowed the chemistry and biochemistry to get rich.

This new tool, based on the physics laws (classical or quantum), can understand the dynamic behavior of molecules, and explain a structural point of view their properties: is the molecular modeling.

The aim of this work is to study the influence the length of the side chain with a hydroxyl group,

and the nature of the copper salt (II) on training and structure of copper complex and consequently on their catalytic activities in the reaction of oxydation.

Keywords: - Molecular modeling.

- Pyrazole ligands.

- catalytic activity.

- Copper complex

ملخص

قد مكن التطور الهائل في تكنولوجيا الحاسب الآلي في السنوات الأخيرة في الكيمياء والكيمياء الحيوية التخصيب بواسطة جهاز كمبيوتر.

هذه الأداة الجديدة، استنادا إلى قوانين الفيزياء (الكلاسيكية أو الكم)، ويسمح لفهم السلوك الديناميكي للجزيئات، وشرح جهة نظر هيكلية خصائصها : النمذجة الجزيئية .

الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير طول سلسلة جنب مجموعة الهيدروكسيل، وطبيعة ملح نحاس (II) بشأن تشكيل وهيكلية مركبات النحاس، وبالتالي لهم حافظ الأنشطة في تفاعل الأكسدة.

الكلمات مفتاح :

- النمذجة الجزيئية

- بروابط Pyrazole

- النشاط الحفزي

- مركبات النحاس