THÈSE

Pour obtenir le grade de Docteur

Délivré par l'**école Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier**

Préparée au sein de l'école doctorale **Sciences chimiques Balard - ed 459**
Et de l'unité de recherche **Institut Charles Gerhardt de Montpellier**

Spécialité: **Chimie théorique**

Présentée par **Aude Giard**

Étude quantique de sites métalliques dans des peptides et protéines modèles

Soutenue le 3 novembre 2014 devant le jury composé de

Mme. Hélène Jamet	MC	Université Joseph Fourier - Grenoble 1	Rapporteur
Mr. Laurent Maron	PR	INSA Toulouse	Rapporteur
Mme. Ilaria Ciofini	DR2	CNRS	Présidente du jury
Mr. Jean-Sébastien Filhol	MC	Université Montpellier II	Examinateur
Mr. Stéphane Redon	CR1	INRIA Grenoble	Examinateur
Mme. Dorothée Berthomieu	DR2	CNRS	Co-directrice de thèse
Mme. Florine Cavelier	DR2	CNRS	+Co-directrice de thèse

Remerciements

Cette thèse, comme beaucoup certainement, fut un travail long et fastidieux et je remercie tout ceux qui m'ont aidée, soutenue, accompagnée ou simplement supportée avec le sourire au cours de ces trois années et que je vais tacher d'énumérer ci-dessous. Je m'excuse par avance pour tous ceux que je ne citerais pas nominativement et qui pourrait s'en offusquer : sachez que si vous vous reconnaissez dans la première phrase, vous avez d'office mes remerciements.

Tout d'abord je remercie mes directrices de thèse, Dorothée Berthomieu et Florine Cavelier pour avoir trouvé un financement et m'avoir permis de faire cette thèse. Je les remercie aussi pour leur aide et leur optimisme tout au long de ma thèse, notamment Dorothée, qui a assuré l'essentiel de l'encadrement et qui as toujours taché avec gentillesse de s'assurer du bon déroulement de ma thése.

Je remercie l'Institut Carnot Chimie Balard et l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier qui ont financé ma thése. Je tiens également à remercier l'école doctorale Sciences Chimiques Balard pour le suivi de ma thèse, notamment sa secrétaire Karine Allenne.

Je remercie également tous les membres du jury de ma soutenance de thèse : - Hélène Jamet et Laurent Maron pour avoir accepté de rapporter ma thèse ; - Ilaria Ciofini qui a assuré la présidence du jury ; - Jean-Sébastien Filhol et Stéphane Redon pour leur présence en tant qu'examinateur ; - Jean-Pierre Flament, invité honorable dans le jury.

Je veux aussi remercier les personnes avec lesquelles j'ai collaboré au cours de cette thèse. Je remercie encore Ilaria Ciofini pour le travail accompli sur le calcul de propriétés RPE. Je remercie Jean-Sébastien Filhol pour son aide précieuse dans le développement d'une méthode de calcul de pK_a. Et enfin je remercie tout particulièrement Jean-Pierre et mon stagiaire Jérémy avec lesquels j'ai travaillé sur le logiciel Vibmol.

Je remercie bien entendu tous les membres permanents et temporaires de l'équipe MACS à la Galéra pour leur accueil chaleureux au cours de ces trois années. Je remercie notamment le directeur de l'ICGM, François Fajula, et les deux directeurs successifs de l'équipe MACS, Francesco Di Renzo et Didier Tichit, pour m'avoir accueilli dans le

laboratoire. Je remercie également Hugo et Dan pour leur présence à mes comités de thèse et leurs conseils. Je remercie aussi tous les gens avec qui j'ai partagé des déjeuners et des goûters agréables dans la cuisine ou sur la terrasse de la Galéra, qui sont trop nombreux pour que je les cites un à un mais qui resteront dans mon coeur. Je remercie notamment tous les étudiants sans qui la vie à la Galéra serait assurément moins drôle. Enfin je tiens à remercier plus particulièrement Thibault et François qui, ayant partagé mon bureau pendant plusieurs années, ont su être patients et amicaux face à mes questions stupides et incessantes, et Eddy qui bien que ne partageant pas mon bureau a subit le même sort avec autant de compassion.

Un grand merci à Christine, Cynthia, David, Isma, Franck et Valérian pour ne pas m'avoir abandonné malgré la distance et l'absence de nouvelles.

Merci également à tout les membre de ma famille pour les discussion toujours épanouissantes que j'ai avec eux. Je remercie en particulier mon père qui m'a toujours incité à faire ce qui je voulais et sans lequel je n'aurai probablement pas choisit la voie de la thèse. Un immense merci aussi à ma mère qui m'as toujours soutenue dans les moments difficiles et qui m'a aidée à finir cette thèse sereinement.

Enfin je remercie mon fiancé Godefroy pour son support sans faille au cours de ces trois années, et je sais bien que cela n'a pas du être facile tous les jours.

Notes de lecture

Ce manuscrit s'organise en cinq chapitres suivis d'une conclusion. Le premier chapitre est une introduction qui présente le contexte et les objectifs de mon travail de thèse puis décrit les méthodes quantiques utilisées. Le deuxième chapitre présente les méthodes de calculs de pK_a, plus particulièrement celles utilisées dans cette thèse et les résultats obtenus dans ce domaine. Dans le troisième chapitre on trouvera la description des méthodes de calcul des constantes de chélations et les résultats obtenus sur les complexes de la nicotianamine. Le quatrième chapitre présente les travaux effectués sur la paramétrisation d'une méthode de calcul de tenseurs RPE et ses applications. Enfin, on trouvera dans le cinquième chapitre la présentation du logiciel graphique Vibmol ainsi que la description du travail de programmation qui a été effectué au cours de cette thèse.

Tout au long du présent manuscrit, les mots apparaissant en **gras** sont ceux que l'on pourra trouver dans le glossaire 6 à la fin du manuscrit. Les mots dans une langue autre que le français apparaissent en *italique*. Dans les équations, les termes apparaissant en gras sont les éléments non scalaires (opérateurs et vecteurs). Enfin les mots apparaissant en `caractères de type machine à écrire` sont ceux qui font référence à des objets du logiciel graphique Vibmol.

La notation $|X\rangle$ symbolisent une fonction d'onde poly-électronique. On distinguera deux produits scalaires différents :

- le produit scalaire canonique qui est le produit d'une fonction d'onde $|X\rangle$ et du conjugué d'une deuxième fonction d'onde $|Y\rangle$:

$$\langle X|Y\rangle_C = X\overline{Y}; \tag{1}$$

  ce produit scalaire est une fonction de la position $\mathbf{r}$ et défini la norme scalaire de la fonction d'onde $|X\rangle$: $|X|_C = \sqrt{\langle X|X\rangle_C}$.
- le produit scalaire quantique qui est l'intégrale sur tout l'espace du produit d'une fonction d'onde $|X\rangle$ et du conjugué d'une deuxième fonction d'onde $|Y\rangle$:

$$\langle X|Y\rangle_Q = \int_{espace} X(\mathbf{r})\overline{Y}(\mathbf{r})\mathbf{dr}; \tag{2}$$

on notera notement $\langle X|\,\mathbf{O}\,|X\rangle$ le produit scalaire quantique du résultat de l'application de l'opérateur $\mathbf{O}$ à la fonction d'onde $|X\rangle$ avec la fonction d'onde $|X\rangle$; ce produit scalaire est une constante sur tout l'espace.

Lorsqu'on présente la géométrie d'une molécule, la distance entre deux atomes A et B est notée $d(AB)$, $\alpha(ABC)$ est l'angle entre les atomes A, B et C de sommet B et l'angle dièdre entre les plans définis par les atomes A, B et C et par les atomes B, C et D est noté $\beta(ABCD)$.

Table des matières

Remerciements **3**

Notes de lecture **5**

Table des matières **10**

1 Introduction **11**

1.1 La nicotianamine 12

1.1.1 Nicotianamine et homéostasie des métaux 12

1.1.2 Propriétés et analyse 13

1.1.3 Les analogues de la nicotianamine 17

1.2 Objectifs de la thèse 19

1.3 Méthodes 20

1.3.1 Les méthodes quantiques 20

1.3.2 Solvant 30

1.3.3 Procédures 34

1.3.4 Résumé de la méthode utilisée 38

2 Calculs de pK_a **41**

2.1 Introduction 42

2.2 Les méthodes de calcul de pK_a 44

2.2.1 Les méthodes usuelles 44

2.2.2 Défi 1 : le zwitterion 47

2.2.3 Défi 2 : le poly-acide 53
2.3 pK_a de la nicotianamine 62
2.3.1 Résultats de la méthode graphique 62
2.3.2 Comparaison des méthodes de traitement du poly-acide 63
2.3.3 Comparaison des fonctionnelles et modèles de solvant 65
2.4 pK_a des complexes 70
2.4.1 Résultats 70
2.4.2 Influence des pK_a sur l'affinité aux métaux 71
2.4.3 Comparaison aux données expérimentales 73
2.5 Conclusion 75
2.5.1 Bilan sur les méthodes utilisées 75
2.5.2 Perspectives d'amélioration des résultats 76

3 Chélation de la nicotianamine 77
3.1 Introduction 78
3.2 Structure des complexes 78
3.2.1 Remarques préliminaires 78
3.2.2 Avec le zinc 80
3.2.3 Avec le cuivre 81
3.2.4 Avec le nickel 83
3.2.5 Avec le fer II 85
3.2.6 Avec le fer III 87
3.2.7 Bilan sur le calcul des structures 89
3.3 Calcul des constantes de chélation 89
3.3.1 Méthodes 91
3.3.2 Résultats 93
3.4 Conclusion 96

4 Calcul de tenseurs RPE 97

4.1 Introduction 98
4.1.1 La RPE 98
4.1.2 Méthode et objectif 101
4.2 Stratégie pour la paramétrisation 102
4.2.1 Choix de la fonctionnelle 102
4.2.2 Choix de la base 104
4.2.3 Jeu de complexes du cuivre utilisés pour la paramétrisation 107
4.3 Paramétrisation du $Z_{eff,Cu}$ 114
4.3.1 Calibration sur les tenseurs calculés par méthode du potentiel effectif 114
4.3.2 Calibrage sur les tenseurs expérimentaux 118
4.3.3 Note sur les limites de la paramétrisation 119
4.4 Applications 120
4.4.1 Les complexes des macrocycles penta-azotés 120
4.4.2 Le complexe de la nicotianamine avec le cuivre 124
4.5 Conclusion et perspectives 125

5 Logiciel Vibmol 127

5.1 Présentation du logiciel Vibmol 128
5.1.1 Normco et la PED 128
5.1.2 Newdist : construction des coordonnées internes de vibration 129
5.1.3 L'interface graphique de Vibmol 129
5.2 Travail de programmation réalisé 131
5.2.1 Présentation du programme initial 131
5.2.2 Affichage des modes de vibration 132
5.2.3 Affichage des coordonnées de symétrie 133
5.2.4 Affichage des informations de la PED 135
5.2.5 Modifications de la zone de dessin de la molécule 135
5.2.6 Traitement des *templates* 137

5.2.7 Gestion des entrées et sorties 138
5.2.8 Corrections diverses 138
5.3 Application aux complexes de la nicotianamine 139
5.4 Conclusions et perspectives 143
5.4.1 État d'avancement du logiciel 143
5.4.2 Performances du programme 144

6 Conclusion générale **145**

Table des figures **152**

Liste des tableaux **156**

Bibliographie **166**

Glossaire **167**

Chapitre 1

Introduction

Sommaire

1.1 La nicotianamine 12

1.1.1 Nicotianamine et homéostasie des métaux 12

1.1.2 Propriétés et analyse 13

1.1.3 Les analogues de la nicotianamine 17

1.2 Objectifs de la thèse 19

1.3 Méthodes 20

1.3.1 Les méthodes quantiques 20

Généralités sur les méthodes quantiques 20

Les méthodes de la fonction d'onde 21

La théorie de la fonctionnelle de la densité 25

Méthodes utilisées 29

1.3.2 Solvant 30

Généralités sur les modèles de solvant implicites 30

Les interactions électrostatiques 31

Les interactions non-électrostatiques 32

Performances et remarques 33

Extension au solvant implicite-explicite 33

1.3.3 Procédures 34

Les bases 34

Optimisation de géométrie 35

Calcul de fréquence 35

Propriétés thermodynamiques 35

1.3.4 Résumé de la méthode utilisée 38

1.1 La nicotianamine

1.1.1 Nicotianamine et homéostasie des métaux

Les métaux de transition sont des éléments essentiels des organismes vivants et sont indispensables au métabolisme aussi bien des plantes que des animaux. Bien qu'en faibles concentrations aux sein des organismes, les métaux sont présents dans près de la moitié des protéines connues [1] (les protéines à base de zinc, par exemple, constituent 5 à 9% du protéome des organismes vivants [2]) et entrent en jeu dans de nombreux mécanismes bio-catalytiques, puisque 40% des réactions connues catalysées par des enzymes impliquent des ions métalliques [3].

Chez les plantes, les métaux sont essentiels dans de nombreux mécanismes, que ce soit la photosynthèse, la croissance de la plante ou encore la reproduction et la sénescence. Cependant, une concentration élevée en ions métalliques peut s'avérer toxique pour la plante. C'est pourquoi il existe des systèmes complexes de régulation des métaux au sein des plantes. L'ensemble de ces mécanismes est appelé **homéostasie** des métaux.

Les métaux présents dans le sol sont absorbés par les plantes au niveau des racines et solubilisés dans le milieu végétal grâce à des ligands organiques (tels que les acides muginéiques dans le cas du fer). Ils sont ensuite transportés vers les feuilles dans la sève du **phloème** et stockés. De là, ils peuvent être transportés vers les zones de croissance dans la sève du **xylème**. Lors de leur transport et stockage, les métaux sont le plus souvent complexés par des ligands organiques car les ions métalliques sont peu solubles dans le milieu végétal.

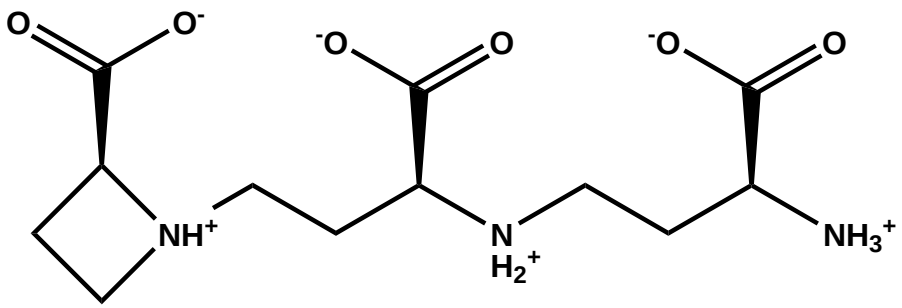


Figure 1.1 – Stéréoiomère naturel (S,S,S) de la nicotianamine

Isolée pour la première fois par Noma *et al.* [4] en 1971 à partir de feuilles de tabac (*Nicotiana tabacum L.*), la nicotianamine (que l'on notera par la suite NA dans les équations) est un ligand organique végétal (Figure 1.1). Elle est présente chez toutes les espèces végétales à une concentration de 20 à 500 nanomoles par gramme de biomasse fraîche et joue un rôle majeur dans l'**homéostasie** des métaux de transition. Son rôle dans l'**homéostasie**

notamment du fer a été mis en évidence grâce aux études sur la tomate mutante *chloronerva* [5–13] qui est l'unique espèce végétale connue ne produisant pas de nicotianamine et présente d'importants défauts de croissance et de photosynthèse.

La nicotianamine joue de nombreux rôles dans l'**homéostasie** des métaux, grâce à sa capacité à complexer les métaux, les rendant ainsi solubles dans les différents milieux végétaux. Elle intervient à la fois dans le transport et le stockage des métaux, et ses rôles varient en fonction du métal ou de l'espèce végétale concernée (Figure 1.2).

La nicotianamine est ainsi impliquée dans la mobilité [11, 14, 15] et le transport des métaux au sein des plantes. Elle permet notamment le transport du cuivre et du zinc au sein du **xylème** [8, 11, 16–18], ainsi que celui du cuivre, zinc, fer et manganèse au sein du **phloème** [12, 17–20]. De plus, elle participe aussi au transport de nombreux métaux (cuivre, zinc, nickel, fer, manganèse) à travers les membranes cellulaires et entre en jeu dans le chargement et déchargement en métaux des sèves du **phloème** et **xylème** [20–24].

Par ailleurs elle est aussi impliquée dans le stockage des métaux au sein des feuilles, que ce soit en "régime normal" dans le cas du nickel et du fer [6,25–28], ou chez les plantes hyper-accumulatrices du zinc, du manganèse ou du cadmium [27,29]. Elle permet d'augmenter la bio-disponibilité de ces métaux et de résister à une carence en métaux dans le milieu. De plus elle permet aux plantes de résister à des excès de métaux dans le sol qui pourraient en son absence s'avérer toxiques [25, 27–31].

Enfin la nicotianamine est un précurseur dans la biosynthèse des **phytosidérophores** de la famille de l'acide muginéique. Ces ligands organiques sont sécrétés par les **plantes graminées**. Ils permettent de solubiliser les métaux présents dans le sol afin de pouvoir les absorber dans les racines.

La nicotianamine présente des intérêts applicatifs dans le domaine de la santé humaine. En effet, en promouvant le stockage des métaux dans les plantes et en accroissant leur bio-disponibilité, elle permet de bio-fortifier les plantes [32] afin de lutter contre des carences alimentaires en métaux. De plus, elle possède des effets bénéfiques contre l'hypertension chez l'animal et l'être humain [33, 34]. Par ailleurs, son rôle dans les processus d'hyper-accumulation du zinc, du manganèse et du cadmium en fait une piste de choix pour des applications de **phytoremédiation**, pour décontaminer des sols pollués aux métaux [31].

1.1.2 Propriétés et analyse

La nicotianamine est un tri-acide aminé. Elle possède donc six fonctions acido-basiques : trois acides carboxyliques et trois amines (Figure 1.3). Sur les six pK_a de la nicotianamine, 4 à 5 ont été mesurés expérimentalement. En 1999, von Wiren *et al.* mesurent par dosage couplé potentiométrique et spectrométrique des pK_a de 10.09, 9.14, 6.92 et 2.86 [17]. Cinq

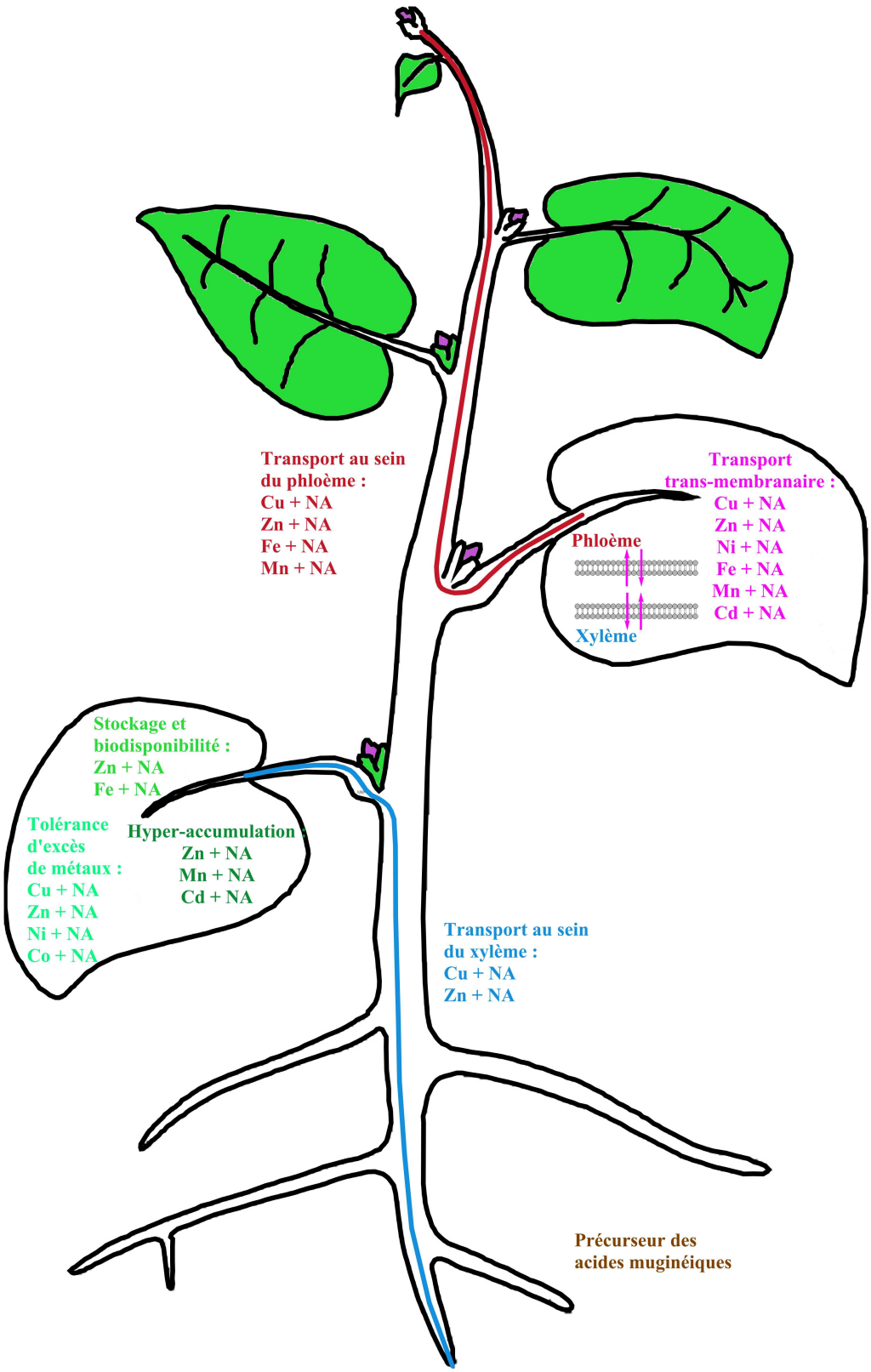


Figure 1.2 – Rôle de la nicotianamine (NA) dans l'**homéostasie** des métaux

ans plus tard, dans une correction de cet article, Hider *et al.* mesurent des pK_a de 10.05, 9.64, 7.73, 3.27 et 2.35 [35]. Dans les deux cas, les pK_a non mesurés correspondent à des pK_a d'acides carboxyliques faibles dont la valeur est sous le seuil de mesure du dosage, soit inférieurs à 2.

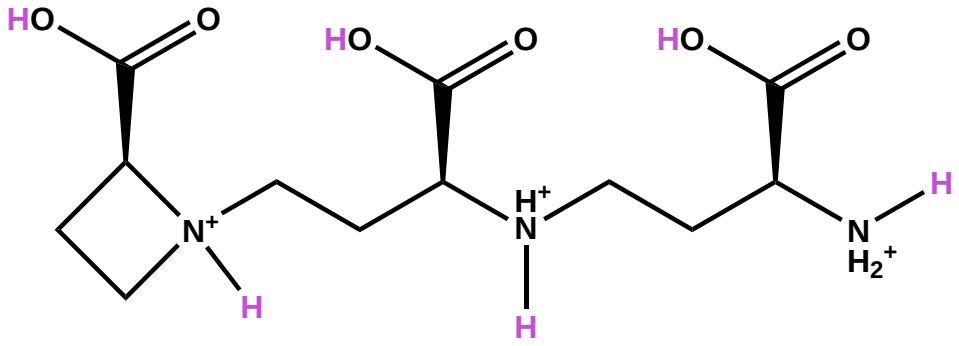


FIGURE 1.3 – Sites acido-basiques de la nicotianamine

La nicotianamine possède par ailleurs d'importantes propriétés de chélation avec les formes cationiques des métaux de transition. En effet, ses trois acides carboxyliques et ses trois amines sont des sites d'affinités avec les métaux. Tout ou partie de ces sites peuvent se lier à un même ion métallique formant une cage autour de celui-ci (tel que montré Figure 1.4).

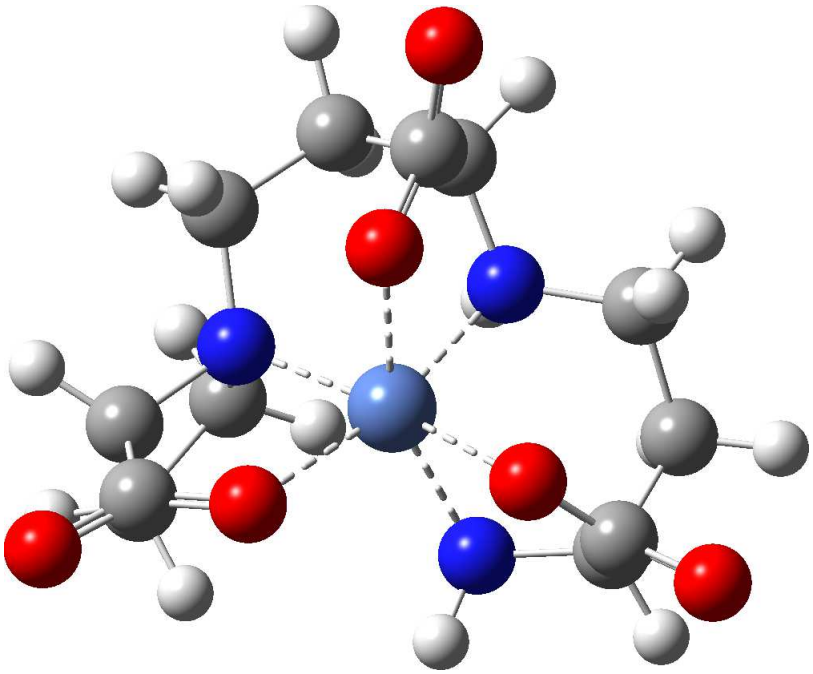


FIGURE 1.4 – Exemple de repliement de la nicotianamine autour d'un ion métallique, ici le fer III

On appelle constante de chélation le logarithme du rapport :

$$K_{NA,M} = \frac{[[MNA]^{n-3}]}{[NA^{3-}][M^n]} \tag{1.1}$$

où n est la charge du métal M considéré, soit 3 pour le fer III et 2 pour le fer II, le zinc II, le nickel II et le cuivre II. C'est donc le logarithme de la constante $K_{NA,M}$ de la réaction de formation du complexe métal-nicotianamine suivante :

$$M^n + NA^{3-} \rightleftarrows [M^n NA]^{(n-3)} \tag{1.2}$$

Les constantes de chélation expérimentales pour différents ions métalliques sont résumées dans le tableau 1.1.

Cation métallique	Fe^{II}	Zn^{II}	Ni^{II}	Cu^{II}	Fe^{III}
Constante de chélation	12.8	15.4	16.1	18.4	20.6
Référence bibliographique	[36]	[36]	[37]	[37]	[17]

Table 1.1 – Constantes d'affinité expérimentales de la nicotianamine avec différents métaux

Les données spectroscopiques expérimentales sur la nicotianamine étant rares, nous avons utilisé des propriétés disponibles pour des molécules analogues qui peuvent être sous certaines réserves étendues au cas de la nicotianamine.

Les données de **spectrométrie Mössbauer** et **de résonance paramagnétique nucléaire** (RPE) sur les complexes du fer II et III avec l'acide muginéique (que l'on notera par la suite MA dans les équations), un **phytosidérophore** dont la structure est proche de celle de la nicotianamine (Figure 1.5) montre que ces deux complexes sont dans un état électronique **haut spin** [38]. Par ailleurs, la structure obtenue par diffraction de rayons X (RX) du complexe acide muginéique-cobalt III, considéré comme analogue du complexe acide muginéique-fer III, présente une coordination **hexadentate** du ligand [39]. Ces propriétés structurales et électroniques de l'acide muginéique sont vraisemblablement transférables aux complexes nicotianamine-fer.

De la même façon, le complexe acide muginéique-cuivre II possède une structure RX **hexadentate** [40]. Les paramètres **RPE** expérimentaux disponibles pour ce complexe et celui de la nicotianamine avec le cuivre II [41] indiquent une symétrie axiale potentiellement **hexadentate** [42]. Cependant, la différence notable entre le tenseur **RPE** du complexe nicotianamine-cuivre par rapport à celui des autres analogues de l'acide muginéique suggère une différence structurale sérieuse entre ces complexes qui peut être soit liée à la présence d'un troisième azote dans la première sphère de coordination du cuivre, soit liée à une perte de l'**hexadenticité** du complexe [40].

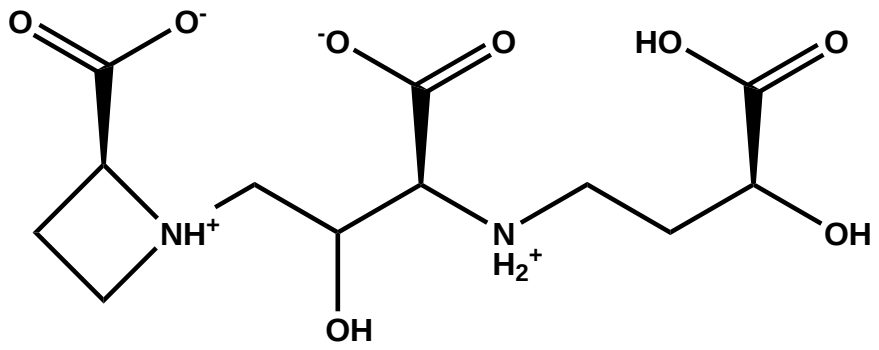


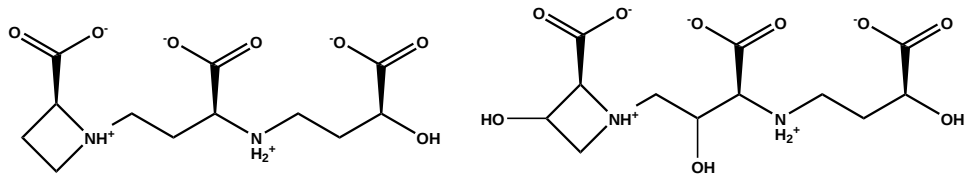
FIGURE 1.5 – Stéréoisomère naturel (S,S,S) de l'acide muginéique

Par ailleurs il existe de nombreuses méthodes expérimentales d'identification de la nicotianamine et des **phytosidérophores**. Elles se classent principalement en deux groupes : les méthodes séparatives et celles utilisant directement la spectrométrie de masse. Les méthodes séparatives incluent la chromatographie liquide après dérivatisation du **phytosidérophore** [43–45], la chromatographie liquide couplée [46–48] et l'électrophorèse capillaire [47,49,50]. Les méthodes par dérivatisation ont des seuils de détection très faibles mais empêchent la chélation. Les méthodes par chromatographie liquide sans dérivatisation sont limitées à l'étude des complexes suffisamment stables pour résister aux conditions d'analyse [51]. Parmi les techniques séparatives, seule l'électrophorèse capillaire permet d'analyser les complexes métaux-ligand les moins stables. D'autre part, les techniques utilisant directement la spectrométrie de masse [52–54] permettent aussi l'identification rapide des **phytosidérophores** et de complexes métalliques peu stables. Plus récemment la spectroscopie **EXAFS** (Extended X-Ray Absorption Fine Structure) a aussi été utilisée pour identifier des complexes de la nicotianamine *in vivo* [29, 42].

1.1.3 Les analogues de la nicotianamine

L'acide muginéique et ses dérivés (Figure 1.6) sont une famille de ligands analogues de la nicotianamine qui possèdent un groupement alcool en remplacement de l'amine primaire terminale de la nicotianamine. La nicotianamine est un précurseur de leur biosynthèse. Takahashi *et al.* [19] ont mis en évidence le rôle biologique singulier de la nicotianamine en introduisant le gène codant pour l'enzyme NAAT (*Nicotianamine aminotransferase*), qui transforme la nicotianamine en acide muginéique et dérivés, dans un plant de tabac. Cela provoque une carence en nicotianamine chez la plante, qui présente alors des anomalies dans le transport des métaux. Cette expérience met en évidence la différence fondamentale dans l'activité biologique de la nicotianamine et des acides muginéiques.

On peut alors s'interroger sur les critères nécessaires pour qu'un analogue de la ni-



(a) Acide désoxymuginéique (b) Acide 3-epi-hydroxymuginéique

Figure 1.6 – Exemples de dérivés de l'acide muginéique

cotianamine présente la même activité biologique. Une étude de la capacité de différents analogues de la nicotianamine à pallier les défauts de croissance de la tomate *chloronerva* a permis d'identifier ces critères clés [55]. Un analogue actif doit posséder comme la nicotianamine six groupements fonctionnels permettant de complexer les métaux. De plus, l'amine primaire finale est biologiquement importante. La présence d'un hétérocycle autour de l'amine tertiaire n'est pas nécessaire, mais elle augmente l'activité et cette amine doit impérativement être tertiaire. Enfin la longueur des chaînes carbonées entre les différents groupements ne doit pas varier. Les possibilités sont résumées par la Figure 1.7. Par ailleurs, Anderegg et Ripperger [36] ont montré que l'activité biologique des analogues de la nicotianamine est corrélée à leurs propriétés de chélation, notamment aux constantes de chélation avec le fer II et le zinc II.

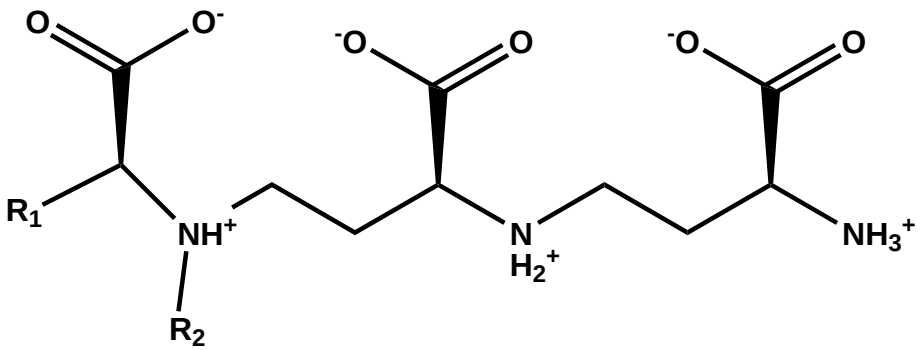


Figure 1.7 – Structure des analogues biologiquement actifs de la nicotianamine. R_1 et R_2 sont des chaînes carbonées qui peuvent se rejoindre pour former un cycle.

En outre, on peut noter que l'énantiomère (R,R,R) de la nicotianamine possède le même effet normalisant sur la tomate *chloronerva* que la nicotianamine naturelle (S,S,S) [5]. Par contre, un diastéréoisomère de l'acide muginéique, observé chez des plants d'orge, a montré une capacité de chélation du fer réduite, liée à la perte de la conformation chaise dans les cycles à six atomes incluant le métal [41]. Ceci tend à prouver que la stéréochimie des **phytosidérophores** est un élément important pour leur activité biologique.

1.2 Objectifs de la thèse

L'étude des analogues de la nicotianamine a pour objectif d'identifier des molécules capables de reproduire globalement le rôle biologique de la nicotianamine tout en ayant un ordre d'affinités métalliques et des constantes de chélation différents de ceux de la nicotianamine. On pourra alors modifier ou améliorer les propriétés des plantes auxquelles on injecte ces analogues. En modifiant ou en induisant des propriétés d'hyper-accumulation chez les plantes on espère pouvoir les utiliser en **phytoremédiation**. Actuellement, pour étudier ces analogues il faut les synthétiser [56] puis analyser leur activité biologique à l'aide des méthodes décrites précédemment (partie 1.1.2), ce qui est opérationnellement coûteux.

L'objectif de cette thèse est de mettre en place des protocoles permettant de prédire les propriétés biologiques des analogues de la nicotianamine avant même leur synthèse, en utilisant des calculs de chimie quantique. Pour mettre au point un tel protocole, nous nous sommes basées sur l'étude de propriétés de la nicotianamine, qui doivent être correctement reproduites par un protocole qui se veut prédictif pour les propriétés des analogues. Nous cherchons donc une méthode permettant de reproduire certaines propriétés expérimentales de la nicotianamine.

L'étape principale de l'étude des propriétés de la nicotianamine est le calcul de ses constantes de chélation avec différents métaux, le cuivre, le fer II et III, le nickel et le zinc, et l'étude des complexes formés (voir chapitre 3). Il est important de remarquer que les sites de la nicotianamine impliqués dans la chélation correspondent à ses sites acido-basiques. Ainsi ses propriétés de chélation dépendront du pH du milieu végétal, et seront donc différentes dans les différents tissus tels que le **phloème**, dont le pH est d'environ 7.5, et le **xylème**, dont le pH est d'environ 5.5. Pour étudier les propriétés de la nicotianamine, il sera donc primordial de considérer leur dépendance au pH. On prend en compte cette dépendance au pH en calculant les pK_a de la nicotianamine et des complexes métal-nicotianamine de façon à connaître leur structure en fonction du pH et déterminer les corrections des constantes de chélation (voir chapitre 2).

Nous nous sommes aussi intéressées au calcul des tenseurs **RPE** de la nicotianamine, plus précisément de son complexe avec le cuivre. Ces données sont facilement comparables avec les valeurs expérimentales et permettent une évaluation rapide de la fiabilité du protocole de calcul des structures des complexes. Le protocole utilisé pour le calcul de ces propriétés a nécessité la paramétrisation d'une méthode rapide de calcul de tenseurs **RPE** (voir chapitre 4).

Enfin nous avons étudié des propriétés spectroscopiques de la nicotianamine, à savoir ses modes de vibration dans l'infrarouge, notamment lointain, qui peuvent être associés aux

liaisons métal-ligand. Cette étude a été effectuée grâce au logiciel *Vibmol* dont l'interface a été améliorée au cours de cette thèse (voir chapitre 5).

1.3 Méthodes

1.3.1 Les méthodes quantiques

Généralités sur les méthodes quantiques

En chimie quantique, l'étude d'un système est fondée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [57] :

$$\mathbf{H}\,|\Psi(\mathbf{r},t)\rangle = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\,|\Psi(\mathbf{r},t)\rangle \tag{1.3}$$

Dans ce travail, comme couramment en chimie quantique, on néglige la composante temporelle et on utilise l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

$$\mathbf{H}\,|\Psi\rangle = E\,|\Psi\rangle \tag{1.4}$$

où $\mathbf{H}$ est l'opérateur Hamiltonien, E l'énergie du système, $\hbar$ la constante de Planck divisée par 2π et $|\Psi(t)\rangle$ ou $|\Psi\rangle$ une fonction complexe décrivant le système, appelée fonction d'onde. Généralement, l'opérateur Hamiltonien s'écrit :

$$\mathbf{H} = -\sum_i \frac{\hbar}{2m_e}\nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar}{2m_k}\nabla_k^2 - \sum_i\sum_k \frac{e^2 Z_k}{4\pi\varepsilon_0 r_{ik}} + \sum_{i<j}\frac{e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} + \sum_{k<l}\frac{e^2 Z_k Z_l}{4\pi\varepsilon_0 r_{kl}} \tag{1.5}$$

où i et j sont les indices des électrons, dont la masse est m_e et la charge e, et k et l ceux des noyaux. Z_k et m_k sont respectivement le numéro atomique et la masse du noyau k. ∇^2 est l'opérateur Laplacien et r_{pq} la distance entre les particules p et q. Enfin ε_0 est la constante diélectrique du vide. On écrit aussi l'équation (1.5) de façon condensée :

$$\mathbf{H} = \mathbf{T}_e + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{NN} \tag{1.6}$$

avec $\mathbf{T}_e$ et $\mathbf{T}_N$ les opérateurs énergie cinétique des électrons et des noyaux, et $\mathbf{V}_{eN}$, $\mathbf{V}_{ee}$ et $\mathbf{V}_{NN}$ les opérateurs d'interaction électrostatique électron-noyau, électron-électron et noyau-noyau.

L'équation de Schrödinger indépendante du temps est une équation aux valeurs propres dont les vecteurs propres sont des fonctions d'onde décrivant les états possibles du système et les valeurs propres sont les énergies de ces états. Du caractère hermitien de l'opérateur Hamiltonien, on peut déduire le principe variationnel qui stipule que si on appelle E_0 la plus petite valeur propre de $\mathbf{H}$, c'est-à-dire l'énergie de l'état fondamental du système, alors

pour toute fonction Φ de l'espace des fonctions d'onde on a :

$$\frac{\langle\Phi|\,\mathbf{H}\,|\Phi\rangle_Q}{\langle\Phi|\Phi\rangle_Q} \geq E_0 \tag{1.7}$$

La recherche de l'état fondamental du système devient donc un problème de minimisation de l'énergie.

En outre, les noyaux étant nettement plus lourds que les électrons, leur mouvement est plus lent. Dans les systèmes chimiques, on peut généralement négliger le mouvement des noyaux par rapport à celui des électrons. Cette approximation est appelée approximation de Born-Oppenheimer. Dans ces conditions, on écrit l'opérateur Hamiltonien comme la somme d'un opérateur électronique et d'un opérateur nucléaire. L'équation de Schrödinger indépendante du temps est alors :

$$(\mathbf{H}_e + V_N)\,|\psi_e\rangle = E_e\,|\psi_e\rangle \tag{1.8}$$

$$\text{avec : } \mathbf{H}_e = \mathbf{T}_e + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{ee} \tag{1.9}$$

où $|\psi_e\rangle$ est une fonction d'onde décrivant uniquement le système électronique d'énergie E_e et V_N une constante par rapport aux coordonnées électroniques. Comme les vecteurs propres sont invariants à l'ajout d'une constante, on peut résoudre :

$$\mathbf{H}_e\,|\psi_e\rangle = E_e\,|\psi_e\rangle \tag{1.10}$$

puis ajouter V_N à E_e pour retrouver l'énergie totale du système. Par la suite, l'Hamiltonien électronique $\mathbf{H}_e$, la fonction d'onde électronique $|\psi_e\rangle$ et l'énergie électronique E_e seront simplement notés $\mathbf{H}$, $|\psi\rangle$ et E.

Enfin, pour résoudre ces équations on se place dans un système d'unités adapté, dit unités atomiques, qui permet de faire disparaître les coefficient $\frac{\hbar}{m_e}$ et e^2 de l'équation de Schrödinger.

De là, il existe deux types de formalisme pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique : d'une part les méthodes utilisant directement la fonction d'onde qui se base sur la méthode Hatree-Fock, d'autre part les méthodes utilisant la densité électronique du système comme variable, appelées méthodes DFT (*Density Fonctional Theory*).

Les méthodes de la fonction d'onde

Lorsqu'on travaille avec un système de plus d'un électron, l'équation de Schrödinger électronique ne connaît pas de solution analytique. On doit donc résoudre numériquement le problème. Souvent, on commence par des approximations un peu grossières avant d'ajouter

des termes correctifs pour améliorer le résultat. C'est le cas de la méthode Hartree-Fock qui est à l'origine des méthodes à fonction d'onde.

Considérons un système de n électrons sans interactions entre eux. Dans ce cas l'opérateur Hamiltonien est séparable et peut s'écrire :

$$\mathbf{H}_{el} = \sum_i \mathbf{h}_i \tag{1.11}$$

avec pour chaque électron d'indice i : $\mathbf{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k \frac{Z_k}{r_{ik}}$ (1.12)

On peut alors résoudre séparément chaque équation aux valeurs propres mono-électronique :

$$\mathbf{h}_i \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \tag{1.13}$$

et reconstruire la fonction d'onde poly-électronique Ψ_{HP} et son énergie E_{HP} :

$$|\Psi_{HP}\rangle = \psi_1 \psi_2 \ldots \psi_n \tag{1.14}$$

$$E_{HP} = \sum_i \varepsilon_i \tag{1.15}$$

Une fonction d'onde de cette forme est appelée produit de Hartree (*Hartree-product* en anglais). Les fonctions d'onde mono-électroniques ψ_i d'énergies ε_i sont appelées orbitales. Cette méthode est fondamentalement fausse, puisqu'elle ne prend pas en compte l'interaction électron-électron. Pour la corriger, on ajoute à chaque $\mathbf{h}_i$ un terme prenant en compte l'interaction avec tous les autres électrons :

$$\mathbf{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i \neq j} \int \frac{\rho_j}{r_{ij}} \mathbf{dr} \tag{1.16}$$

où $\rho_j = |\psi_j|_C^2$ est la densité associée à l'électron j. Ce terme ne peut être directement calculé, puisqu'il nécessite la connaissance préalable de la fonction d'onde mono-électronique ψ_i de chaque électron. Pour résoudre ce problème, Hartree a proposé une méthode itérative appelée *self-consistent field* (SCF) [58–60]. Cette méthode procède comme suit :

1. on définit arbitrairement les fonctions d'onde ψ_i ;
2. on calcule les opérateurs mono-électroniques $\mathbf{h}_i$;
3. on résout les équations mono-électroniques pour obtenir de nouvelles fonctions d'onde ψ_i ;
4. on compare les nouvelles fonctions d'onde aux anciennes ; si elles sont assez proches (selon un critère défini à l'avance), la convergence est atteinte, sinon on retourne à l'étape 2 et on recommence le processus avec les nouvelles fonctions d'onde.

La méthode SCF est résumée à la Figure 1.8. Il convient de noter que dans cette formulation on prend en compte deux fois l'interaction entre les électrons i et j : une fois dans l'opérateur

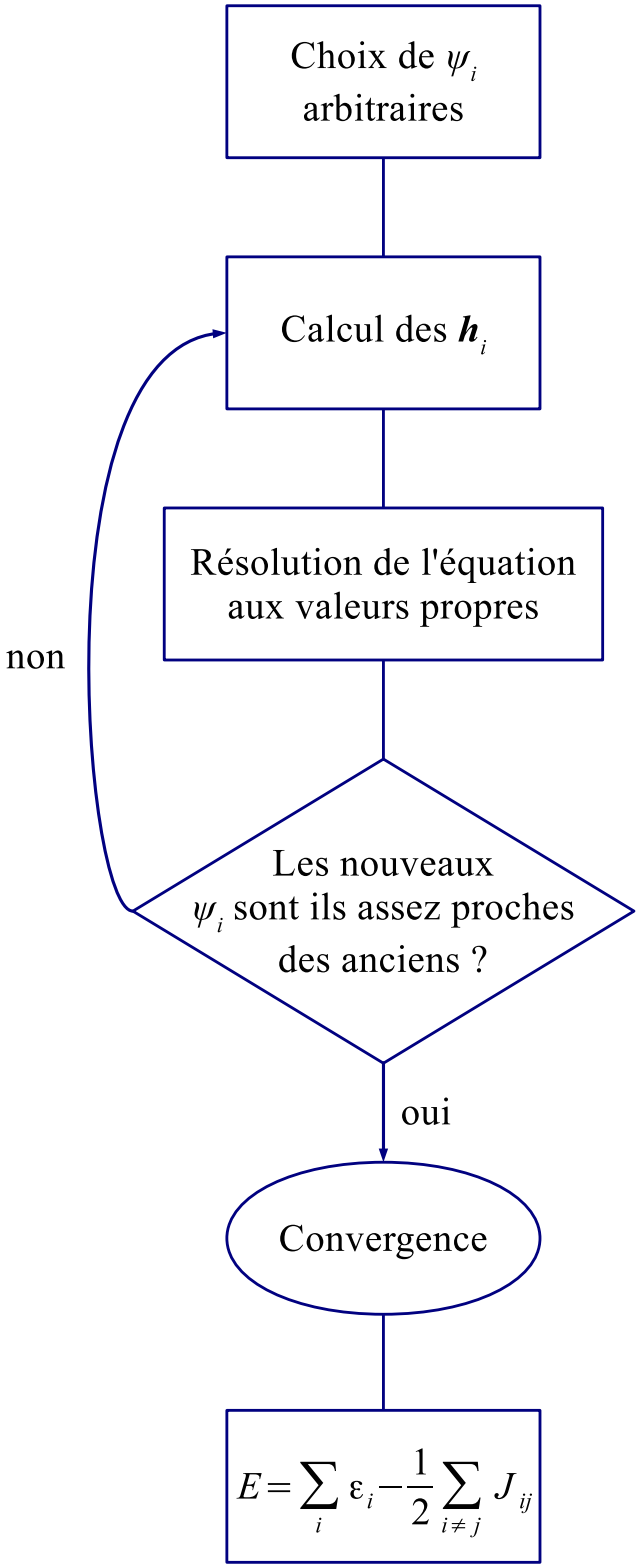


FIGURE 1.8 – La procédure SCF

$\mathbf{h}_i$ et une fois dans l'opérateur $\mathbf{h}_j$. Il faut donc retrancher les termes en excès de l'énergie finale :

$$E_{HP} = \sum_i \varepsilon_i - \frac{1}{2}\sum_{i\neq j} J_{ij} \tag{1.17}$$

$$\text{où } J_{ij} = \int\int \frac{|\psi_i|_C^2 |\psi_j|_C^2}{r_{ij}} \mathbf{dr_i dr_j} \tag{1.18}$$

est appelée intégrale de Coulomb.

Jusqu'à présent on a considéré des fonctions d'onde spatiales sans prendre en compte le spin électronique. Le spin électronique est une fonction de l'électron, vecteur propre de l'opérateur de spin, qui peut prendre les deux valeurs propres $\hbar/2$ et $-\hbar/2$. On note α et β les vecteurs propres orthonormaux de l'opérateur de spin. On notera par la suite :

$$\chi_p(i) = \psi_p(i)\alpha(i) \tag{1.19}$$

la fonction d'onde spin orbite p occupée par l'électron i, donc la partie spatiale est $\psi_p(i)$ et la fonction de spin est $\alpha(i)$.

Considérons à présent un système comportant deux électrons de spin α répartis sur deux orbitales. Le produit de Hartree correspondant à l'état fondamental s'écrit :

$$|\Psi_{HP}(1,2)\rangle = \psi_p(1)\alpha(1)\psi_q(2)\alpha(2) \tag{1.20}$$

Si on échange les électrons 1 et 2, on obtient :

$$|\Psi_{HP}(2,1)\rangle = \psi_p(2)\alpha(2)\psi_q(1)\alpha(1) \neq -\Psi_{HP}(1,2) \tag{1.21}$$

ce qui est une entorse au caractère antisymétrique de la fonction d'onde d'un électron dont dérive le **principe d'exclusion de Pauli**. Il est donc nécessaire de modifier cette fonction d'onde. Pour construire des fonctions d'onde antisymétriques on utilise la notion de déterminant, introduite par Slater en 1930 [61] :

$$\begin{aligned} |\Psi_{SD}(1,2)\rangle &= \tfrac{1}{\sqrt{2}}\begin{vmatrix} \psi_p(1)\alpha(1) & \psi_q(1)\alpha(1) \\ \psi_p(2)\alpha(2) & \psi_q(2)\alpha(2) \end{vmatrix} \\ &= \psi_p(1)\alpha(1)\psi_q(2)\alpha(2) - \psi_p(2)\alpha(2)\psi_q(1)\alpha(1) \end{aligned} \tag{1.22}$$

Cette formulation, appelée déterminant de Slater, est intrinsèquement antisymétrique. En outre, chaque électron apparaît dans chacune des spin-orbitales, ce qui est caractéristique de l'indiscernabilité des électrons. On peut étendre cette formulation au cas d'un système

de n électrons. On notera le déterminant construit à partir des spin-orbitales χ_i :

$$|\Psi_{SD}\rangle = |\chi_1\chi_2\cdots\chi_n\rangle \tag{1.23}$$

Enfin, si on applique l'opérateur d'interaction inter-électronique à cette fonction d'onde, on a :

$$\begin{aligned} \langle\Psi_{SD}|\,\tfrac{1}{r_{12}}\,|\Psi_{SD}\rangle_Q &= \textstyle\int \Psi_{SD}\frac{1}{r_{12}}\Psi_{SD}\mathbf{dr_1dr_2} \\ &= J_{pq} - \textstyle\int \psi_p(1)\psi_q(1)\frac{1}{r_{12}}\psi_p(2)\psi_q(2)\mathbf{dr_1dr_2} \\ &= J_{pq} - K_{pq} \end{aligned} \tag{1.24}$$

On voit donc apparaître le terme K_{pq}, dit terme d'échange, qui corrige le terme coulombien J_{pq} en réduisant la probabilité que deux électrons de même spin soient spatialement proches. Ce terme est spécifique des interactions entre deux électrons de même spin et disparaît si les électrons ont un spin différent. À partir de là, la résolution est semblable à la méthode SCF appliquée au produit de Hartree, en remplaçant l'Hamiltonien mono-électronique $\mathbf{h}_i$ par l'opérateur mono-électronique de Fock :

$$\mathbf{f}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i\neq j} J_{ij} - \sum_{\alpha(i),\beta(j)} K_{ij} \tag{1.25}$$

où la dernière somme ne comporte que les termes pour lesquels i et j ont un spin différent. Le formalisme SCF appliqué avec l'opérateur de Fock est appelé méthode Hartree-Fock (HF) [62].

On remarquera qu'en raison du caractère mono-électronique de l'opérateur de Fock, toute corrélation électronique autre que l'échange entre électrons de même spin (K_{ij}) est ignorée dans ce formalisme. Pour corriger ce défaut, de multiples méthodes, dites post Hartree-Fock, ont été développées. La fonction d'onde sous forme de déterminant issue du calcul Hartree-Fock est utilisée comme point de départ et modifiée de différentes façons :

- en ajoutant des déterminants correspondant à des états excités du système (les méthodes d'interaction de configuration) ;
- en appliquant une approche perturbative à la fonction d'onde obtenue (les méthodes de type Moller-Plesset) ;
- en combinant les deux approches précédentes (les méthodes *coupled-cluster*).

La théorie de la fonctionnelle de la densité

La fonction d'onde est une fonction complexe de $3n$ coordonnées qui, bien que mathématiquement utile, peut ne pas être très intuitive. C'est pourquoi, on reformule l'opérateur Hamiltonien électronique en fonction de la densité électronique ρ qui est une fonction de 3 coordonnées uniquement. Dans l'Hamiltonien électronique défini dans l'équation (1.9), seul le terme V_{eN} ne dépend pas uniquement des électrons. Il en découle que si on peut

exprimer le potentiel externe V_{eN} comme une fonction de la densité électronique, alors, on peut exprimer l'Hamiltonien électronique comme une fonction de la densité électronique. Hohenberg et Kohn ont démontré deux théorèmes à ce propos en 1964 [63]. Le premier théorème de Hohenberg-Kohn, démontrable par l'absurde, stipule que, pour un système à l'état fondamental, le potentiel externe qui permet de décrire la densité électronique est unique, ce qui signifie que le potentiel externe est une fonction de la densité électronique. Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn est une extension du principe variationnel de la fonction d'onde au cas de la densité, à savoir que la densité électronique dont l'énergie est la plus faible est la densité réelle du système. De ces deux théorèmes découle le formalisme appelé théorie de la fonctionnelle de la densité.

Même si la densité permet de déterminer l'Hamiltonien, si on doit recalculer la fonction d'onde pour résoudre l'équation de Shrödinger, on n'outrepasse pas les difficultés liées aux méthodes utilisant directement la fonction d'onde. Kohn et Sham ont été les premiers à proposer, en 1965, un formalisme permettant d'éviter les difficultés inhérentes au calcul de la fonction d'onde par l'équation de Shrödinger [64]. Pour ce faire on considère un système fictif d'électrons sans interactions entre eux dont la densité électronique est la même que le système réel d'électrons en interaction. On écrit alors l'énergie de ce système :

$$E\left[\rho(\mathbf{r})\right] = T_{ni}\left[\rho(\mathbf{r})\right] + V_{Ne}\left[\rho(\mathbf{r})\right] + V_{ee}\left[\rho(\mathbf{r})\right] + \Delta T\left[\rho(\mathbf{r})\right] + \Delta V_{ee}\left[\rho(\mathbf{r})\right] \tag{1.26}$$

où $T_{ni}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ est l'énergie cinétique du système sans interactions, $V_{Ne}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ l'énergie d'interaction noyau-électron, $V_{ee}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ est l'énergie d'interaction électron-électron correspondant à une distribution de charges **classique** (non quantique), $\Delta T\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ est l'écart d'énergie cinétique dû aux interactions entre électrons, et $\Delta V_{ee}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ est l'ensemble des corrections quantiques à l'interaction électron-électron. On peut réécrire cette énergie en fonction des spin-orbitales $\{\chi_i\}$ du système sans interactions :

$$E\left[\rho(\mathbf{r})\right] = \sum_i \langle\chi_i| -\frac{1}{2}\nabla_i^2 |\chi_i\rangle_Q - \sum_i \langle\chi_i| \sum_k \frac{Z_k}{\mathbf{r_i k}} |\chi_i\rangle_Q + \sum_i \langle\chi_i| \frac{1}{2}\int \frac{\rho(\mathbf{r'})}{|\mathbf{r_i} - \mathbf{r'}|}\mathbf{dr'} |\chi_i\rangle_Q + E_{XC}\left[\rho(\mathbf{r})\right] \tag{1.27}$$

où $E_{XC}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$, qui regroupe les termes $\Delta T\left[\rho(\mathbf{r})\right]$ et $\Delta V_{ee}\left[\rho(\mathbf{r})\right]$, est appelé énergie d'échange et de corrélation, et la densité pour un système sans interactions est :

$$\rho = \sum_i |\chi_i|_C^2 \tag{1.28}$$

En outre la fonction d'onde du système sans interactions est un déterminant de Slater

solution d'une équation de Schrödinger séparable en équations mono-électroniques :

$$\mathbf{h}_i^{KS}\chi_i = \varepsilon_i\chi_i \tag{1.29}$$

$$\text{avec } \mathbf{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k \frac{Z_k}{rik} + \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r_i} - \mathbf{r}'|}\mathbf{dr}' + \mathbf{V}_{XC} \tag{1.30}$$

où $\mathbf{V}_{XC}$ est l'opérateur qui appliqué au déterminant de Slater donne E_{XC}.

On peut donc résoudre ce problème par une procédure SCF itérative semblable à celle de la méthode Hartree-Fock :

1. on définit arbitrairement la densité ρ ;
2. on calcule l'opérateur d'échange et corrélation $\mathbf{V}_{XC}$ et les opérateurs mono-électroniques $\mathbf{h}_i^{KS}$;
3. on résout les équations mono-électroniques pour obtenir les spin-orbitales χ_i du système sans interactions ;
4. on recalcule ρ à partir des χ_i ;
5. on compare la nouvelle densité à l'ancienne ; si elle est assez proche (selon un critère défini à l'avance), la convergence est atteinte, sinon, on retourne à l'étape 2 et on recommence le processus avec la nouvelle densité.

Cette procédure est résumée à la Figure 1.9.

La procédure de Kohn et Sham étant définie, la difficulté réside dans la détermination de l'expression de l'énergie d'échange et corrélation E_{XC}. En effet, la formulation exacte de cette énergie étant inconnue, on doit utiliser des formulations approchées pour la calculer. L'approximation la plus simple consiste à considérer que la densité énergétique $\varepsilon_{XC}(\mathbf{r})$ en une position r définie par :

$$E_{XC}\left[\rho(\mathbf{r})\right] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{XC}(\mathbf{r})\mathbf{dr} \tag{1.31}$$

dépend uniquement de la valeur de la densité au point r. Cette approximation est appelée *local density approximation* (LDA). Il existe plusieurs variantes de la LDA différant par un facteur qui peut être déduit de considérations physiques ou calculé empiriquement pour reproduire au mieux des jeux de données expérimentales ou calculées avec des méthodes de la fonction d'onde précises. Une seconde approche appelée *generalized gradient approximation* (GGA) consiste à considérer des termes dépendant du gradient $\nabla\rho(\mathbf{r})$ de la densité en plus de ceux dépendant de la densité elle-même dans la formulation de la densité énergétique. De la même façon, on peut améliorer l'approche GGA en ajoutant des termes dépendant du Laplacien $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ de la densité électronique ou de la densité d'énergie cinétique :

$$\tau(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{1}{2}|\nabla\psi_i(\mathbf{r})|_C^2$$

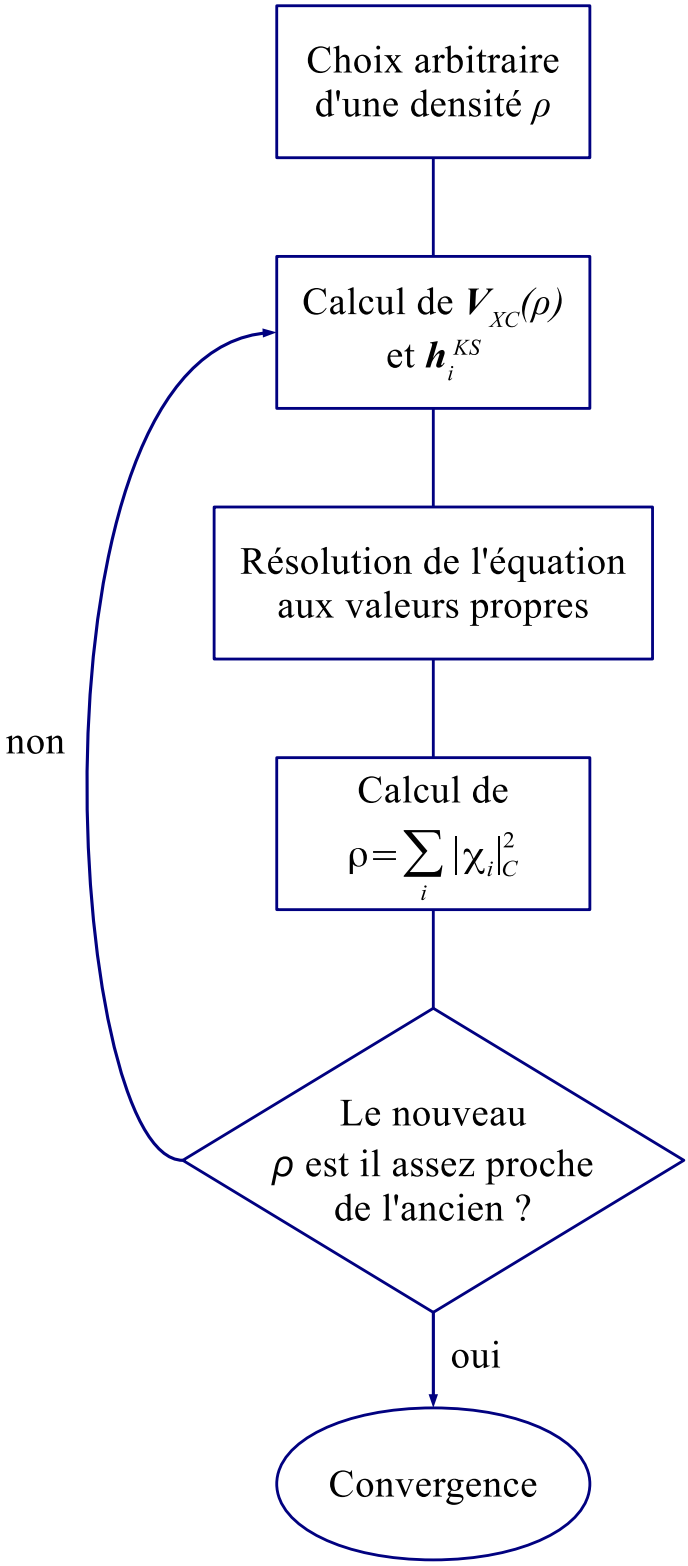


FIGURE 1.9 – La procédure SCF de Kohn et Sham

Ces dernières approches sont appelées meta-GGA. Ces méthodes séparent généralement le calcul de l'énergie de corrélation E_C de l'énergie d'échange E_X. Enfin, une autre approche pour le calcul de l'énergie d'échange et corrélation est appelée DFT hybride. Considérant que la méthode Hartree-Fock donne l'énergie d'échange exacte, on se sert de cette énergie d'échange avant de la corriger avec une part d'énergie d'échange et corrélation issue de la DFT. C'est par exemple le cas de la formulation développée par Becke [65] pour la fonctionnelle B3PW91 :

$$E_{XC}^{B3PW91} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^B + E_C^{LSDA} + c\Delta E_C^{PW91} \tag{1.32}$$

où E_X^B et E_C^{PW91} sont respectivement l'énergie d'échange issue de la fonctionnelle GGA B et l'énergie de corrélation issue de la fonctionnelle GGA PW91, et le sigle LSDA réfère à l'adaptation aux systèmes ouverts de la méthode LDA. Les paramètres a, b et c sont des valeurs optimisées à 0.20, 0.72 et 0.81. Les méthodes meta-GGA et hybrides représentent un net gain de performance par rapport aux méthodes GGA.

Comparée aux méthodes de la fonction d'onde, la DFT présente un excellent rapport performances sur temps de calcul. Même si elle n'atteint pas les performances des méthodes post Hartree-Fock, elle représente un bon compromis pour l'étude des systèmes de grande taille. Elle est cependant moins pratique pour le calcul des propriétés des systèmes chimiques car les opérateurs sont souvent définis à partir de la fonction d'onde et non de la densité électronique.

Méthodes utilisées

Dans cette thèse nous avons utilisé la DFT, avec trois méthodes hybrides : B3LYP [66], M06 [67] et plus occasionnellement CAM-B3LYP [68]. B3LYP est une fonctionnelle hybride particulièrement populaire qui utilise les paramètres de la méthode B3PW91 en remplaçant la fonctionnelle d'échange PW91 par la fonctionnelle d'échange LYP. Son énergie s'écrit :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^B + E_C^{LSDA} + c(E_C^{LYP} - E_C^{LSDA}) \tag{1.33}$$

Cette fonctionnelle est bien adaptée aux systèmes organiques. M06 est une méthode hybride plus récente, fondée sur une fonctionnelle meta-GGA, comprenant 27% d'échange Hartree-Fock, particulièrement bien adaptée à la thermochimie des métaux de transition. Enfin la méthode CAM-B3LYP est une adaptation de la fonctionnelle B3LYP qui permet de mieux prendre en compte les interactions à longue distance.

1.3.2 Solvant

Les méthodes quantiques telles que présentées dans la partie précédente sont généralement appliquées à des systèmes isolés, c'est-à-dire dans le vide. Ce modèle reproduit généralement bien les propriétés des systèmes moléculaires en phase gazeuse. Cependant, dans cette thèse nous considérons des molécules que l'on trouve généralement en milieu biologique, donc en solution aqueuse. Qui plus est, la nicotianamine présente en phase aqueuse une forme **zwitterionique**, c'est-à-dire qui possède des charges positives et négatives clairement séparées. Cette forme est instable en phase gazeuse. Si on se contente d'une description en phase gaz de ces molécules, on risque donc de sérieuses erreurs sur le résultat. C'est pourquoi nous avons choisi de modéliser l'effet du solvant sur les systèmes moléculaires étudiés.

Pour modéliser un solvant, il existe deux approches possibles. On peut soit considérer explicitement une goutte de molécules de solvant entourant le système, soit représenter le solvant de façon implicite par un milieu diélectrique. Nous avons choisi de représenter le solvant de manière implicite car la méthode explicite, qui augmente drastiquement le nombre de molécules dans le système, peut être très coûteuse en temps de calcul. Nous avons aussi utilisé un mélange des deux approches, dit semi-explicite, que nous présenterons par la suite.

Généralités sur les modèles de solvant implicites

Dans les modèles de solvant implicites, dits modèles de solvant continu, on place la molécule au sein d'une cavité vide entourée d'un milieu continu infini. On calcule ensuite l'interaction **classique** entre le soluté dans la cavité et le solvant à l'extérieur de celle-ci. L'enthalpie libre de solvatation ΔG_S^0 ainsi obtenue se décompose en plusieurs composantes :

- l'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant, ΔG_{elec} ;
- l'énergie de cavitation correspondant à la création de la cavité vide au sein du solvant ;
- le changement énergétique lié à la modification des interactions de dispersion ;
- le changement énergétique lié au réarrangement des atomes en présence du solvant dont le calcul découle directement de l'optimisation de géométrie en présence du solvant.

Nous présenterons plus en détail d'abord le calcul des énergies d'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant, puis les calculs des énergies de cavitation et dispersion qui sont semblables.

Les interactions électrostatiques

Il existe de nombreuses variantes des modèles de calcul des interactions électrostatiques soluté-solvant. Nous ne présenterons ici que les équations nécessaires au modèle PCM et à sa variante CPCM que nous avons utilisée dans ce travail.

L'énergie d'interaction électrostatique soluté-solvant s'écrit :

$$\Delta G_{elec} = G_P + \Delta E_{elec} \tag{1.34}$$

où l'enthalpie libre de polarisation G_P est l'énergie d'interaction directe entre le soluté et le solvant et ΔE_{elec} est la différence d'énergie électronique du soluté liée à la réorganisation des électrons en présence du solvant. L'enthalpie libre de polarisation s'écrit :

$$G_P = G_{SS}(solvant) - G_{SS}(gaz) \tag{1.35}$$

$$\text{avec : } G_{SS} = -\frac{1}{2}\int \rho(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r})\mathbf{dr} \tag{1.36}$$

où $\rho(\mathbf{r})$ est la densité électronique du soluté et $\phi(\mathbf{r})$ est le potentiel électrostatique lié au solvant. La formulation de G_P indique que l'enthalpie libre de polarisation est une différence entre l'enthalpie libre d'interaction soluté-solvant (G_{SS}) dans le solvant de constante diélectrique ε et celle dans un milieu gazeux de constante diélectrique 1.

Dans un milieu diélectrique, l'équation **classique** qui relie le potentiel électrostatique à la densité de charge est l'équation de Poisson :

$$\nabla^2\phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi\rho(\mathbf{r})}{\varepsilon} \tag{1.37}$$

que l'on peut aussi écrire :

$$\varepsilon\nabla^2\phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r}) \tag{1.38}$$

ce qui permet de séparer les termes représentant l'extérieur de la cavité (ε, $\phi(\mathbf{r})$) de la densité de charge $\rho(\mathbf{r})$ représentant l'intérieur de la cavité.

Dans la pratique, les distributions de charge du soluté et du solvant sont interdépendantes. En effet, la présence d'un solvant a pour effet de modifier la distribution de charges de la molécule solvatée et, en retour, la distribution de charge du solvant est relaxée pour prendre en compte le soluté. Mathématiquement on représente ce phénomène par l'équation de Schrödinger non-linéaire suivante :

$$(\mathbf{H} - \mathbf{V}(\Psi))\,|\Psi\rangle = E\,|\Psi\rangle \tag{1.39}$$

où $\mathbf{V}$ dépendant de $|\Psi\rangle$ représente l'effet de solvant. Cette équation non-linéaire peut être

résolue par un processus itératif semblable à la méthode SCF. Ce procédé itératif est appelé *self-consistent reaction field* (SCRF) [69].

Parmi les modèles dérivés du formalisme SCRF, le plus répandu est le modèle PCM (*polarized continuum model*) [70]. Dans ce modèle on représente le potentiel diélectrique du milieu continu par une densité de charge répartie sur la surface du soluté. En outre, cette surface est découpée en triangles et la charge totale de chacun de ces triangles est regroupée en son centre. Il en existe plusieurs variantes, qui diffèrent soit par le formalisme utilisé pour résoudre les équations (tel IEF-PCM [71]), soit par la méthode utilisée pour définir la cavité (comme IPCM, [72]).

La variante que nous avons utilisée au cours de cette thèse est le modèle CPCM (*conductor-like polarized continuum model*). Dans cette version on considère que le milieu continu est conducteur, c'est-à-dire que sa constante diélectrique est infinie, ce qui permet de simplifier grandement les équations. En outre on corrige ensuite l'enthalpie libre de polarisation obtenue d'un facteur $\frac{2(\varepsilon-1)}{2\varepsilon+1}$. Ces modifications ont été introduites par Klamt et Schüürmann [73] pour un modèle différent de PCM sous le nom de COSMO (*conductor-like screening model*), puis généralisées aux méthodes quantiques [74] et étendues au modèle PCM [75].

Dans le modèle CPCM, la cavité autour de la molécule étudiée est définie comme la fusion d'un ensemble de sphères centrées autour de chaque atome ou groupe d'atomes. Il existe plusieurs modèles paramétrés pour définir le rayon des sphères. Nous avons utilisé le rayon UAKS (*united atom Kohn-Sham*) qui a été paramétré sur des calculs de type DFT. L'association du modèle CPCM au rayon de cavité UAKS a montré d'excellents résultats pour le calcul de pK_a de petits acides aminés [76].

Les interactions non-électrostatiques

L'approche la plus répandue pour calculer les contributions de cavitation et dispersion à l'enthalpie libre de solvatation est une méthode empirique où on considère que ces énergies dépendent linéairement de la surface accessible du soluté. On écrit alors cette contribution :

$$G_{CD} = \sum_k A_k \sigma_k \tag{1.40}$$

où k désigne les atomes ou groupes d'atomes de la molécule, A_k est la surface accessible au solvant de cet atome et σ_k est un paramètre empirique spécifique à cet atome qui a la dimension d'une tension de surface.

Performances et remarques

Expérimentalement, les erreurs de mesure sur les enthalpies libres de solvatation sont de l'ordre de 0.1 kcal/mol pour les solutés neutres et 2 à 5 kcal/mol pour les solutés chargés. Avec les modèles de solvant continu, on peut espérer une erreur de l'ordre de 0.5 kcal/mol pour les solutés neutres et au minimum 5 kcal/mol pour les solutés chargés. Le temps d'un calcul avec un solvant implicite est environ une fois et demi celui d'un calcul sans solvant.

Par ailleurs, lorsqu'on s'intéresse à des réactions chimiques dont les réactifs et produits sont en nombres différents (telles que des réactions de complexation ou des réactions de dissociation d'acides), il est important de considérer le changement d'état standard des espèces entre les mesures expérimentales, où l'état standard est généralement défini pour une concentration de 1 mol/L, et les calculs, où l'état standard est souvent défini pour une pression de 1 atm (soit une concentration 1 mole par 24.5 litres). Ce changement d'état standard induit une diminution de l'enthalpie libre de RTln(24.5) pour chaque espèce présente, soit 1.9 kcal/mol à 298 K.

Les deux points précédents mettent en évidence l'intérêt de considérer si possible des **réactions isodesmiques**, c'est-à-dire des réactions où les réactifs et les produits sont non seulement en nombres égaux, mais aussi de structures proches et avec des liaisons semblables. Ces réactions permettent d'une part d'annuler la modification énergétique liée au changement d'état standard et d'autre part de diminuer l'erreur dans les enthalpies de solvatation en permettant une compensation d'erreur entre les molécules proches.

Extension au solvant implicite-explicite

Bien que performant, le modèle de solvant continu a pour défaut de ne prendre en compte que les interactions à longue distance entre le soluté et le solvant. On ignore complètement les interactions spécifiques du soluté avec les molécules de solvant telles que les interactions issues des liaisons hydrogène ou la possible inclusion d'une molécule de solvant dans des macromolécules ou entre les réactifs d'une réaction chimique. Cet effet est particulièrement marqué dans le cas des molécules d'eau, qui forment des liaisons hydrogène particulièrement fortes. Dans cette situation il peut être intéressant d'ajouter explicitement quelques molécules de solvant autour du soluté et de considérer l'ensemble comme une supermolécule à laquelle on applique le solvant implicite.

Cette approche donne de bons résultats dans le domaine des calculs de pK_a [77, 78], cependant elle augmente aussi nettement le temps de calcul. Dans le cas des acides carboxyliques, Abramson et Baldridge ont trouvé, avec la méthode DSES-CC (*defined-sector explicit solvent in continuum cluster*) une configuration préférentielle utilisant trois molécules d'eau autour de l'acide [79]. Dans le cas de la nicotianamine, l'utilisation d'une telle

configuration engendre un surcoût de calcul excessif (en particulier lorsque la nicotianamine est complexée à un métal de transition). C'est pourquoi nous avons choisi de nous limiter à l'ajout d'une molécule d'eau par fonction acide carboxylique.

1.3.3 Procédures

Dans les deux parties précédentes nous avons décrit les différentes façons d'obtenir l'énergie d'un système chimique. Pour obtenir les propriétés chimiques du système, l'énergie électronique seule est souvent insuffisante. En effet, les propriétés observables des systèmes chimiques sont celles de son (ou ses) minimum énergétique (par rapport aux coordonnées des noyaux). On aura donc besoin d'effectuer une optimisation d'énergie pour trouver la géométrie stable du système. De plus, on a aussi souvent besoin de calculer les fréquences de vibration du système. Enfin, afin de pouvoir comparer nos résultats aux données expérimentales disponibles, on devra calculer non pas l'énergie électronique du système mais son enthalpie libre.

Les bases

Pour calculer la fonction d'onde ou la densité électronique d'un système, on ne considère pas l'espace des fonctions dans sa totalité. On se place dans un espace vectoriel défini à partir d'une base de fonctions d'onde mono-électroniques limitée. Ces fonctions de base représentent les orbitales atomiques des atomes du systèmes. Les fonctions d'onde développées seront donc des combinaisons linéaires de ces orbitales atomiques.

Dans ce travail, les fonctions de base utilisées sont des combinaisons de fonctions gaussiennes. La base que nous avons utilisée pour la majorité des calculs est la base 6-311+G(d,p). Cette base utilise une combinaison optimisée de six gaussiennes pour représenter les orbitales de cœur des atomes. On a donc un seul coefficient à trouver pour chaque orbitale de coeur. Les orbitales de valence sont représentées par une combinaison optimisée de trois gaussiennes et deux gaussiennes indépendantes, donc un total de trois coefficients. De plus, on ajoute aussi des fonctions diffuses sur les atomes lourds (tous sauf l'hydrogène), qui sont des fonctions gaussiennes plus larges utiles pour décrire les ions, ainsi que des fonctions de polarisation sur tous les atomes, qui sont des fonctions orientées aidant à décrire les liaisons.

Outre la base 6-311+g(d,p), nous avons utilisé d'autres bases qui seront spécifiées dans le chapitre 4 où elles sont utilisées.

Optimisation de géométrie

Jusqu'à présent, pour calculer l'énergie d'un système on a utilisé l'approximation de Born-Oppenheimer qui stipule que les noyaux atomiques sont fixes. Puisque cette énergie dépend de l'interaction électromagnétique entre les noyaux et les électrons, c'est donc une fonction de la position des noyaux. L'ensemble des valeurs possibles en fonction des positions atomiques est appelé surface d'énergie potentielle.

Les positions intéressantes sur la surface d'énergie potentielle sont les minima qui correspondent aux conformations stables de la molécule. On accède à ces minima en procédant à une optimisation de géométrie, qui est une minimisation sur la surface d'énergie potentielle.

Dans cette thèse, nous avons utilisé le logiciel Gaussian 09 [80] qui utilise l'algorithme de minimisation de Berny [81]. Dans cet algorithme, l'optimisation de géométrie commence par une estimation de la matrice des dérivées secondes de l'énergie en fonction des coordonnées atomiques (appelée matrice Hessienne) [82]. Cette matrice Hessienne est ensuite utilisée pour calculer la descente de gradient et corrigée à chaque pas d'optimisation [83].

Calcul de fréquence

Dans l'approximation harmonique, les fréquences de vibration d'une molécule sont les racines carrées des valeurs propres de la matrice Hessienne. On les calcule à la fin de l'optimisation de géométrie afin de vérifier que la géométrie obtenue est bien un minimum. En effet, lors de la minimisation on obtient un point stationnaire (où le gradient de l'énergie est nul), mais il arrive que ce point stationnaire soit un point de selle plutôt qu'un minimum. Or si la matrice Hessienne est définie positive en un point stationnaire, c'est-à-dire si ses valeurs propres sont toutes positives, alors le point stationnaire est bien un minimum.

Outre leur intérêt dans l'optimisation de géométrie, les fréquences de vibration sont aussi utiles pour le calcul des grandeurs thermodynamiques (voir partie 1.3.3). De plus, les fréquences de vibration calculées à partir de la matrice Hessienne et les modes de vibration qui sont les vecteurs propre cette matrice, correspondent aux vibrations moléculaires observables expérimentalement en spectroscopie vibrationnelle.

Propriétés thermodynamiques

Si en chimie quantique on calcule les propriétés de molécules isolées, expérimentalement on observe des quantités macroscopiques, donc un nombre considérable de molécules. Les propriétés de tels ensembles sont des moyennes statistiques sur l'ensemble des possibilités gouvernées par les lois de la thermodynamique.

Pour calculer les grandeurs thermodynamiques d'un système chimique, la première étape consiste à corriger l'énergie électronique par l'énergie du point zéro (souvent notée ZPE ou ZVPE), qui est l'énergie vibrationnelle minimale de la molécule dans son état fondamental. Cette énergie dépend des fréquences de vibration de la molécule. Dans le cas de l'approximation harmonique, on obtient l'énergie de l'état fondamental U_0 suivante :

$$U_0 = E + E_{ZPE} \tag{1.41}$$

$$\text{avec : } E_{ZPE} = \sum_{i}^{modes} \frac{1}{2} h\omega_i \tag{1.42}$$

où les ω_i sont les fréquences harmoniques de vibration de la molécule étudiée.

Pour calculer les propriétés thermodynamiques du système macroscopique, on se place dans un modèle appelé ensemble canonique où l'on considère que le volume, la température et le nombre total de molécules du système sont fixes. Dans un tel système, la grandeur thermodynamique qui décrit l'état du système est l'enthalpie libre G.

Comme la fonction d'onde qui caractérise un système quantique, il existe une fonction qui caractérise le système moléculaire macroscopique. Cette fonction, appelée fonction de partition, représente la probabilité du système de se trouver dans un état de pression, température et nombre de molécules donné. Elle s'écrit :

$$Q(N, V, T) = \sum_{i} e^{\left(\frac{-E_i(N,V)}{k_B T}\right)} \tag{1.43}$$

où i couvre l'ensemble des états d'énergie possible et k_B est la constante de Boltzmann. On peut calculer l'ensemble des grandeurs thermodynamiques du système à partir de cette fonction de partition comme suit :

$$U = k_B T^2 \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T}\right)_{N,V} \tag{1.44}$$

$$H = U + PV \tag{1.45}$$

$$S = k_B \ln Q + k_B T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T}\right)_{N,V} \tag{1.46}$$

$$G = H - TS \tag{1.47}$$

Pour calculer la fonction de partition du système, et donc les grandeurs thermodynamiques, on procède à un certain nombre d'approximations. La première est que l'on considère que le système est un gaz parfait. On peut alors calculer la fonction de partition

du système en fonction d'une fonction de partition moléculaire $q(V,T)$:

$$Q(N,V,T) = \frac{q(V,T)^N}{N!} \tag{1.48}$$

Dans une deuxième hypothèse, les composantes électronique, translationnelle, rotationnelle et vibrationnelle de fonction de partition moléculaire $q(V,T)$ sont considérées comme séparables :

$$q(V,T) = q_{elec}(T)q_{trans}(V,T)q_{rot}(T)q_{vib}(T) \tag{1.49}$$

Au vu de l'expression des grandeurs thermodynamiques, elles seront alors aussi séparables :

$$U = U_{elec} + U_{trans} + U_{rot} + U_{vib} \tag{1.50}$$

$$\text{et } S = S_{elec} + S_{trans} + S_{rot} + S_{vib} \tag{1.51}$$

On peut alors calculer les différents termes des équations (1.50) et (1.51).

La composante électronique de l'énergie U est E. Par convention, on a déjà inclus cette énergie dans l'énergie de l'état fondamental U_0, donc le terme correctif U_{elec} à ajouter à U_0 est nul. On a alors :

$$S_{elec} = 0 \text{ pour un état singulet} \tag{1.52}$$

$$S_{elec} = Nk_B \ln(2S+1) \text{ pour un autre état de spin} \tag{1.53}$$

Les termes translationnels sont :

$$U_{trans} = \frac{3}{2}RT \tag{1.54}$$

$$S_{trans} = R\left\{\ln\left[\left(\frac{2\pi M k_B T}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} \frac{V}{N_A}\right] + \frac{5}{2}\right\} \tag{1.55}$$

On notera que le terme S_{trans} dépend du volume V du système et rend donc nécessaire la définition d'un volume de référence (ou pression de référence puisque nous sommes dans un modèle de gaz parfait).

Les composantes rotationnelles dépendent de la linéarité ou non-linéarité du système. Pour un système non-linéaire elles s'écrivent :

$$U_{rot} = \frac{3}{2}RT \tag{1.56}$$

$$S_{rot} = R\left\{\ln\left[\frac{\sqrt{\pi I_A I_B I_C}}{\sigma}\left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}}\right] + \frac{3}{2}\right\} \tag{1.57}$$

où I_A, I_B et I_C sont les moments d'inertie principaux du système et σ est une valeur dépendant de la symétrie du système.

Enfin, le calcul des termes vibrationnels par l'approximation harmonique donne :

$$U_{vib} = R \sum_{i}^{3N-6} \frac{h\omega_i}{k_B(e^{h\omega_i/k_bT} - 1)} \tag{1.58}$$

$$S_{vib} = R \sum_{i}^{3N-6} \left[\frac{h\omega_i}{k_BT(e^{h\omega_i/k_bT} - 1)} - \ln(1 - e^{-h\omega_i/k_bT}) \right] \tag{1.59}$$

On notera que le terme S_{vib} a une limite infinie pour les fréquences de vibration qui tendent vers 0. Ceci se combine à la mauvaise description des très basses fréquences par l'approximation harmonique. Il faudra donc particulièrement prendre garde à ces fréquences lors du calcul de l'enthalpie libre.

Par ailleurs, lorsqu'on considère un système moléculaire possédant plusieurs conformations stables, l'enthalpie libre considérée doit être une moyenne pondérée des enthalpies libres des conformères stables, appelée moyenne de Boltzmann :

$$G = -RT \ln \sum_{conformations} e^{-G_i/RT} \tag{1.60}$$

Cependant, dans le cas où une conformation est significativement plus basse en énergie que les autres, l'enthalpie libre du système est très proche de celle de son conformère de plus basse énergie. On peut donc souvent se contenter de considérer la géométrie d'énergie la plus basse.

Enfin, même si la plupart des méthodes quantiques utilisées permettent d'obtenir des fréquences de vibration de qualité pour les molécules, il est intéressant de les corriger à l'aide d'un facteur d'échelle pour un meilleur calcul des propriétés thermodynamiques qui en dépendent (ΔE_{ZPE} et S_{vib}). Ce facteur dépend généralement de la méthode quantique et de la base utilisées, mais le même facteur peut être utilisé pour des bases proches [84]. Nous avons utilisé un facteur d'échelle de 0.9877 pour les calculs effectués avec la méthode B3LYP/6-311+g(d,p) [84] et un facteur de 0.980 pour les calculs effectués avec la méthode M06/6-311+g(d,p) [85].

1.3.4 Résumé de la méthode utilisée

En conclusion, nous avons utilisé la DFT avec les fonctionnelles hybrides B3LYP et M06 combinées à la base 6-311+g(d,p). L'effet du solvant a été pris en compte en utilisant la méthode CPCM utilisée avec le rayon de cavité UAKS, avec dans certains cas ajout explicite de trois molécules d'eau dans la cavité du solvant.

Pour chaque conformation considérée nous avons procédé à une optimisation de géométrie et à un calcul des fréquences. Ces calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09. À l'issue du calcul de fréquence, les corrections à l'énergie nécessaires à l'obtention de l'enthalpie libre sont calculées par défaut et on les ajoute à l'énergie si nécessaire.

Les méthodes spécifiques utilisées pour calculer les pK_a, les constantes de chélation et les tenseurs **RPE** seront présentées respectivement dans les chapitres 2, 3 et 4 où elles sont utilisées.

Le lecteur intéressé par plus de détails sur les méthodes de chimie quantique utilisées pourra se référer à l'ouvrage *Essentials of Computational Chemistry* de Cramer [86] ou au manuel du logiciel Gaussian 09 [87].

Chapitre 2

Calculs de pK_a

Sommaire

2.1 Introduction **42**

2.2 Les méthodes de calcul de pK_a **44**

2.2.1 Les méthodes usuelles 44

Cycle thermodynamique 44

Réaction isodesmique 45

2.2.2 Défi 1 : le zwitterion 47

2.2.3 Défi 2 : le poly-acide 53

Gérer le poly-acide 53

La méthode graphique 55

Paramétrisation de $\mu_{eff}(H^+)$ 58

La méthode graphique à deux paramètres 61

2.3 pK_a de la nicotianamine **62**

2.3.1 Résultats de la méthode graphique 62

2.3.2 Comparaison des méthodes de traitement du poly-acide 63

2.3.3 Comparaison des fonctionnelles et modèles de solvant 65

Méthode graphique à un paramètre 65

Méthode graphique à deux paramètres 67

Performances calculatoires 69

2.4 pK_a des complexes **70**

2.4.1 Résultats 70

2.4.2 Influence des pK_a sur l'affinité aux métaux 71

2.4.3 Comparaison aux données expérimentales 73

2.5 Conclusion **75**

2.5.1 Bilan sur les méthodes utilisées 75

2.5.2 Perspectives d'amélioration des résultats 76

2.1 Introduction

Comme expliqué précédemment, l'intérêt de pouvoir calculer les pK_a de la nicotianamine et de ses analogues tient au fait que l'ensemble des six sites de chélation de la nicotianamine sont des sites acido-basiques (Figure 1.3). La chélation de la nicotianamine est donc fortement dépendante du pH, car la protonation d'un site de chélation influe sur sa capacité à se lier à un métal. De ce fait, une variation des pK_a entre la nicotianamine et ses analogues pourra avoir un effet non seulement sur les constantes de chélation des analogues aux ions métalliques, mais aussi sur la dépendance de ces constantes au pH. Ainsi la présence des complexes métal-nicotianamine ou métal-analogue dans des tissus végétaux de pH variables dépendra des pK_a de la nicotianamine et de ses analogues, ainsi que des pK_a des complexes.

Rappelons que le pK_a d'un acide AH est défini par :

$$pK_a = -\log(K_a) \tag{2.1}$$

où K_a est la constante de la réaction de dissociation de l'acide en sa base conjuguée et un proton :

$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+ \tag{2.2}$$

On peut donc écrire le pK_a en fonction des concentrations des espèces :

$$pK_a = -\log\left(\frac{[A^-][H^+]}{[HA]}\right) \tag{2.3}$$

$$= -\log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) + pH \tag{2.4}$$

L'équation (2.4) montre que la prédominance des membres d'un couple acide-base en fonction du pH dépend uniquement du pK_a. À partir de la valeur du pK_a on peut définir des domaines de prédominance de l'acide et de sa base conjuguée suivant le schéma représenté Figure 2.1. Il est utile de noter que la prédominance d'un membre du couple acide-base sur l'autre n'est significative qu'à une distance d'au moins une unité de pH du point pH=pK_a où les deux espèces sont en concentrations égales.

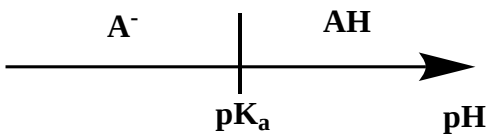


FIGURE 2.1 – Domaines de prédominance d'un acide et de sa base conjuguée en fonction du pH

Le calcul quantique d'un pK_a est lié au calcul de l'enthalpie de la réaction de dissociation de l'acide AH, $\Delta G_{rd(sol)}$, par l'équation suivante :

$$K_a = e^{-\Delta G_{rd(sol)}/RT} \tag{2.5}$$

$$pK_a = \frac{\Delta G_{rd(sol)}}{RT \ln(10)} \tag{2.6}$$

Calculer un pK_a reviendra donc au calcul des enthalpies libres des éléments de cette réaction dans le milieu considéré, ici une solution aqueuse.

Expérimentalement, ce même pK_a peut être obtenu par des méthodes d'analyse variées, quoique souvent des dosages, et on obtient généralement des précisions de l'ordre de 0.01 unité de pH pour les pK_a les plus communs. Notons cependant que pour les pK_a hors de l'intervalle de pH [0-14] ou ceux de molécules peu étudiées, la précision sur les valeurs expérimentales peut aussi être nettement moindre.

Dans le cas de la nicotianamine les valeurs de pK_a présentées précédemment (partie 1.1.2) sont rappelées dans le tableau 2.1. La différence notable entre ces deux jeux de valeurs suggère que la précision sur ces pK_a est aux alentours de 1 unité de pH. Pour la comparaison avec nos valeurs calculées, nous utiliserons les valeurs plus récentes de Hider *et al.* en 2004 [35].

	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	pK_{a4}	pK_{a5}	pK_{a6}
Hider *et al.* [35]	/	2.35	3.27	7.73	9.64	10.05
von Wiren *et al.* [17]	/	/	2.86	6.92	9.14	10.09

TABLE 2.1 – pK_a expérimentaux de la nicotianamine pour les deux sources les plus récentes

Dans ce chapitre nous ferons d'abord un bilan sur les méthodes usuelles de calcul de pK_a. Comme ces méthodes ne sont pas adaptées à certaines spécificités de la nicotianamine, nous avons mis au point une méthode graphique innovante compatible avec la nicotianamine dont nous détaillerons le fonctionnement. Dans un second temps nous présenterons les résultats obtenus pour le calcul des pK_a de la nicotianamine, et dans un troisième temps, ceux obtenus pour le calcul des pK_a des complexes métal-nicotianamine.

2.2 Les méthodes de calcul de pK$_a$

2.2.1 Les méthodes usuelles

Cycle thermodynamique

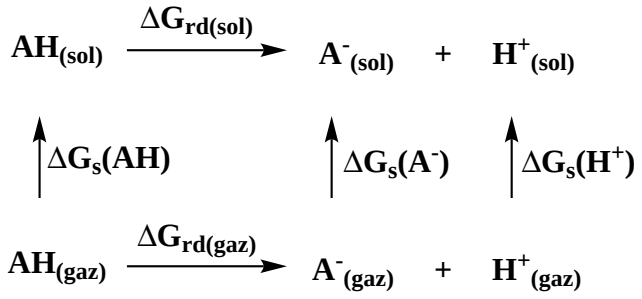


FIGURE 2.2 – Cycle thermodynamique utilisé pour le calcul de pK$_a$

Les méthodes les plus communes pour le calcul de pK$_a$ utilisent un cycle thermodynamique, tel celui présenté Figure 2.2, pour calculer l'enthalpie libre de la réaction de dissociation de l'acide en solution $\Delta G_{rd(sol)}$. Ce cycle permet de séparer l'enthalpie libre de réaction en solution en deux composantes : d'une part l'enthalpie libre de réaction en phase gazeuse $\Delta G_{rd(gaz)}$, et d'autre part la différence des enthalpies libres de solvatation entre les réactifs et les produits $\Delta\Delta G_{sd}$. On peut donc écrire :

$$\Delta G_{rd(sol)} = \Delta G_{rd(gaz)} + \Delta\Delta G_{sd} \tag{2.7}$$

$$avec\ \Delta G_{rd(gaz)} = G_{(gaz)}(A^-) + G_{(gaz)}(H^+) - G_{(gaz)}(AH) \tag{2.8}$$

où l'enthalpie libre $G_{(gaz)}(X)$ d'une molécule X est calculée selon la procédure décrite dans la section 1.3.3, et

$$\Delta\Delta G_{sd} = \Delta G_s(A^-) + \Delta G_s(H^+) - \Delta G_s(AH) \tag{2.9}$$

où $\Delta G_s(X)$ est l'enthalpie de solvatation d'une molécule, dont le calcul a été décrit dans la partie 1.3.2.

Dans cette approche, on calcule l'enthalpie libre en phase gazeuse avec une méthode aussi précise que possible, souvent des méthodes post Hartree-Fock ou des **méthodes composites**, mêlant optimisations de géométrie en DFT et corrections énergétiques post Hartree-Fock. La différence d'enthalpie libre de solvatation, par contre, est rarement calculée avec une méthode plus précise que la DFT car les nombreuses approximations du modèle de solvant dépassent largement les erreurs de la méthode quantique.

Dans ce cycle thermodynamique simple, le calcul de l'enthalpie libre en solution du proton H^+ est problématique. En effet, sa composante principale est l'enthalpie de solvatation du proton, particulièrement difficile à calculer en raison de sa petite taille et de son extrême mobilité. Puisque l'énergie électronique est nulle, l'enthalpie libre en phase gazeuse $G_{(gaz)}(H^+)$ ne comprend que le terme enthalpique PV et la composante translationnelle de l'enthalpie libre (équation (1.54) et (1.55)). Sa valeur est de -6.27 kcal/mol dans les conditions standards de 298 K et 1 atm. Pour l'enthalpie libre de solvatation $\Delta G_s(H^+)$, on utilise une valeur mesurée expérimentalement de -264.0 kcal/mol [88].

Comme décrit précédemment (partie 1.3.2), la précision attendue sur le calcul des enthalpies libres de solvatation, et par extension sur les enthalpies libre en solution, est de 5 kcal/mol, ce qui, au vu de la relation de proportionnalité directe entre $\Delta G_{rd(sol)}$ et pK_a, donne une précision de 3.7 unité de pH sur le pK_a.

Réaction isodesmique

Une variante de la méthode utilisant un cycle thermodynamique est rapportée dans la littérature. Elle consiste à introduire une réaction **isodesmique** dans le cycle (Figure 2.3), afin d'augmenter la précision du résultat par compensation d'erreurs. Pour ce faire on considère, en plus de l'acide AH dont on souhaite calculer le pK_a (pK_{aA}), un acide BH de référence dont le pK_a (pK_{aB}) est connu. La réaction **isodesmique** considérée est la différence entre les deux réactions de dissociation de ces acides :

$$AH_{(sol)} \rightleftharpoons A^-_{(sol)} + H^+_{(sol)} \tag{2.10}$$

$$\text{et } BH_{(sol)} \rightleftharpoons B^-_{(sol)} + H^+_{(sol)} \tag{2.11}$$

$$\text{soit } AH_{(sol)} + B^-_{(sol)} \rightleftharpoons BH_{(sol)} + A^-_{(sol)} \tag{2.12}$$

On peut donc écrire l'enthalpie libre de la réaction **isodesmique** (dite réaction d'échange de proton) :

$$\Delta G_{re(sol)} = \Delta G_{rdA(sol)} - \Delta G_{rdB(sol)} \tag{2.13}$$

où $\Delta G_{rdA(sol)}$ et $\Delta G_{rdB(sol)}$ sont les enthalpies libres des réactions de dissociation des acides AH et BH. On peut donc écrire pK_{aA} :

$$pK_{aA} = pK_{aB} + \frac{\Delta G_{re(sol)}}{RT \ln 10} \tag{2.14}$$

Au vu du cycle thermodynamique reporté Figure 2.3, on a :

$$\Delta G_{re(sol)} = \Delta G_{re(gaz)} + \Delta\Delta G_{se} \tag{2.15}$$

$$\text{où } \Delta G_{re(gaz)} = G_{(gaz)}(A^-) + G_{(gaz)}(BH) - G_{(gaz)}(AH) - G_{(gaz)}(B^-) \tag{2.16}$$

$$\text{et } \Delta\Delta G_{se} = \Delta G_s(A^-) + \Delta G_s(BH) - \Delta G_s(AH) - \Delta G_s(B^-) \tag{2.17}$$

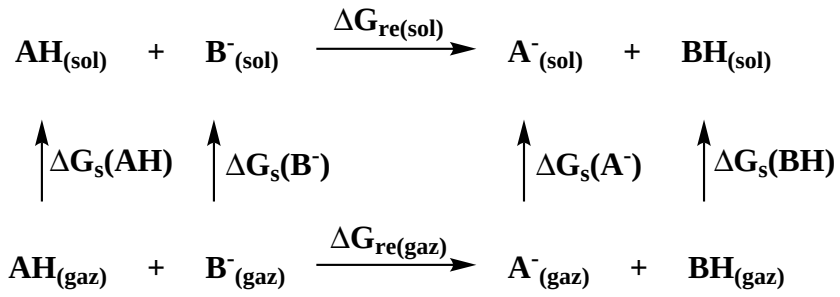


FIGURE 2.3 – Cycle thermodynamique utilisé pour le calcul de pK_a dans le cas d'une réaction **isodesmique**

L'utilisation d'une réaction d'échange de proton entre deux espèces proches permet une diminution de l'erreur par compensation :

- sur le calcul des énergies électroniques ;
- sur le calcul de l'enthalpie libre en phase gazeuse ;
- sur le calcul de l'enthalpie libre de solvatation ; c'est sur ce dernier point que l'on peut espérer le plus grand gain de précision.

Au total, on peut obtenir par cette méthode des erreurs moyennes de l'ordre de 0.5 unité de pK_a. De plus, cette réaction d'échange permet d'éviter l'utilisation de termes empiriques pour l'enthalpie libre en solution du proton.

On trouvera dans le tableau 2.2 (colonnes 2 et 3) une comparaison de résultats disponibles dans la littérature [89] pour le calcul des pK_a de carbones acides avec cycle thermodynamique, avec et sans réaction **isodesmique**. Dans ces calculs, l'enthalpie de réaction en phase gazeuse a été obtenue avec la **méthode composite** G3MP2+//BMK/6-31+g(d), qui utilise des géométries et fréquences de vibration calculées avec la fonctionnelle hybride BMK et des corrections énergétiques à différents niveaux de calcul post Hartree-Fock, et les enthalpies de solvatation ont été calculées avec la fonctionnelle B3LYP et le modèle de solvant CPCM/UAKS. Ces données montrent bien que la précision du calcul des pK_a est nettement améliorée lorsqu'on utilise une réaction **isodesmique**, puisque l'on passe d'un écart moyen entre la valeur calculée et la valeur expérimentale de 8.9, dans le cas de la réaction de dissociation simple, à un écart moyen de 1.5, dans le cas de la réaction d'échange de proton, et d'un écart maximal de 11.4 à 2.8. On remarquera que l'erreur moyenne obtenue est encore assez éloignée de l'erreur escomptable de 0.5. Cette erreur relativement grande

est en partie due à la difficulté de calculer des pK_a hors de l'intervalle de pH [0,14]. Notons aussi, que dans le cas de ces carbones acides, la précision expérimentale ne dépasse pas 0.5 à 1 unité de pK_a, ce qui relativise le manque de précision apparent de ces calculs de pK_a.

Il existe d'autres variantes de la méthode utilisant un cycle thermodynamique qui permettent d'éviter le calcul des enthalpies libres du proton, notamment des méthodes qui prennent en compte une molécule d'eau dans la réaction de déprotonation qui devient alors :

$$AH_{(sol)} + H_2O_{(sol)} \rightleftharpoons A^-_{(sol)} + H_2O^+_{(sol)} \tag{2.18}$$

Cette méthode peut être vue comme une application de la méthode d'échange de proton au cas où l'acide de référence est H_3O^+. Cependant, comme cet acide de référence est souvent très éloigné des acides étudiés, cette méthode ne présente pas l'avantage de la méthode d'échange de proton en terme de compensation d'erreur.

2.2.2 Défi 1 : le zwitterion

Le premier défi à résoudre pour calculer les pK_a est la prise en compte du caractère **zwitterionique** de la nicotianamine. En effet, comme c'est le cas pour tous les acides aminés, la nicotianamine présente, en milieu aqueux à pH 7, des groupements amine protonés et des groupements acide carboxylique déprotonés. Une telle forme est instable en phase gazeuse mais stabilisée en milieu aqueux grâce à la capacité de séparation des charges du solvant.

Étant donné la grande différence de géométrie de la molécule entre la phase gazeuse et la phase aqueuse, l'utilisation d'un cycle thermodynamique perd en sens pour les **zwitterions**, car on ne peut plus avoir en phase gazeuse la même conformation qu'en solvant. On doit donc trouver une méthode sans cycle thermodynamique pour le calcul des pK_a de telles espèces.

Casasnovas *et al.* ont proposé en 2011 une méthode de calcul de pK_a qui court-circuite le calcul de l'enthalpie libre en phase gazeuse [76]. Au lieu de considérer un cycle thermodynamique complet, ils considèrent directement la réaction **isodesmique** :

$$AH_{(sol)} + B^-_{(sol)} \rightarrow BH_{(sol)} + A^-_{(sol)} \tag{2.19}$$

$$\text{pour laquelle on a } pK_{aA} = pK_{aB} + \frac{\Delta G_{re(sol)}}{RT \ln 10} \tag{2.20}$$

Ici, $\Delta G_{re(sol)}$ n'est plus l'enthalpie libre de réaction en phase gazeuse corrigée de la différence des enthalpies libres de solvatation, mais simplement la différence des enthalpies libres en

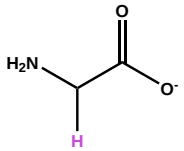
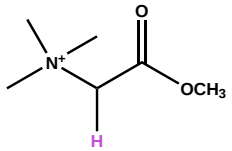
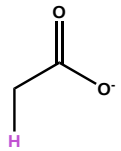
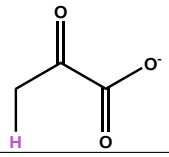
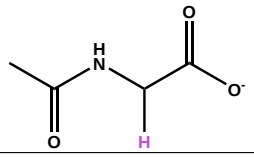
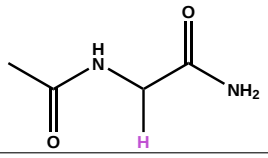
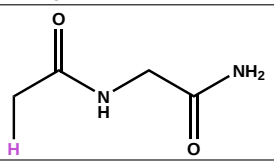
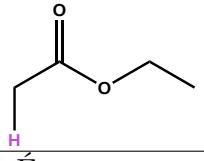
Cycle thermo.	oui	oui	non	Valeurs exp.
Réaction isodesmique	non	oui	oui	
Méthode gaz	G3MP2+// BMK	G3MP2+// BMK	/	
Méthode solution	B3LYP CPCM/UAKS	B3LYP CPCM/UAKS	B3LYP CPCM/UAKS	
	43.6	35.0	35.3	34
	24.0	20.4	14.2	18
	44.9	36.3	33.3	33.5
	26.4	17.8	17.4	17
	42.0	33.4	33.4	30.8
	32.1	24.9	23.5	23.9
	35.9	28.6	29.0	29.1
	33.9	26.6	24.6	25.6
Écart moyen	8.9	1.5	1.2	/
Écart maximal	11.4	2.8	3.8	/

TABLE 2.2 – pK_a de carbones acides calculés avec et sans réaction **isodesmique**, avec et sans cycle thermodynamique. Les valeurs des colonnes 2, 3 et 5 sont tirées de [89] et celles de la colonne 4 de [76]. Le proton considéré est indiqué en violet sur les figures. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales.

phase aqueuse entre les produits et réactifs :

$$\Delta G_{re(sol)} = G_{(sol)}(A^-) + G_{(sol)}(BH) - G_{(sol)}(AH) - G_{(sol)}(B^-) \tag{2.21}$$

où l'enthalpie libre en solution $G_{(sol)}(X)$ d'un composant X s'écrit :

$$G_{(sol)}(X) = E_{(sol)}(X) + \Delta G_s(X) + \Delta G_{corr}(X) \tag{2.22}$$

Ici, $E_{(sol)}(X)$ est l'énergie électronique de la molécule X en solution, $\Delta G_s(X)$ l'enthalpie libre de solvatation et $\Delta G_{corr}(X)$ la correction entre l'énergie et l'enthalpie libre telle que décrite dans la section 1.3.3. C'est dans ce dernier terme que réside l'approximation majeure de cette méthode. En effet, le terme $\Delta G_{corr}(X)$ est calculé en utilisant l'approximation des gaz parfaits et est donc tout à fait inadapté à une molécule en solution. Cependant, malgré cette approximation béante, cette méthode donne d'excellents résultats pour le calcul des pK_a, notamment ceux des carbones acides mentionnés précédemment (colonne 4 du tableau 2.2) [76]. En effet, on obtient un écart moyen entre les valeurs calculées par cette méthode et les valeurs expérimentales de 1.2, ainsi qu'un écart maximal de 3.8, ce qui est aussi bon que les résultats obtenus avec le cycle thermodynamique incluant une réaction **isodesmique** où l'écart moyen est de 1.5 et l'écart maximal de 2.8.

Un point intéressant à noter avec cette procédure est qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de calcul très coûteuse pour obtenir la précision maximale, puisque toutes les espèces modélisées sont considérées en solution où l'erreur liée au modèle de solvant est prédominante. On observe ce phénomène dans le tableau 2.3 qui regroupe les résultats du calcul des pK_a de carbones acides pour trois méthodes :

- la méthode Hartree-Fock avec un solvant implicite CPCM/**UAHF** et la base 6-31+g(d) ;
- la fonctionnelle hybride B3LYP avec un solvant implicite CPCM/UAKS et la base 6-311++g(d,p) ;
- la **méthode composite** CBS-QB3 associée au modèle de solvant CPCM/UAKS, cette méthode associe une optimisation de géométrie de niveau B3LYP/6-311g(2d,d,p) à des corrections de niveau post Hartree-Fock.

Entre ces trois méthodes, la plus grande précision dans le calcul des pK_a est obtenue avec la méthode B3LYP, pour laquelle on a un écart moyen à la valeur expérimentale de 1.2 et un écart maximal de 3.8, alors que la **méthode composite**, qui est une méthode plus précise et coûteuse, donne un écart moyen de 2.2 et un écart maximal de 6.1. Notons que la méthode Hartree-Fock, qui est la moins coûteuse, donne des résultats moins bons que les deux autres méthodes, avec un écart moyen de 2.4 et un écart maximal de 7.7.

Cette procédure, utilisée avec la fonctionnelle B3LYP et le modèle de solvant CPCM/UAKS, donne de bons résultats appliquée à un jeu d'acides aminés, ce qui est

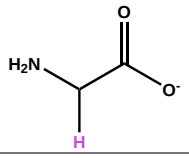
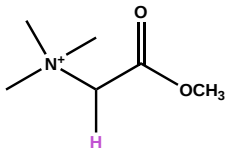
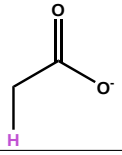
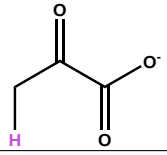
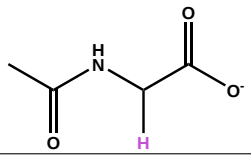
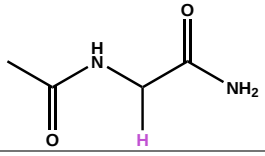
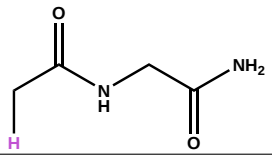
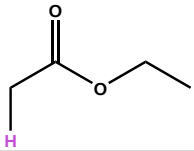
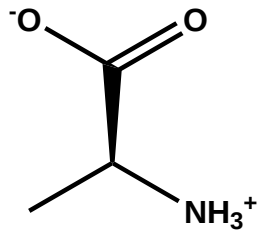
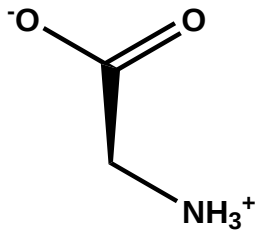
Méthode	HF/ 6-31+g(d) CPCM/UAHF	B3LYP/ 6-311++g(d,p) CPCM/UAKS	CBS-QB3 CPCM/UAKS	Valeurs exp.
	36.4	35.3	36.2	34
	15.5	14.2	14.4	18
	33.0	33.3	34.1	33.5
	15.8	17.4	16.1	17
	38.5	33.4	36.9	30.8
	27.4	23.5	26.6	23.9
	28.0	29.0	27.6	29.1
	25.4	24.6	25.3	25.6
Écart moyen	2.4	1.2	2.2	/
Écart maximal	7.7	3.8	6.1	/

TABLE 2.3 – pK_a de carbones acides calculés sans cycle thermodynamique avec différentes méthodes quantiques. Les valeurs sont tirées de [76]. Le proton considéré est indiqué en violet sur les figures. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales.

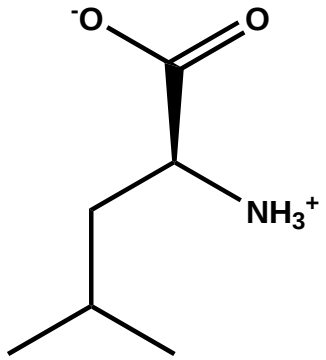
d'un intérêt particulier puisque la molécule qui nous intéresse est un triacide aminé. Ce jeu d'acides aminés que nous réutiliserons par la suite comme jeu test pour les méthodes est composé de cinq acides aminés simples : l'alanine, la glycine, la leucine, la méthionine et la valine. Ces acides aminés sont présentés Figure 2.4 avec leurs pK_a respectifs. Les résultats



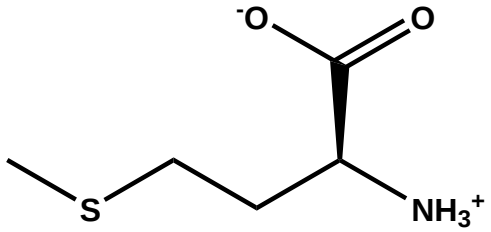
(a) Alanine, pK_{a1}=2.33, pK_{a2}=9.71



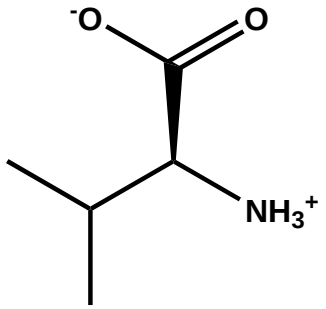
(b) Glycine, pK_{a1}=2.34, pK_{a2}=9.58



(c) Leucine, pK_{a1}=2.32, pK_{a2}=9.58



(d) Methionine, pK_{a1}=2.16, pK_{a2}=9.08



(e) Valine, pK_{a1}=2.16, pK_{a2}=9.52

FIGURE 2.4 – Le jeu d'acides aminés utilisé pour les tests et paramétrisations, et leurs pK_a expérimentaux

obtenus par Casasnovas *et al.* sur les acides aminés, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311++g(d,p) associé au solvant implicite CPCM/UAKS, avec la version G03.E01 du logiciel Gaussian sont excellents, puisqu'une erreur moyenne de seulement 0.25 unités de pK_a et une erreur maximal de 0.45 par rapport aux valeurs expérimentales ont été calculées (colonne 2 du tableau 2.4). Cependant il nous a été impossible de reproduire ces résultats. En effet, cette version du logiciel Gaussian présente un bug dans la construction des cavités de solvant, qui modifie légèrement l'enthalpie libre de solvatation du **zwitterion** par rapport aux versions où ce bug n'est pas présent. En utilisant la version non buguée G03.D02

du logiciel on obtient un écart moyen de 0.55 et un écart maximal de 0.96 (colonne 3 du tableau 2.4), ce qui est certainement moins précis, mais quand même un très bon résultat.

Logiciel	G03.E01	G03.D02	G09	G09	Valeurs exp.
Base	6-311++g(d,p)	6-311++g(d,p)	6-311++g(d,p)	6-311+g(d,p)	
Facteur d'échelle	sans	sans	sans	0,9877	
Alanine	1,96 9,68	2,56 9,08	0,22 8,36	2,34 8,61	2,33 9,71
Leucine	2,26 9,98	2,85 9,39	2,98 8,23	2,77 8,33	2,32 9,58
Methionine	1,91 9,30	2,72 8,48	2,62 7,68	2,39 7,54	2,16 9,08
Valine	2,47 9,07	2,98 8,56	2,9 9,72	2,74 9,77	2,27 9,52
Écart moyen	0,25	0,55	1,02	0,66	/
Écart maximal	0,45	0,96	2,11	1,54	/

TABLE 2.4 – pK_a des acides aminés tests calculés avec la fonctionnelles B3LYP et différentes bases et versions du logiciel Gaussian. Les pK_a de la deuxième colonne sont ceux calculés par Casasnovas *et al.* [76]. L'acide de référence dans la réaction **isodesmique** est la glycine. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales.

Pour éviter les problèmes de versions et pour pouvoir utiliser le logiciel sur différentes machines de calcul, nous avons choisi d'utiliser la version la plus récente du logiciel Gaussian, la version G09, qui ne présente pas non plus le bug de la version G03.E01. Avec cette méthode, on obtient des résultats légèrement moins bons puisqu'on a alors un écart moyen de 1.02 et un écart maximal de 2.11 par rapport aux valeurs expérimentales (colonne 4 du tableau 2.4). Enfin, avec la base 6-311+g(d,p), utilisée pour tous nos calculs sur la nicotianamine, et un facteur d'échelle de 0.9877 pour le calcul des enthalpies libres, on obtient un écart moyen très acceptable de 0.66 et un écart maximal de 1.54 par rapport aux valeurs expérimentales (colonne 5 du tableau 2.4).

Enfin, on notera que le passage de la version G03 à la version G09 du logiciel Gaussian met au jour un problème dans l'utilisation du modèle de solvant CPCM/UAKS. En effet, certains paramètres par défaut ayant été modifiés entre les deux versions, on note, dans la version G09, une instabilité dans les calculs sur les acides aminés avec le solvant CPCM/UAKS, qui tend à séparer un hydrogène du reste de la molécule lors de l'optimisation de géométrie et provoque une divergence dans cette dernière. Il convient donc de modifier un facteur multiplicatif du rayon de cavité (noté `ALPHA` dans le logiciel), de la valeur par défaut dans la version G09, 1.10, à la valeur par défaut dans la version G03, 1.20, pour faire converger les optimisations de géométrie des acides aminés et retrouver les valeurs d'enthalpie libre de la version G03. Dans le tableau 2.5 sont reportées pour exemple

les valeurs de l'enthalpie libre de solvatation de l'acide acétique, l'éthylamine et la glycine, calculées avec la méthode B3LYP et la base 6-31+g(d,p), pour la version G03 et la version G09 avec les deux valeurs de ce paramètre. On observe effectivement que l'enthalpie de solvatation obtenue avec `ALPHA`=1.20 dans la version G09 correspond à celle obtenue avec la version G03. Ce paramètre sera utilisé dans l'ensemble des calculs effectués avec le modèle de solvant CPCM/UAKS dans la suite de cette thèse.

Logiciel	G03	G09	G09
`ALPHA`	1.20	1.10	1.20
Acide acétique	-9.20	-15.02	-9.25
Éthylamine	-5.26	-9.65	-5.36
Glycine	-16.34	/	-16.66

TABLE 2.5 – Enthalpies de solvatation (en kcal/mol) de l'acide acétique, de l'éthylamine et de la glycine, calculées avec Gaussian 03 et Gaussian 09 et deux valeurs du paramètre `ALPHA`

2.2.3 Défi 2 : le poly-acide

Gérer le poly-acide

Le deuxième défi technique dans le calcul des pK_a de la nicotianamine est la prise en compte des multiples acidités de la nicotianamine. En effet, si macroscopiquement la nicotianamine possède six sites acides, donc six pK_a correspondant aux réactions de déprotonation de ces sites, au niveau moléculaire on a bien plus que six réactions possibles, car les sites acides peuvent se déprotoner dans des ordres variés donnant lieu à des réactions de déprotonation différentes. Par exemple, l'enthalpie de déprotonation de l'amine tertiaire terminale sera différente en fonction de la protonation ou non des amines secondaire ou primaire et des trois acides carboxyliques.

L'ensemble des formes de la nicotianamine, issues de ces différentes déprotonations, que nous avons considérées dans cette thèse est présenté dans les Figures 2.7 et 2.8. Au niveau de la nomenclature, on notera les différentes formes de la nicotianamine $NAH_n{}^{n\text{-}3}{}_{(abcdef)}$ où n est le nombre de protons ajoutés pour obtenir cette forme depuis l'état $NA^{3\text{-}}$ et les indices a, b, c, d, e et f indiquent la présence (valeur de 1) ou l'absence (valeur de 0) d'un proton sur le site acide correspondant (les sites acides sont numérotés sur la Figure 2.5). On remarquera que nous avons choisi d'ignorer un certain nombre de formes mono-anioniques et mono-cationiques de la nicotianamine, à savoir celles où l'on a à la fois un acide carboxylique et une amine déprotonés pour les formes mono-cationiques, et celles où l'on a à la fois un acide carboxylique et une amine protonés pour les formes mono-anioniques, car ces formes nous paraissaient être les plus improbables.

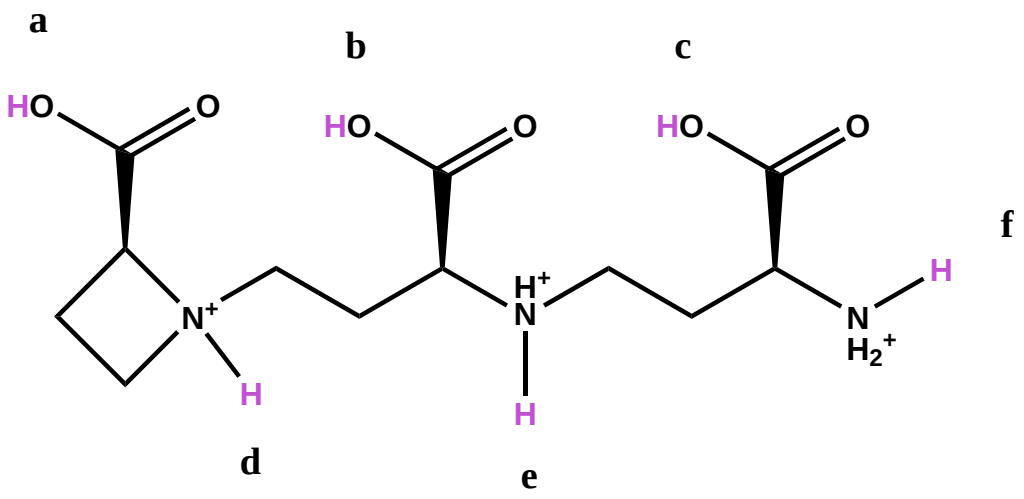


FIGURE 2.5 – Numérotation des sites acides de la nicotianamine

Pour prendre en compte les multiples déprotonations moléculaires trois méthodes différentes sont envisageables.

La première méthode consiste à se fier aux propositions des publications expérimentales pour l'ordre des déprotonations des sites acides. Les données expérimentales disponibles pour l'acide muginéique [90] suggèrent que celui-ci se déprotone d'abord par les acides carboxyliques, celui sur le cycle, puis l'acide central, puis l'acide terminal, puis par les amines, l'amine secondaire puis l'amine tertiaire (Figure 2.11). On peut supposer que l'ordre de déprotonation sera le même pour la nicotianamine en intercalant l'amine primaire entre l'acide carboxylique terminal et l'amine secondaire (Figure 2.6). Ces déprotonations respectent le bon sens chimique, mais elles négligent complètement les interactions intra-moléculaires, probables dans une molécule flexible, qui peuvent décaler l'ordre des déprotonations.

La deuxième solution consiste à considérer tous les chemins de réaction possibles, comme c'est parfois fait dans la littérature [91, 92]. Cependant si dans les cas cités, la quantité de chemins de déprotonation reste raisonnable, dans le cas de la nicotianamine elle est excessive (au moins une trentaine de réactions à considérer si on se limite aux formes neutres et cationiques de la Figure 2.7 et on néglige les possibilités de réarrangement entre deux formes de même charge).

Enfin, on peut se contenter de considérer le chemin de plus basse énergie. C'est-à-dire, pour chaque étape de protonation de la nicotianamine, on conserve uniquement la forme de plus basse énergie parmi les multiples possibles. Considérer uniquement la conformation de plus basse énergie pour le calcul de pK_a donne des résultats très corrects et assez proches de ceux que l'on peut obtenir en faisant une moyenne de Boltzmann des diverses conformations [93].

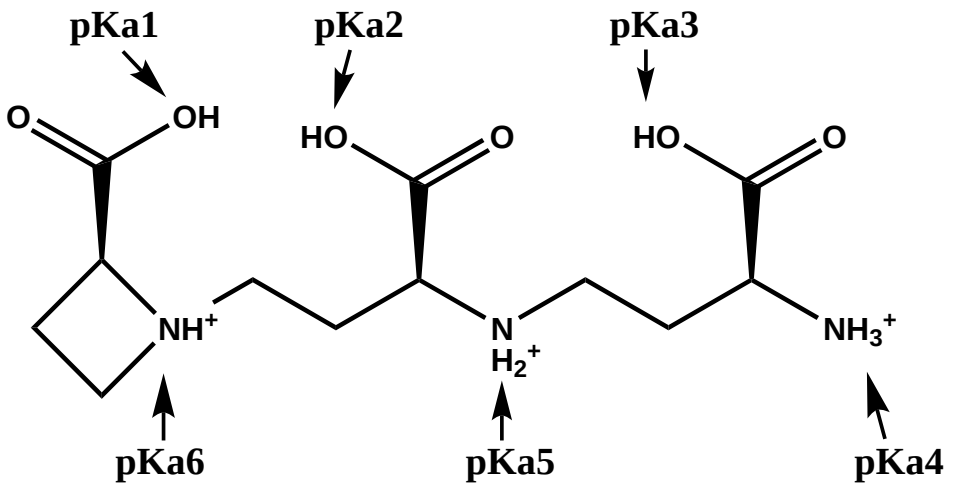


FIGURE 2.6 – Ordre de déprotonation de la nicotianamine considéré pour le calcul de pK_a par réaction **isodesmique**

Par la suite, nous avons choisi d'utiliser cette troisième solution pour l'étude de la nicotianamine, assortie d'une méthode graphique permettant de repérer facilement le chemin de plus basse énergie. Nous présenterons aussi des résultats obtenus en respectant la proposition expérimentale de l'ordre de déprotonation, pour comparaison.

La méthode graphique

Pour présenter notre méthode graphique, nous considérerons le cas d'un diacide AH_2^+, qui peut être, par exemple, un acide aminé. Ce diacide aura deux pK_a, pK_{a1} et pK_{a2}. On considère dans les équations suivantes le potentiel chimique des espèces plutôt que leurs enthalpies libres. Le potentiel chimique d'un système est la dérivée de l'enthalpie libre par rapport au nombre de molécules, elle s'exprime en kcal/mol.

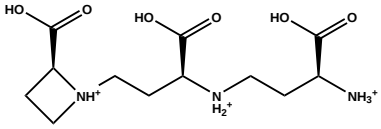
Considérons le potentiel chimique des systèmes $\{AH_2^+\}$, $\{AH + H^+\}$ et $\{A^- + 2H^+\}$ dans une solution parfaite, c'est-à-dire où l'enthalpie de mélange est nulle. On peut exprimer les potentiels chimiques de ces systèmes en fonction des potentiels chimiques des molécules qui les composent :

$$\mu_s(AH_2^+) \tag{2.23}$$

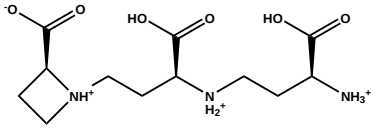
$$\mu_s(AH + H^+) = \mu_s(AH) + \mu_s(H^+) \tag{2.24}$$

$$\mu_s(A^- + 2H^+) = \mu_s(A^-) + 2\mu_s(H^+) \tag{2.25}$$

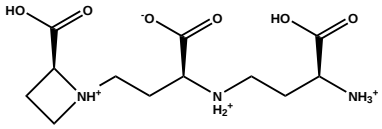
On décompose ensuite le potentiel chimique de chaque espèce X en un potentiel standard



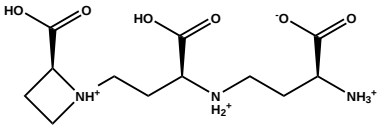
(a) $NAH_6{}^{3+}{}_{(111111)}$



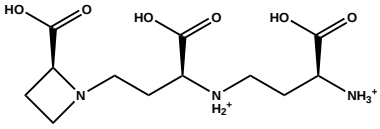
(b) $NAH_5{}^{2+}{}_{(011111)}$



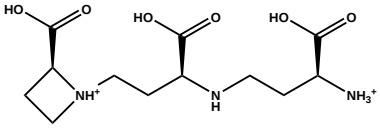
(c) $NAH_5{}^{2+}{}_{(101111)}$



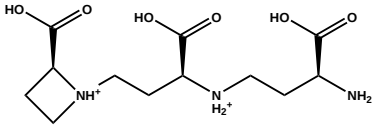
(d) $NAH_5{}^{2+}{}_{(110111)}$



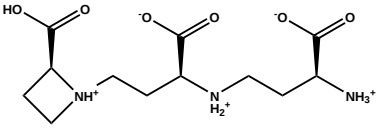
(e) $NAH_5{}^{2+}{}_{(111011)}$



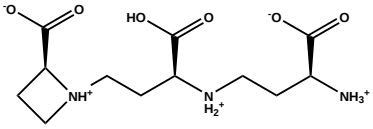
(f) $NAH_5{}^{2+}{}_{(111101)}$



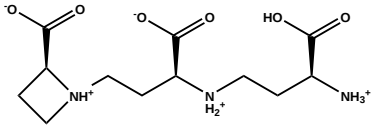
(g) $NAH_5{}^{2+}{}_{(111110)}$



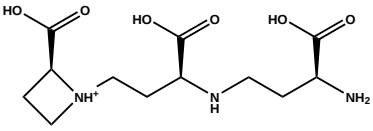
(h) $NAH_4{}^{+}{}_{(100111)}$



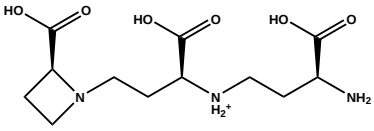
(i) $NAH_4{}^{+}{}_{(010111)}$



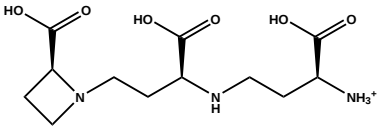
(j) $NAH_4{}^{+}{}_{(001111)}$



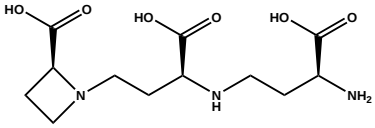
(k) $NAH_4{}^{+}{}_{(111100)}$



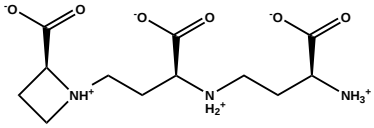
(l) $NAH_4{}^{+}{}_{(111010)}$



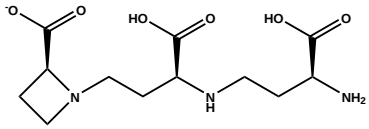
(m) $NAH_4{}^{+}{}_{(111001)}$



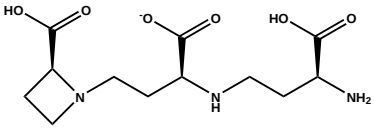
(n) $NAH_{3(111000)}$



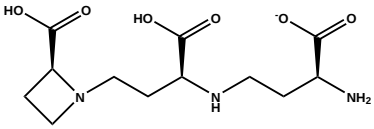
(o) $NAH_{3(000111)}$



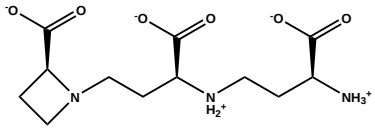
(p) $NAH_2{}^{-}{}_{(011000)}$



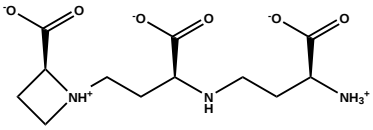
(q) $NAH_2{}^{-}{}_{(101000)}$



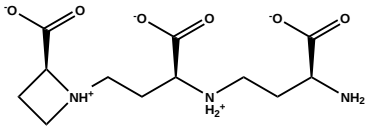
(r) $NAH_2{}^{-}{}_{(110000)}$



(s) $NAH_2{}^{-}{}_{(000011)}$

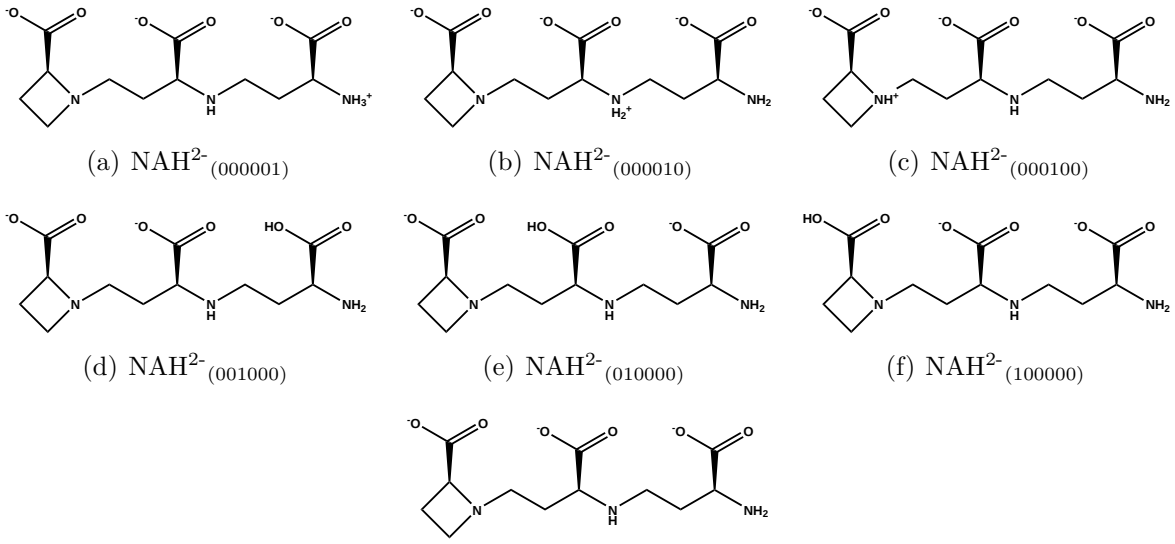


(t) $NAH_2{}^{-}{}_{(000101)}$



(u) $NAH_2{}^{-}{}_{(000110)}$

FIGURE 2.7 – Les formes de la nicotianamine considérées dans cette thèse (partie 1)



(a) $NAH^{2-}{}_{(000001)}$ (b) $NAH^{2-}{}_{(000010)}$ (c) $NAH^{2-}{}_{(000100)}$

(d) $NAH^{2-}{}_{(001000)}$ (e) $NAH^{2-}{}_{(010000)}$ (f) $NAH^{2-}{}_{(100000)}$

(g) $NA^{3-}{}_{(000000)}$

FIGURE 2.8 – Les formes de la nicotianamine considérées dans cette thèse (partie 2)

$\mu_s^0(X)$ et un terme dépendant de la concentration de l'espèce dans le milieu.

$$\mu_s(AH_2^+) = \mu_s^0(AH_2^+) + RT\ln[AH_2^+] \tag{2.26}$$

$$\mu_s(AH + H^+) = \mu_s^0(AH) + RT\ln[AH] + \mu_s^0(H^+) + RT\ln[H^+] \tag{2.27}$$

$$\mu_s(A^- + 2H^+) = \mu_s^0(A^-) + RT\ln[A^-] + 2\mu_s^0(H^+) + 2RT\ln[H^+] \tag{2.28}$$

On peut alors reformuler les équations (2.27) et (2.28) en fonction du pH qui est une fonction de la concentration en protons.

$$\mu_s(AH_2^+) = \mu_s^0(AH_2^+) + RT\ln[AH_2^+] \tag{2.29}$$

$$\mu_s(AH + H^+) = \mu_s^0(AH) + RT\ln[AH] + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10pH \tag{2.30}$$

$$\mu_s(A^- + 2H^+) = \mu_s^0(A^-) + RT\ln[A^-] + 2\mu_s^0(H^+) - 2RT\ln 10pH \tag{2.31}$$

Les espèces étant à l'équilibre thermodynamique, leurs potentiels chimiques sont égaux. On a donc :

$$\begin{aligned}&\mu_s^0(AH_2^+) + RT\ln[AH_2^+]\\&\qquad = \mu_s^0(AH) + RT\ln[AH] + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10pH\end{aligned} \tag{2.32}$$

$$\begin{aligned}\text{et } &\mu_s^0(AH) + RT\ln[AH] + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10 * pH\\&\qquad = \mu_s^0(A^-) + RT\ln[A^-] + 2\mu_s^0(H^+) - 2RT\ln 10pH\end{aligned} \tag{2.33}$$

En outre, on peut déduire de l'équation (2.4) que le pK_a d'un acide est le pH pour lequel les concentrations de l'acide et de sa base conjuguées sont égales. Ceci se traduit

dans le cas du diacide par les deux systèmes d'équations suivants :

$$\begin{cases} pH = pK_{a1} \\ \left[AH_2^+\right] = [AH] \end{cases} \tag{2.34}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a2} \\ [AH] = [A^-] \end{cases} \tag{2.35}$$

En combinant l'équation (2.32) et le système d'équations (2.34), on peut supprimer les termes dépendant des concentrations. De la même façon, on peut combiner les équations (2.33) et (2.35). On obtient ainsi les deux systèmes d'équations suivants :

$$\begin{cases} pH = pK_{a1} \\ \mu_s^0(AH_2^+) = \mu_s^0(AH) + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.36}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a2} \\ \mu_s^0(AH) + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10 * pH = \mu_s^0(A^-) + 2\mu_s^0(H^+) - 2RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.37}$$

Enfin, on réarrange les deux systèmes précédents pour obtenir les deux systèmes suivants :

$$\begin{cases} pH = pK_{a1} \\ \mu_s^0(AH) = \mu_s^0(AH_2^+) - \mu_s^0(H^+) + RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.38}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a2} \\ \mu_s^0(AH) = \mu_s^0(A^-) + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.39}$$

La méthode graphique consiste donc à tracer les droites D$_0$:$[\mu_s^0(AH) = f(pH)]$, D$_1$:$[\mu_s^0(AH_2^+) - \mu_s^0(H^+) + RT\ln 10 * pH = f(pH)]$ et D$_{-1}$:$[\mu_s^0(A^-) + \mu_s^0(H^+) - RT\ln 10 * pH = f(pH)]$. L'intersection des droites D$_0$ et D$_1$ sera le point pour lequel le pH est pK$_{a1}$, alors que les droites D$_0$ et D$_{-1}$ se croiseront au pK$_{a2}$.

Un exemple d'application de cette méthode graphique au cas de la valine est montré Figure 2.9.

On peut facilement étendre cette méthode graphique au cas d'un poly-acide tel que la nicotianamine. Les équations adaptées au cas de la nicotianamine seront présentées dans la section 2.3.1 avec les résultats des calculs de pK$_a$ de la nicotianamine.

Paramétrisation de $\mu_{eff}(H^+)$

Le tracé des courbes D$_0$, D$_1$ et D$_{-1}$, dépend non seulement du calcul des potentiels chimiques des espèces AH$_2^+$, AH et A$^-$, mais aussi de l'évaluation du potentiel chimique

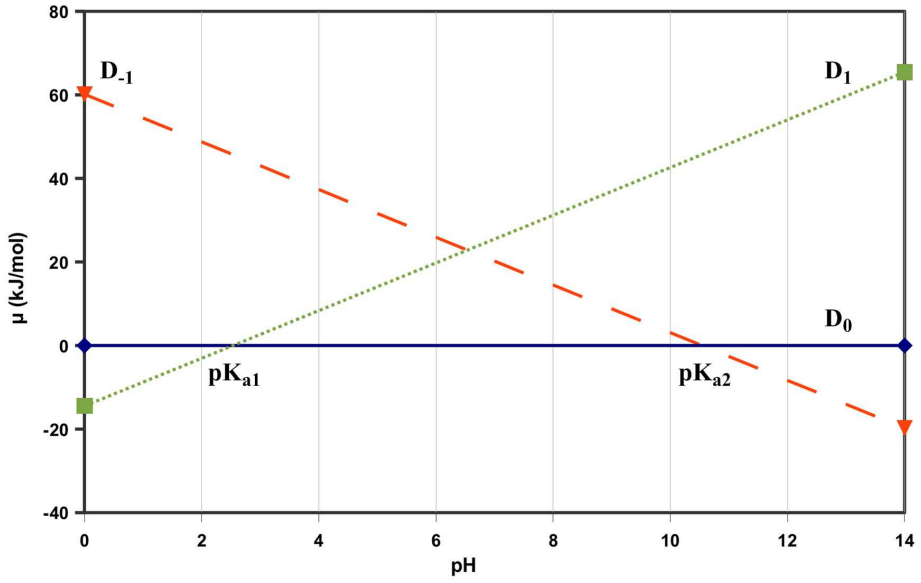


FIGURE 2.9 – Exemple d'application de la méthode graphique au cas d'un diacide, ici la valine

du proton H^+. Comme expliqué précédemment, le calcul des propriétés chimiques d'une espèce sans électrons dépasse le niveau de la chimie quantique. Plutôt que d'utiliser les valeurs précédemment décrites du potentiel chimique en phase gazeuse et de solvatation du proton, dont la somme donnerait un potentiel chimique en solution $\mu_s^0(H^+)$ de -270.27 kcal/mol, nous avons choisi d'utiliser une valeur paramétrée $\mu_{eff}(H^+)$ pour ce potentiel. Ce paramètre, optimisé sur un jeu d'acides de référence, joue un rôle de correction d'erreurs, d'une façon très semblable à l'acide de référence d'une réaction **isodesmique**.

On calcule le paramètre $\mu_{eff}(H^+)$ à partir du pK_a d'un ou plusieurs acides connus. On peut simplifier les systèmes d'équations (2.38) et (2.39) pour obtenir les deux équations :

$$\mu_s^0(AH) = \mu_s^0(AH_2^+) - \mu_s^0(H^+) + RT \ln 10 * pK_{a1} \tag{2.40}$$

$$\text{et } \mu_s^0(A^-) = \mu_s^0(AH) - \mu_s^0(H^+) + RT \ln 10 * pK_{a2} \tag{2.41}$$

De ces deux équations on déduit :

$$\mu_s^0(H^+) = \mu_s^0(AH_2^+) - \mu_s^0(AH) + RT \ln 10 * pK_{a1} \tag{2.42}$$

$$\text{et } \mu_s^0(H^+) = \mu_s^0(AH) - \mu_s^0(A^-) + RT \ln 10 * pK_{a2} \tag{2.43}$$

Grâce à ces deux dernières équations, nous avons pu calculer des valeurs approchées de $\mu_s^0(H^+)$ pour chaque pK_a du jeu d'acides aminés tests précédemment décrit (Figure 2.4). Le paramètre $\mu_{eff}(H^+)$ que nous avons utilisé est la moyenne des valeurs approchées de

$\mu_s^0(H^+)$ obtenues pour les acides aminés.

Le paramètre $\mu_{eff}(H^+)$ ayant pour but d'être un terme correctif des imprécisions de la méthode, il est fondamental d'en calculer un nouveau pour chaque méthode quantique ou modèle de solvant utilisé. Dans la suite des calculs de pK_a, nous avons utilisé les deux fonctionnelles B3LYP et M06 et le solvant implicite CPCM/UAKS seul ou utilisé en association avec trois molécules d'eau explicites, situées sur les trois acides carboxyliques de la nicotianamine. Nous avons calculé un paramètre $\mu_{eff}(H^+)$ indépendant pour chacune des quatre combinaisons fonctionnelle-modèle de solvant qui en découlent.

Pour le calcul des $\mu_{eff}(H^+)$ pour le modèle de solvant semi-explicite, nous avons ajouté une molécule d'eau dans la cavité de solvant des acides aminés, à proximité de la fonction acide carboxylique, considérant que l'ajout d'une molécule d'eau sur un monoacide aminé équivaut à l'ajout de trois molécules d'eau sur un triacide aminé.

Les valeurs de $\mu_{eff}(H^+)$ ainsi obtenues sont présentées à la ligne 3 du tableau 2.6.

Fonctionelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite
$\mu_{eff}(H^+)$	-270.65	-268.21	-267.70	-266.70
$\mu_{ma}(H^+)$	-270.15	-265.49	-266.24	-264.82
$\mu_{mb}(H^+)$	-271.14	-270.93	-269.15	-268.58

TABLE 2.6 – $\mu_{eff}(H^+)$ (en kcal/mol) calculé pour les fonctionnelles B3LYP et M06, associées à un modèle de solvant implicite ou semi-explicite

On trouvera, en outre, les valeurs de pK_a calculées sur les acides aminés tests avec les quatre combinaisons de fonctionnelles et modèles de solvant dans le tableau 2.7. On constate que la fonctionnelle B3LYP combinée au solvant implicite donne avec cette méthode graphique des résultats d'une qualité comparable voire supérieure à ceux qu'on avait avec la méthode non graphique (colonne 5 du tableau 2.4), puisqu'on atteint un écart moyen entre la valeur calculée et la valeur expérimentale de 0.50 unité de pK_a et un écart maximal entre ces valeurs de 1.34, contre 0.66 et 1.54 respectivement pour la méthode non graphique. En revanche, pour les autres combinaisons les résultats sont moins convaincants, puisqu'on ne descend pas en dessous de 1.07 pour l'écart moyen et 2.14 pour l'écart maximal.

D'une façon générale, la méthode graphique a tendance à sous-estimer les pK_{a1} des acides aminés tests et à surestimer leurs pK_{a2}. Ce phénomène est dû à un écart de description entre les deux pK_a d'un acide aminé. En effet, pour chaque combinaison, si on fait la moyenne des valeurs approchées de $\mu_s^0(H^+)$ calculées pour les pK_{a1} (que l'on note $\mu_{ma}(H^+)$) et celle des valeurs calculées pour les pK_{a2} (que l'on note $\mu_{mb}(H^+)$) on obtient deux valeurs notablement différentes (qui sont détaillées aux lignes 4 et 5 du tableau 2.6).

Fonctionnelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite	Valeurs exp.
Glycine	1.62 10.74	0.41 12.36	1.91 11.55	1.69 10.84	2.34 9.58
Alanine	1.74 9.52	0.46 11.14	1.14 10.28	0.40 10.40	2.33 9.71
Leucine	2.22 9.37	0.28 10.94	0.69 10.05	0.73 10.74	2.32 9.58
Méthionine	1.89 8.79	0.44 10.56	1.64 9.27	-0.26 10.20	2.19 9.08
Valine	2.16 10.86	-0.14 12.43	0.71 11.66	1.97 12.18	2.27 9.52
Écart moyen Écart maximal	0.50 1.34	2.00 2.91	1.07 2.14	1.38 2.66	/ /

TABLE 2.7 – pK_a des acides aminés tests calculés pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant avec la méthode graphique utilisant un $\mu_{eff}(H^+)$ moyenné. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales.

L'écart entre ces deux valeurs va de seulement 0.99 kcal/mol, pour la fonctionnelle B3LYP utilisée avec un solvant implicite, à 5.44 kcal/mol, pour la même fonctionnelle utilisée avec un solvant semi-explicite, qui se révèle être la combinaison la plus imprécise. Cet écart implique que les pK_{a1} et pK_{a2}, qui seraient très bien décrits en utilisant respectivement $\mu_{ma}(H^+)$ et $\mu_{mb}(H^+)$, sont mal décrits avec $\mu_{eff}(H^+)$ qui est la moyenne des deux.

Dans le cas du modèle de solvant semi-explicite, l'écart de description entre les pK_a des acides carboxyliques (pK_{a1}) et des amines (pK_{a2}), qui mène à un écart important entre $\mu_{ma}(H^+)$ et $\mu_{mb}(H^+)$, est facilement explicable. En effet, notre modèle de solvant semi-explicite consiste en l'ajout d'une molécule d'eau dans la cavité de solvant des acides carboxyliques. La solvatation de ces derniers sera donc mieux décrite que celle des amines.

La méthode graphique à deux paramètres

Au vu de ces erreurs systématiques, il semble logique de tenter d'améliorer le calcul de ces pK_a en utilisant deux valeurs effectives différentes : $\mu_{ma}(H^+)$ pour le calcul des pK_{a1} et $\mu_{mb}(H^+)$ pour le calcul des pK_{a2}. Les résultats obtenus avec cette méthode sont présentés dans le tableau 2.8.

Comme on s'y attendait, les calculs des pK_a des acides aminés sont bien plus précis en utilisant deux valeurs effectives du potentiel chimique du proton plutôt qu'une valeur moyennée. Avec cette méthode, les combinaisons de fonctionnelles et modèles de solvant sont toutes à peu près équivalentes. Les résultats légèrement meilleurs avec la fonctionnelle

Fonctionnelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite	Valeurs exp.
Glycine	1.98 10.38	2.40 10.37	2.98 10.48	3.07 9.46	2.34 9.58
Alanine	2.10 9.16	2.46 9.15	2.20 9.21	1.78 9.02	2.33 9.71
Leucine	2.58 9.01	2.27 8.95	1.76 8.98	2.10 9.36	2.32 9.58
Méthionine	2.25 8.43	2.43 8.57	2.70 8.21	1.12 8.82	2.19 9.08
Valine	2.52 10.50	1.86 10.43	1.78 10.60	3.35 10.81	2.27 9.52
Écart moyen Écart maximal	0.47 0.98	0.43 0.91	0.63 1.08	0.62 1.29	/ /

TABLE 2.8 – pK$_a$ des acides aminés tests calculés pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant avec la méthode graphique utilisant des valeurs de $\mu_{ma}(H^+)$ et $\mu_{mb}(H^+)$ différentes. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales.

B3LYP qu'avec la fonctionnelle M06 et on observe un manque de stabilité de la fonctionnelle M06 associée à un solvant semi-explicite, qui garde un écart maximal entre valeurs expérimentales et calculées de 1.29.

Notons cependant qu'étant donnés la grande similitude entre les acides aminés considérés et le nombre réduit de valeurs expérimentales utilisées dans la paramétrisation (à savoir dix pK$_a$), il eût été inquiétant que nous n'arrivions pas à reproduire avec deux paramètres ces mêmes valeurs expérimentales. Ce modèle ne trouvera un sens véritable que s'il permet une amélioration par rapport au modèle à un paramètre dans le calcul de pK$_a$ d'autres systèmes, tels la nicotianamine.

2.3 pK$_a$ de la nicotianamine

2.3.1 Résultats de la méthode graphique

Quand on étend la méthode graphique au cas de la nicotianamine, on obtient les systèmes d'équations suivants :

$$\begin{cases} pH = pK_{a1}(NA) \\ \mu_s(NAH_5^{2+}) - 2\mu_{eff}(H^+) + 2RT\ln 10 * pH \\ \qquad = \mu_s(NAH_6^{3+}) - 3\mu_{eff}(H^+) + 3RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.44}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a2}(NA) \\ \mu_s(NAH_4^+) - \mu_{eff}(H^+) + RT\ln 10 * pH \\ \qquad = \mu_s(NAH_5^{2+}) - 2\mu_{eff}(H^+) + 2RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.45}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a3}(NA) \\ \mu_s(NAH_3) = \mu_s(NAH_4^+) - \mu_{eff}(H^+) + RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.46}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a4}(NA) \\ \mu_s(NAH_2^-) + \mu_{eff}(H^+) - RT\ln 10 * pH = \mu_s(NAH_3) \end{cases} \tag{2.47}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a5}(NA) \\ \mu_s(NAH^{2-}) + 2\mu_{eff}(H^+) - 2RT\ln 10 * pH \\ \qquad = \mu_s(NAH_2^-) + \mu_{eff}(H^+) - RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.48}$$

$$\begin{cases} pH = pK_{a6}(NA) \\ \mu_s(NA^{3-}) + 3\mu_{eff}(H^+) - 3RT\ln 10 * pH \\ \qquad = \mu_s(NAH^{2-}) + 2\mu_{eff}(H^+) - 2RT\ln 10 * pH \end{cases} \tag{2.49}$$

Pour trouver les pK_a on doit tracer les droites D_n :$[\mu_s(NAH_{n+3}^n) + n\mu_{eff}(H^+) - nRT\ln 10 * pH = f(pH)]$ où n est la charge de la nicotianamine pour chacune des formes considérées (Figures 2.7 et 2.8). Une fois ce tracé effectué, on conserve uniquement les droites qui participent à la courbe d'énergie la plus basse, car elles correspondent aux formes stables de la nicotianamine. Un exemple de ce traitement est présenté à la Figure 2.10 qui montre le tracé des droites D_n, avant et après simplification, dans le cas où on utilise la fonctionnelle B3LYP et un solvant implicite. Les intersections des droites de plus basse énergie sont les pK_a recherchés.

Les versions simplifiées des graphiques pour les autres combinaisons sont présentées sur les figures 2.12, 2.13 et 2.14. De plus, les pK_a ainsi calculés sont résumés et comparés aux valeurs expérimentales dans les tableau 2.10 et 2.11. On analysera ces données plus loin dans le manuscrit. Notons, pour l'instant, pour compléter ce tableau, que la valeur expérimentale du pK_{a1} de la nicotianamine peut être estimée entre 1.5 et pK_{a2}. En effet, il correspond probablement à la déprotonation d'un acide carboxylique qui, pour les acides aminés, s'effectue dans cet intervalle de pH.

2.3.2 Comparaison des méthodes de traitement du poly-acide

Dans un premier temps on compare les résultats obtenus par réaction **isodesmique**, en respectant les suggestions expérimentales d'ordre de déprotonation de la nicotianamine (Figure 2.6), à ceux obtenus par la méthode graphique. Pour la réaction **isodesmique**, on a utilisé les pK_a de l'acide muginéique comme référence pour les pK_a pK_{a1}, pK_{a2}, pK_{a3}, pK_{a5} et pK_{a6} et l'alanine comme référence pour le pK_a pK_{a4} de l'amine tertiaire qui n'a

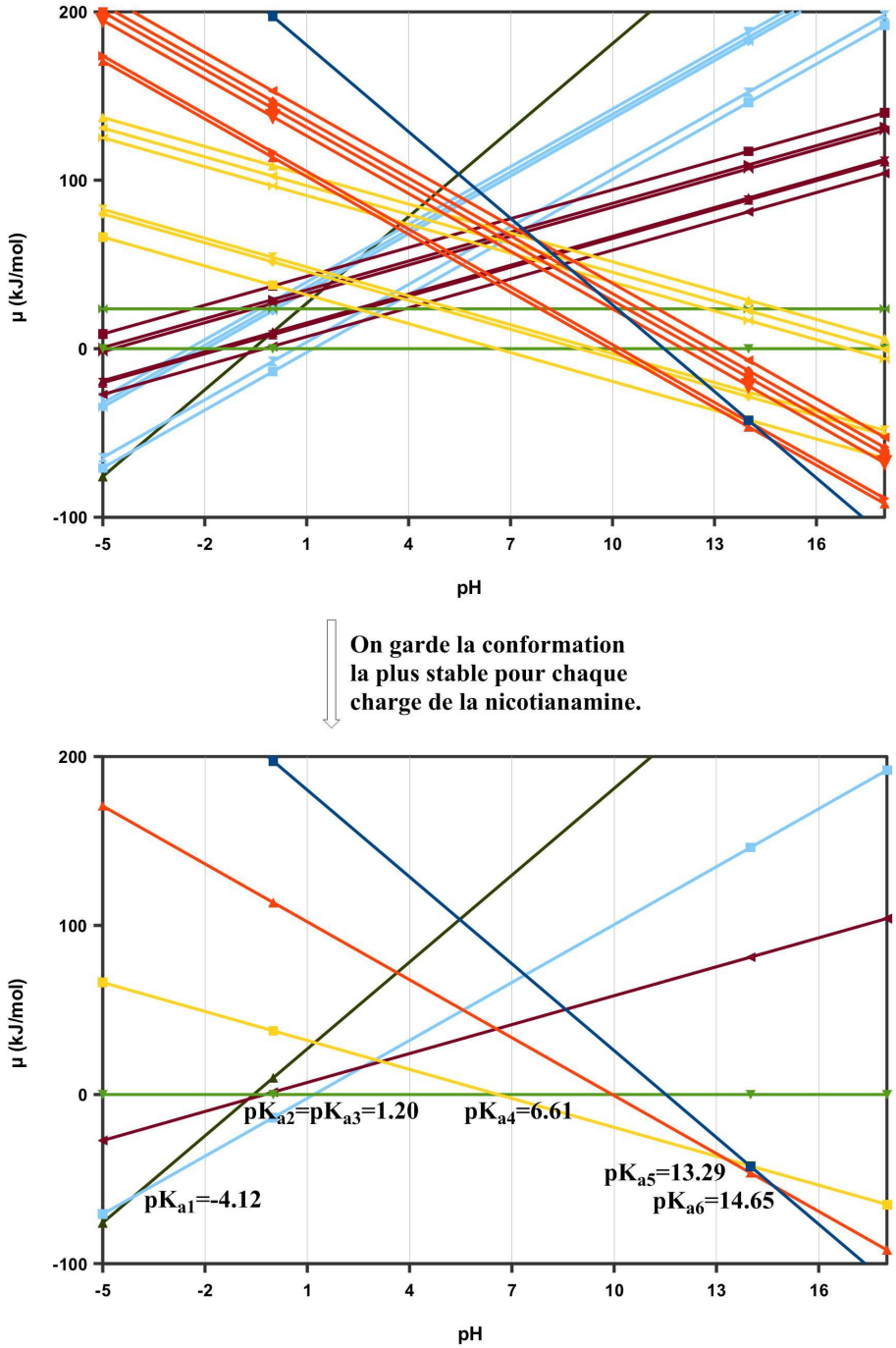


FIGURE 2.10 – Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour chaque forme de la nicotianamine considéré puis pour les formes de plus basse énergie - Fonctionnelle B3LYP, solvant implicite. La droite verte foncée est D_{-3}, les droites bleues claires sont les droites D_{-2}, les droites marrons les droites D_{-1}, les droites vertes claires les droites D_0, les droites jaunes les droites D_1, les droites oranges les droites D_2 et la droite bleue foncée est D_3.

pas d'équivalent sur l'acide muginéique (Figure 2.11).

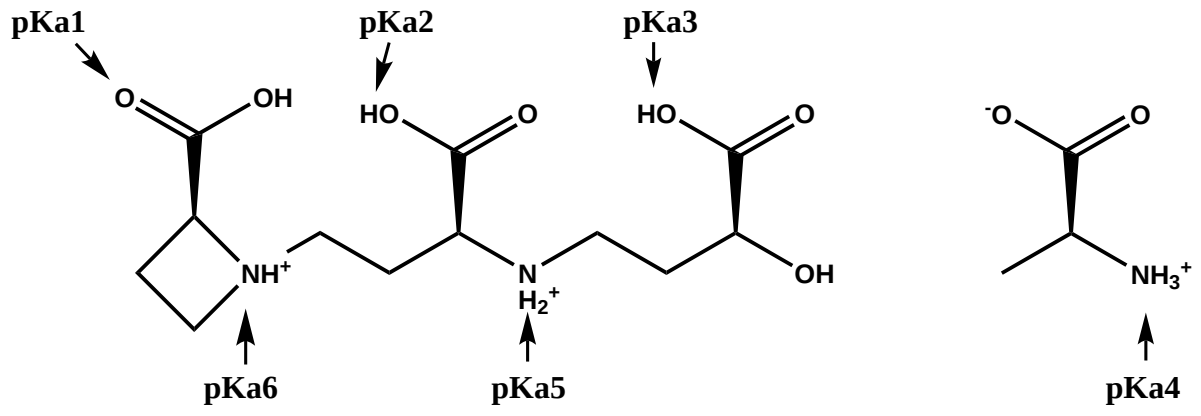


FIGURE 2.11 – Acides de référence pour le calcul de pK_a par réaction **isodesmique**

Les pK_a calculés par ces deux méthodes en utilisant la fonctionnelle B3LYP et le solvant CPCM/UAKS sont présentés dans le tableau 2.9. Les résultats obtenus avec la réaction **isodesmique** sont aussi mauvais qu'on l'avait craint. En effet, les pK_a obtenus par cette méthode ne sont pas dans le même ordre que les valeurs expérimentales ce qui révèle une différence entre l'ordre de déprotonation suggéré (Figure 2.6) et l'ordre de déprotonation calculé. Cette différence est liée à la possibilité de réarrangement conformationnel de la molécule, susceptible de stabiliser certaines formes par des interactions intra-moléculaires. L'ordre de déprotonation que l'on observe dans la méthode graphique est le suivant :

$$\begin{aligned} NAH^{3+}_{6(111111)} &\rightleftharpoons NAH^{2+}_{5(111110)} + H^+ \rightleftharpoons NAH^{+}_{4(100111)} + 2H^+ \\ &\rightleftharpoons NAH_{3(000111)} + 3H^+ \rightleftharpoons NAH^{-}_{2(000101)} + 4H^+ \\ &\rightleftharpoons NAH^{2-}_{(000010)} + 5H^+ \rightleftharpoons NA^{3-}_{(000000)} + 6H^+ \end{aligned} \tag{2.50}$$

On constate que la transition entre certaines formes nécessite la réorganisation préalable ou rétrospective des protons, notamment la transition entre les formes $NAH^{2-}{}_{(000010)}$ et $NAH_2{}^{-}{}_{(000101)}$, et entre les formes $NAH_4{}^{+}{}_{(100111)}$ et $NAH_5{}^{2+}{}_{(111110)}$. La prédiction de l'ordre de déprotonation de la nicotianamine n'est pas significativement modifiée entre les deux fonctionnelles et les deux modèles de solvant utilisés.

2.3.3 Comparaison des fonctionnelles et modèles de solvant

Méthode graphique à un paramètre

Le tableau 2.10 présente les pK_a obtenus avec la méthode graphique à un paramètre pour les deux fonctionnelles et les deux modèles de solvant. Le pK_{a4} est le seul pk_a de la nicotianamine inclus dans l'intervalle de pH physiologique [5.5-8.5] et qui peut de ce

Méthode	Réaction isodesmique	Méthode graphique	Valeurs exp. [35]
pK$_{a1}$	5.25	-4.12	*n.d.*
pK$_{a2}$	2.12	1.20	2.35
pK$_{a3}$	-6.62	1.20	3.27
pK$_{a4}$	9.22	6.61	7.73
pK$_{a5}$	10.66	13.29	9.64
pK$_{a6}$	5.13	14.65	10.05

TABLE 2.9 – pK$_a$ de la nicotianamine avec une réaction **isodesmique** usuelle et avec notre méthode graphique

fait avoir une influence importante sur la distribution en complexes de la nicotianamine dans les tissus. C'est donc celui dont le calcul précis sera le plus important. Ce pK$_a$ est reproduit avec une précision équivalente, de 1.1, par les deux modèles de solvants pour la fonctionnelle B3LYP et largement sous-estimé par la fonctionnelle M06 quelque soit le modèle de solvant.

Fonctionnelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite	Valeurs exp. [35]
pK$_{a1}$	-4.12	-1.25	-5.49	-4.46	*n.d.*
pK$_{a2}$	1.20	0.79	3.16	1.68	2.35
pK$_{a3}$	1.20	0.79	4.38	1.68	3.27
pK$_{a4}$	6.61	8.82	4.83	5.55	7.73
pK$_{a5}$	13.29	11.61	13.25	13.16	9.64
pK$_{a6}$	14.65	17.65	16.14	16.56	10.05

TABLE 2.10 – pK$_a$ de la nicotianamine calculés avec la méthode graphique à un paramètre pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant

Pour ce qui est de pK$_{a1}$, pK$_{a2}$ et pK$_{a3}$, l'ensemble des combinaisons de fonctionnelles et modèles de solvant sous-estime ces pK$_a$, ce qui est symptomatique de la méthode graphique à un paramètre, sauf la combinaison de M06 avec le solvant implicite qui surestime pK$_{a2}$ et pK$_{a3}$. La fonctionnelle M06 est plus performante pour ces deux pK$_a$ que la méthode B3LYP avec les deux modèles de solvant car elle sous-estime moins ces valeurs. À l'inverse pour pK$_{a1}$, la fonctionnelle B3LYP sous-estime moins les valeurs que M06 et on obtient une valeur quasi-vraisemblable de -1.25 pour cette fonctionnelle combinée au solvant semi-explicite.

Pour les pK$_a$ plus élevés que sont pK$_{a5}$ et pK$_{a6}$, on surestime systématiquement les valeurs, ce qui est là encore attendu avec la méthode graphique à un paramètre. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la méthode B3LYP et les solvants implicite et explicite pour pK$_{a6}$ et pK$_{a5}$ respectivement. Ces pK$_a$ sont plus intéressants que les pK$_a$ faibles car ils entrent en jeu dans la déprotonation de la nicotianamine nécessaire à sa fixation aux

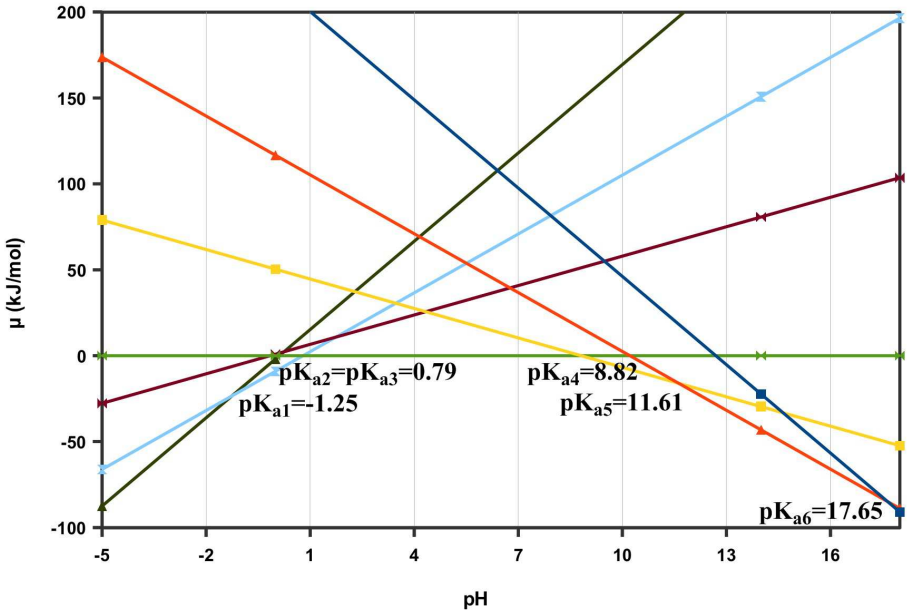


FIGURE 2.12 – Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle B3LYP, solvant semi-explicite. La droite verte foncée est D_{-3}, la droite bleue claire D_{-2}, la droite marron D_{-1}, la droite verte claire D_0, la droite jaune D_1, la droite orange D_2 et la droite bleue foncée D_3.

métaux. En ce sens on peut dire que la fonctionnelle B3LYP présente pour cette méthode de meilleures performances que la fonctionnelle M06.

Méthode graphique à deux paramètres

On a aussi appliqué la méthode graphique à deux paramètres au calcul des pK_a de la nicotianamine. Pour ce faire, on a utilisé le paramètre $\mu_{ma}(H^+)$ pour le tracé des droites D_3, D_2 et D_1, c'est-à-dire pour le calcul de pK_{a1}, pK_{a2} et pK_{a3}, et le paramètre $\mu_{mb}(H^+)$ pour le tracé des droites D_{-1}, D_{-2} et D_{-3}, c'est-à-dire pour le calcul de pK_{a4}, pK_{a5} et pK_{a6}. En effet, les trois premiers pK_a de la nicotianamine correspondent vraisemblablement à des acides carboxyliques, comme le pK_{a1} des acides aminés tests, alors que les trois derniers correspondent probablement à des amines, comme le pK_{a2} des acides aminé. Les résultats sont reportés dans le tableau 2.11.

Dans le cas de la méthode à deux paramètres, la fonctionnelle B3LYP reproduit bien mieux pK_{a4} que la fonctionnelle M06 qui le sous-estime complètement. La méthode B3LYP utilisée avec un solvant semi-explicite donne un écart de seulement 0.90, mais les valeurs obtenues avec B3LYP de 6.25 pour le solvant implicite et 6.83 pour le solvant semi-explicite restent plus proches de la valeur expérimentale de von Wiren *et al.* [17], 6.92, que de celle

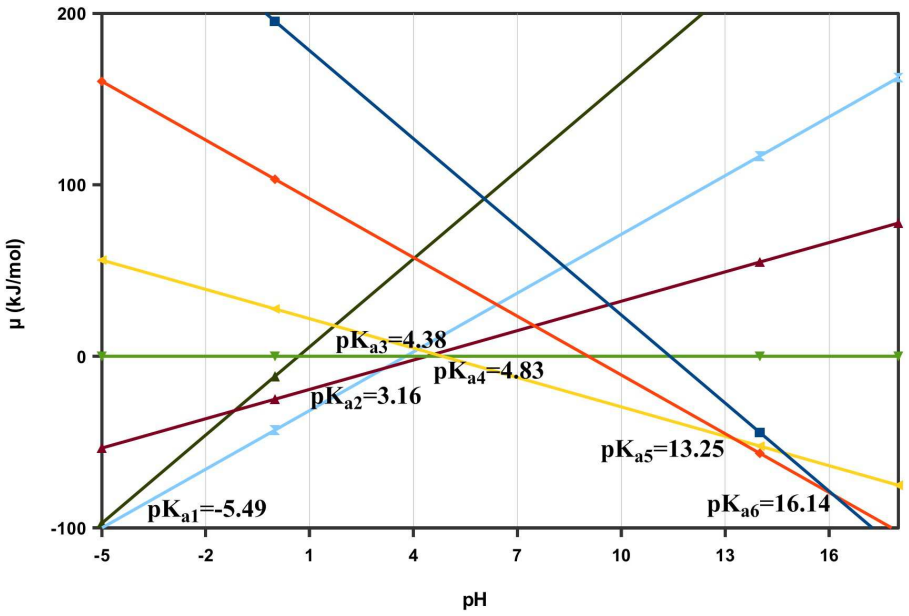


FIGURE 2.13 – Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle M06, solvant semi-explicite. La droite verte foncée est D_{-3}, la droite bleue claire D_{-2}, la droite marron D_{-1}, la droite verte claire D_0, la droite jaune D_1, la droite orange D_2 et la droite bleue foncée D_3.

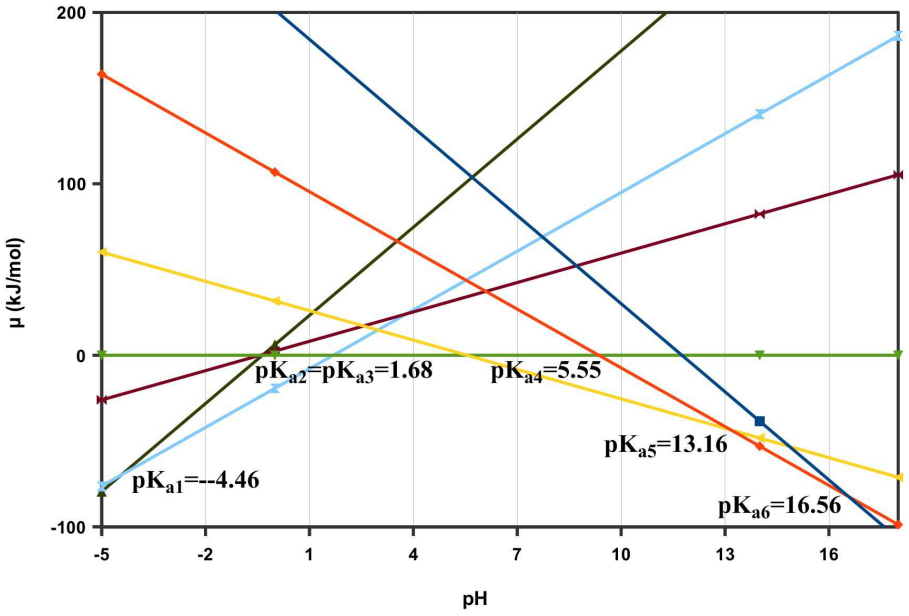


FIGURE 2.14 – Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle M06, solvant semi-explicite. La droite verte foncée est D_{-3}, la droite bleue claire D_{-2}, la droite marron D_{-1}, la droite verte claire D_0, la droite jaune D_1, la droite orange D_2 et la droite bleue foncée D_3.

Fonctionnelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite	Valeur exp. [35]
pK_{a1}	-3.76	0.74	-4.43	-3.08	*n.d.*
pK_{a2}	1.56	2.79	4.22	3.06	2.35
pK_{a3}	1.56	2.79	4.61	3.06	3.27
pK_{a4}	6.25	6.83	4.61	4.17	7.73
pK_{a5}	12.93	9.62	12.19	11.78	9.64
pK_{a6}	14.29	15.66	15.07	15.18	10.05

TABLE 2.11 – pK_a de la nicotianamine calculé avec la méthode graphique à deux paramètres pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant

de Hider *et al.* [35], 7.73.

Les valeurs calculées de pK_{a5} et pK_{a6} sont moins surestimées avec cette méthode qu'elles ne l'étaient avec la méthode à un paramètre, puisqu'on a un écart maximal avec la valeur expérimentale de 3.29 pour pK_{a5} et de 5.57 pour pK_{a6}. Pour le calcul de pK_{a5}, le modèle de solvant semi-explicite donne les meilleurs résultats, avec un écart à l'expérience de seulement 0.02 avec la fonctionnelle B3LYP. Le calcul de pK_{a6} est assez semblable pour les quatre combinaisons de fonctionnelle et modèle de solvant.

Pour ce qui est du calcul de pK_{a1}, pK_{a2} et pK_{a3}, on sous-estime moins les valeurs avec la méthode à deux paramètres qu'avec celle à un paramètre. Le modèle de solvant semi-explicite conduit aux meilleurs résultats pour la méthode à deux paramètres, et combiné à la fonctionnelle B3LYP, il permet même une estimation raisonnable de pK_{a1}.

Concernant la reproduction des tendances et de la performance globale, la fonctionnelle B3LYP est meilleure, puisque plus qu'elle donne des résultats raisonnables pour tout les pK_a de la nicotianamine, et l'utilisation d'un solvant semi-explicite améliore systématiquement le résultat. La méthode M06 donne un profil de pK_a plus éloigné de l'expérience, en particulier parce qu'elle ne parvient pas à reproduire correctement l'écart important entre pK_{a3} et pK_{a4}.

On constate que la méthode graphique à deux paramètres apporte un véritable gain de précision par rapport à celle à un paramètre.

Performances calculatoires

Intéressons nous enfin aux performances en temps de calcul des différentes combinaisons de fonctionnelle et modèle de solvant. Le temps de calcul nécessaire pour obtenir les fréquences de vibration de la forme $NA^{3-}{}_{(000000)}$ sont reportés dans le tableau 2.12.

Si les fonctionnelles B3LYP et M06 nécessitent le même temps de calcul pour les fré-

Fonctionelle Modèle de solvant	B3LYP implicite	B3LYP semi-explicite	M06 implicite	M06 semi-explicite
Temps (heures)	45	68	45	92

TABLE 2.12 – Temps de calcul en heures nécessaire à l'obtention des fréquences de vibration de la molécule $NA^{3-}{}_{(000000)}$ pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant

quences de vibration avec un solvant implicite, l'augmentation de temps de calcul lié à l'ajout de trois molécules d'eau explicites est bien plus importante avec la fonctionnelle M06 qu'avec la fonctionnelle B3LYP. Outre l'augmentation du temps des calculs d'énergie et de fréquence quand on ajoute des molécules d'eau explicites dans une cavité de solvant, on a aussi une perte de stabilité importante dans les optimisations de géométrie qui augmente notablement le nombre de pas d'optimisation nécessaires à la convergence. Cette perte de stabilité des optimisations de géométrie est plus marquée avec M06 qu'avec B3LYP, au point qu'il a été impossible, avec cette méthode, d'obtenir un minimum énergétique (au sens où le calcul de fréquence ne donne que des valeurs positives) pour certaines formes cationiques de la nicotianamine.

Au vu des mauvaises performances temporelles de la fonctionnelle M06, nous avons choisi de nous contenter de la fonctionnelle B3LYP pour l'étude des complexes de la nicotianamine.

2.4 pK$_a$ des complexes

2.4.1 Résultats

Pour l'étude des pK$_a$ des complexes de la nicotianamine, les pK$_a$ recherchés étant plus difficilement attribuables *a priori* que pour la nicotianamine, nous avons choisi d'utiliser la méthode graphique à un paramètre. Les pK$_a$ obtenus pour les complexes de la nicotianamine avec les quatre métaux considérés, le cuivre, le fer II et III, le nickel et le zinc sont présentés dans le tableau 2.13. Ils permettent de définir des intervalles de pH de prédominance des différents états de protonation des complexes qui sont montrés Figure 2.15.

À l'exception du complexe de la nicotianamine avec le fer III, l'ensemble des complexes présente deux pK$_a$ dans l'intervalle [0-14]. Cependant, seuls les complexes avec le cuivre et éventuellement le zinc (avec le modèle de solvant semi-explicite) présentent des pK$_a$ dans l'intervalle de pH physiologique [5.5-8.5]. Pour ces deux métaux, le complexe avec la nicotianamine est complètement déprotoné au pH 7.5, celui du **phloème**, et une fois protoné au pH 5.5, celui du **xylème**. Les autres complexes, avec le nickel, le fer II et le fer

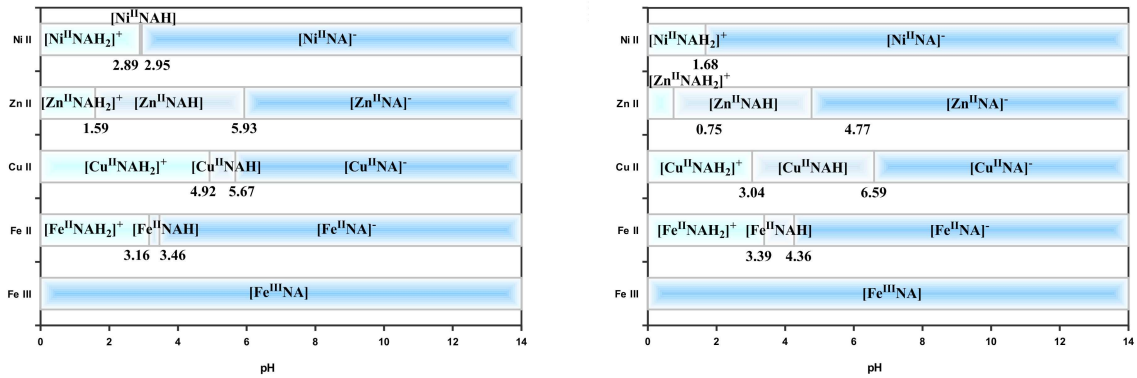
(a)

Métal	Ni^{II}	Zn^{II}	Cu^{II}	Fe^{II}	Fe^{III}
pK_{a1}	2.89	1.59	4.92	3.16	/
pK_{a2}	2.95	5.93	5.67	3.46	/

(b)

Métal	Ni^{II}	Zn^{II}	Cu^{II}	Fe^{II}	Fe^{III}
pK_{a1}	1.68	0.75	3.04	3.39	/
pK_{a2}	1.68	4.77	6.59	4.26	/

TABLE 2.13 – pK_a des complexes métal-nicotianamine calculés avec la fonctionnelle B3LYP pour un modèle de solvant implicite (a) et semi-explicite (b)



(a) (b)

FIGURE 2.15 – Domaines de prédominance des différentes formes des complexes métal-nicotianamine calculés avec la fonctionnelle B3LYP pour un modèle de solvant implicite (a) et semi-explicite (b)

III, sont complètement déprotonés à la fois dans le **phloème** et dans le **xylème**.

2.4.2 Influence des pK_a sur l'affinité aux métaux

Les pK_a des complexes et de la nicotianamine peuvent être utilisés pour corriger la constante de réaction expérimentale de la nicotianamine afin d'obtenir une constante d'affinité dépendant du pH. Cette nouvelle constante est le logarithme de la constante de réaction entre la forme prédominante de la nicotianamine et le métal pour donner la forme prédominante du complexe au pH considéré.

Si on prend le complexe de la nicotianamine avec le cuivre comme exemple, on peut calculer les constantes effectives de chélation au pH du **xylème** et du **phloème**. À pH 5.5 la forme prédominante de la nicotianamine est NAH_3 et la forme prédominante du complexe avec le cuivre est $[Cu^{II}NAH]$, ce qui donne la réaction de complexation suivante :

$$NAH_3 + Cu^{2+} \rightleftharpoons [Cu^{II}NAH] + 2H^+ \tag{2.51}$$

ce qui nous donne la constante de réaction :

$$K_{NA,Cu,5.5} = \frac{[[Cu^{II}NAH]][H^+]^2}{[Cu^{2+}][NAH_3]} \tag{2.52}$$

$$= \frac{[[Cu^{II}NA]^-]}{[Cu^{2+}][NA^{3-}]} \frac{[[Cu^{II}NAH]]}{[[Cu^{II}NA]^-][H^+]} \times \frac{[NA^{3-}][H^+]}{[NAH^{2-}]} \frac{[NAH^{2-}][H^+]}{[NAH_2^-]} \frac{[NAH_2^-][H^+]}{[NAH_3]} \tag{2.53}$$

$$= \frac{K_{NA,Cu}K_{a6}(NA)K_{a5}(NA)K_{a4}(NA)}{K_{a2}(Cu^{II}NA)} \tag{2.54}$$

où $\log(K_{NA,Cu})$ est la constante de chélation expérimentale du cuivre, disponible dans le tableau 1.1. On a donc la constante de chélation effective :

$$\begin{aligned}\log(K_{NA,Cu,5.5}) = \log(K_{NA,Cu}) + pK_{a6}(Cu^{II}NA) \\ -pK_{a6}(NA) - pK_{a5}(NA) - pK_{a4}(NA)\end{aligned} \tag{2.55}$$

De même à pH 7.5, où la forme prédominante de la nicotianamine est NAH$_3$ et la forme prédominante du complexe est [Cu^{II}NA]$^-$, on a la réaction :

$$NAH_3 + Cu^{2+} \rightleftharpoons [Cu^{II}NA]^- + 3H^+ \tag{2.56}$$

La constante de réaction est alors :

$$K_{Cu,7.5} = \frac{[[Cu^{II}NA]^-][H^+]^3}{[Cu^{2+}][NAH_3]} \tag{2.57}$$

$$= \frac{[[Cu^{II}NA]^-]}{[Cu^{2+}][NA^{3-}]} \frac{[NA^{3-}][H^+]}{[NAH^{2-}]} \frac{[NAH^{2-}][H^+]}{[NAH_2^-]} \frac{[NAH_2^-][H^+]}{[NAH_3]} \tag{2.58}$$

$$= K_{Cu}K_{a6}(NA)K_{a5}(NA)K_{a4}(NA) \tag{2.59}$$

ce qui nous donne une constante de chélation de :

$$\log(K_{Cu,7.5}) = \log(K_{Cu}) - pK_{a6}(NA) - pK_{a5}(NA) - pK_{a4}(NA) \tag{2.60}$$

À partir des équations (2.55) et (2.60) on peut calculer la différence de constante effective entre le **phloème** et le **xylème** :

$$\log(K_{Cu,7.5}) - \log(K_{Cu,5.5}) = -pK_{a6}(Cu^{II}NA) \tag{2.61}$$

D'une façon plus générale on peut écrire la différence de constante de chélation de la nicotianamine pour un métal M entre le **phloème** et le **xylème** :

$$\log(K_{M,7.5}) - \log(K_{M,5.5}) = \sum_{5.5}^{7.5} pK_a(NA) - \sum_{5.5}^{7.5} pK_a(MNA) \tag{2.62}$$

où les deux sommes représentent respectivement la somme des pK_a de la nicotianamine compris entre 5.5 et 7.5 et la somme des pK_a du complexe présents dans le même intervalle.

Dans la pratique, la première somme est nulle pour tous les métaux, ce qui impliquerait que l'affinité de la nicotianamine aux métaux à pH 5.5 est toujours supérieur ou égale à celle à pH 7.5. En fait, l'équation (2.62) néglige complètement la présence possible de plusieurs formes de la nicotianamine en équilibre aux abords des pK_a. C'est le cas à pH 7.5, où la proximité immédiate avec le pK_{a4} de la nicotianamine montre la présence de la forme NAH_2^- en équilibre avec la forme NAH_3. De ce fait, la valeur de pK_{a4} doit être prise en compte de façon pondérée dans la somme des pK_a compris entre 5.5 et 7.5.

Ainsi, si la somme des pK_a des complexes compris dans l'intervalle [5.5,7.5] est aussi nulle, on aura une perte d'affinité entre le pH du **phloème** et celui du **xylème**. Cette perte d'affinité sera amoindrie si le complexe présente des pK_a entre 5.5 et 7.5. Comme on a pris en compte le pK_{a4} de la nicotianamine, on doit prendre en compte au moins partiellement les pK_a du complexe de 4.5 à 8.5 pour considérer les mélanges possibles de formes.

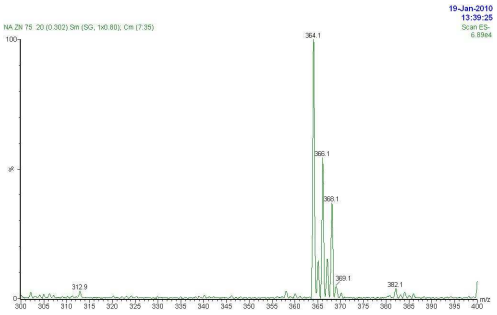
2.4.3 Comparaison aux données expérimentales

Nous avons choisi de comparer nos résultats aux données de spectrométrie de masse obtenues par Manuel Larrouy au cours de sa thèse [94]. Il a mesuré les spectres de masse du mélange nicotianamine-ions pour les cinq ions étudiés, aux pH 5.5 et 7.5. Les spectres de masse avec le cuivre II à pH 5.5 et le fer II à pH 7.5 ne sont pas montrés car ils sont inexploitables. Les autres spectres sont montrés Figure 2.16. On doit garder à l'esprit que la concentration d'un complexe métal-nicotianamine ne dépend pas seulement de son affinité avec la nicotianamine, mais aussi de son affinité avec le solvant, ici un mélange eau-acétonitrile, qui peut elle aussi dépendre du pH.

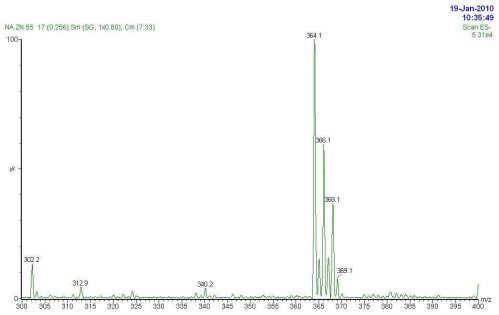
Dans le cas du fer III, on observe entre le spectre à pH 7.5 et celui à pH 5.5, une élévation du pic à 302.2 correspondant à la nicotianamine conjointement à une diminution du pic à 356.1 correspondant au complexe $[Fe^{III}NA]^-$, ce qui dénote d'une diminution de la stabilité du complexe entre les pH 7.5 et 5.5. Cette perte de stabilité est en accord avec l'absence de pK_a de ce complexe dans l'intervalle [4.5,8.5].

Dans le cas du zinc, le pic à 364.1 correspondant au complexe n'est pas significativement modifié entre les deux pH considérés. On voit cependant apparaître à pH 5.5 un petit pic à 302.2 correspondant à la nicotianamine, ce qui suggère une légère diminution du pK_a cohérente avec la présence d'un pK_a de ce complexe à 5.93, selon la méthode B3LYP associée au modèle de solvant continu, ou à 4.77, selon la méthode B3LYP associée au modèle de solvant semi-explicite.

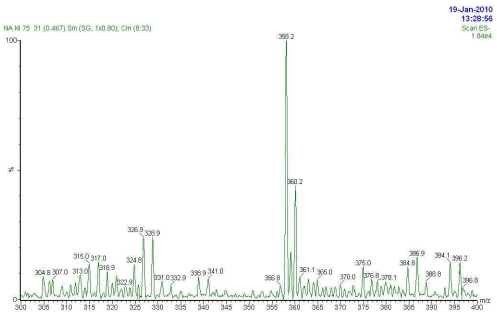
Dans le cas du complexe de la nicotianamine avec le nickel, seul le pic du complexe à



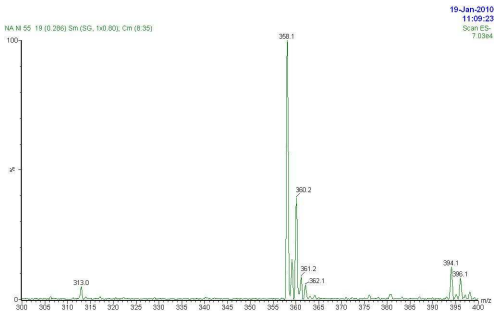
(a) Zn^{II} à pH=7.5



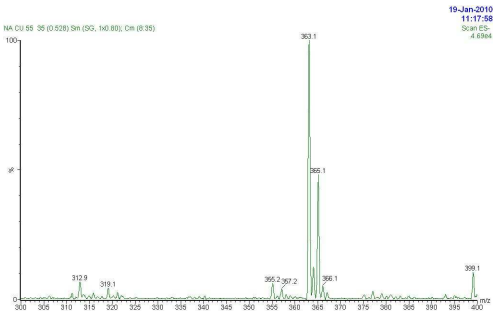
(b) Zn^{II} à pH=5.5



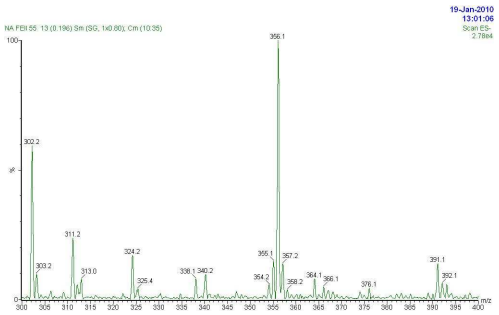
(c) Ni^{II} à pH=7.5



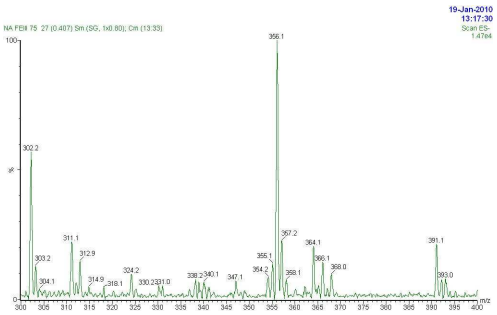
(d) Ni^{II} à pH=5.5



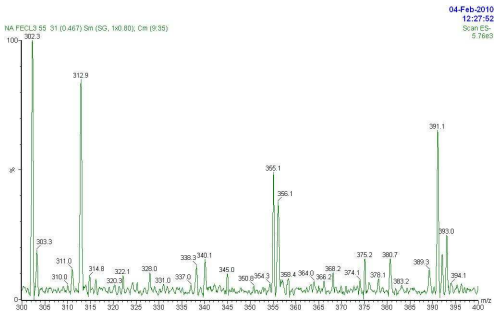
(e) Cu^{II} à pH=7.5



(f) Fe^{II} à pH=5.5



(g) Fe^{III} à pH=7.5



(h) Fe^{III} à pH=5.5

FIGURE 2.16 – Spectres de masse des complexes métal-nicotianamine à pH 5.5 et 7.5

358.2 est observé pour les deux pH. Or, on ne calcule pas de pK_a pour ce complexe au dessus de 3 quelle que soit la méthode considérée, ce qui suggérerait une diminution de l'affinité entre pH 7.5 et pH 5.5. Cette observation implique que soit le pK_{a2} de ce complexe est largement sous-estimé, soit que l'affinité à pH 7.5 est assez grande pour que l'affinité à pH 5.5 même diminuée soit toujours supérieure à l'affinité au solvant.

Enfin, les cas du fer II et du cuivre sont plus complexes à discuter puisqu'il nous manque un spectre pour chacun de ces deux métaux. On peut cependant remarquer que le spectre du mélange du fer II avec la nicotianamine à pH 5.5 montre un pic important de la nicotianamine à 302.2. La présence de ce pic semble en accord avec la diminution d'affinité prévue de ce métal entre les pH 7.5 et 5.5, même si l'absence du spectre à pH 7.5 nous empêche de confirmer que le pic n'était pas déjà présent à un pH plus élevé.

On a vu précédemment (Figure 1.2) que la nicotianamine joue un rôle dans le transport au sein du **xylème** du zinc et du cuivre, mais pas des autres métaux. Ces deux métaux sont ceux pour lesquels on observe, d'après nos calculs, un pK_a au dessus du pH 5.5 du **xylème**. La stabilisation du complexe aux pH faibles engendré par la présence de ce pK_a est cohérente avec l'observation expérimentale précédente.

2.5 Conclusion

2.5.1 Bilan sur les méthodes utilisées

Dans ce chapitre nous avons présenté deux méthodes graphiques originales, utilisant un ou deux paramètres empiriques optimisés, qui nous ont permis d'étudier les pK_a de la nicotianamine en surmontant les difficultés inhérentes à cette étude que sont le caractère **zwitterionique** de la nicotianamine et sa poly-acidité. Les paramètres utilisés servent non seulement à remplacer le calcul de l'enthalpie libre du proton, mais ils permettent aussi une compensation d'erreur dans le calcul des pK_a. Ces méthodes présentent des approximations fondamentales faites dans un souci de simplification, notamment dans le calcul de l'enthalpie libre en solution des différents composants. Elles nous ont néanmoins permis d'obtenir des résultats de qualité sur le calcul des pK_a des acides aminés, dont la nicotianamine.

Des deux méthodes présentées, la méthode utilisant deux paramètres est celle qui donne les meilleurs résultats, puisqu'elle permet d'obtenir des écarts aux valeurs expérimentales de moins d'une unité de pK_a, non seulement sur le jeu d'acides aminés test, mais aussi sur les cinq premiers pK_a de la nicotianamine. Entre les deux fonctionnelles que nous avons testées, B3LYP présente les meilleures performances pour ces calculs. De plus, le modèle de solvant semi-explicite, malgré son coût en temps de calcul supérieur, présente

un véritable gain de performance d'au moins une unité de pK_a par rapport au modèle de solvant implicite.

Nous avons aussi calculé les pK_a des complexes de la nicotianamine avec les métaux de transition étudiés grâce à la méthode à un paramètre. Celle-ci semble produire des tendances correctes, qui peuvent être correlées aux propriétés expérimentales, même si le manque de données expérimentales numériques nous empêche d'évaluer correctement ses performances.

2.5.2 Perspectives d'amélioration des résultats

Malgré l'amélioration que l'on a pu obtenir en passant d'une méthode graphique à un paramètre à une méthode graphique à deux paramètres, on a encore des imprécisions sur les pK_a, notamment extrêmes (pK_{a1} et pK_{a6}), de la nicotianamine. On pourrait très certainement améliorer encore la précision de cette méthode en engageant une étude conformationnelle de la nicotianamine par dynamique moléculaire. On serait ainsi certain de bien utiliser le minimum global de la surface d'énergie de la nicotianamine pour le calcul des pK_a, surtout lorsqu'on rajoute des molécules d'eau. En effet, étant donné la facteur de proportionnalité de 1.36 entre les différences d'enthalpie libre en kcal/mol et les pK_a, une erreur assez faible sur l'énergie du minimum, 1 kcal/mol par exemple, peut engendrer une augmentation non négligeable de l'erreur sur le pK_a, 0.74. La prise en compte d'autres minima pour corriger l'enthalpie libre obtenue pourrait aussi augmenter la précision du pK_a obtenu.

Il faudrait en outre déterminer si la méthode graphique à deux paramètres peut être intelligemment appliquée au calcul des pK_a des complexes de la nicotianamine. Par ailleurs, on gagnerait en précision dans la comparaison de ces pK_a aux données expérimentales avec une étude de l'affinité des métaux avec le solvant en fonction du pH et si l'on pouvait obtenir des données expérimentales plus complètes.

Chapitre 3

Chélation de la nicotianamine

Sommaire

3.1 Introduction **78**

3.2 Structure des complexes **78**

3.2.1 Remarques préliminaires 78

3.2.2 Avec le zinc 80

3.2.3 Avec le cuivre 81

3.2.4 Avec le nickel 83

3.2.5 Avec le fer II 85

3.2.6 Avec le fer III 87

3.2.7 Bilan sur le calcul des structures 89

3.3 Calcul des constantes de chélation **89**

3.3.1 Méthodes 91

La méthode directe 91

La méthode par échange de métal 92

La méthode par échange de ligand 92

3.3.2 Résultats 93

3.4 Conclusion **96**

3.1 Introduction

Le deuxième objectif de cette thèse est l'étude de la chélation de la nicotianamine avec des métaux de transition. On cherche à établir un protocole capable non seulement de reproduire la structure des complexes entre la nicotianamine et les métaux de transition, mais aussi de calculer les constantes de chélation associées à ces complexes. En effet, on souhaite pouvoir calculer, à terme, les constantes de chélation d'analogues de la nicotianamine, afin de rechercher ceux ayant un ordre d'affinité aux métaux différent de celui de la nicotianamine.

Parmi les multiples métaux de transition pouvant former des complexes avec la nicotianamine, nous avons choisi d'en considérer quatre : le cuivre, le fer dans les états d'oxydation II et III, le nickel et le zinc. Plusieurs autres métaux, comme le cobalt et le manganèse, bien qu'intéressants, n'ont pas été considérés ici en raison du temps de calcul important que cela aurait nécessité. Le cuivre, le fer et le zinc sont des choix logiques car ce sont les métaux les plus communément présents chez les plantes et dont les relations à la nicotianamine ont été le plus décrites. Cependant, le fer présente des difficultés d'identification expérimentale, en raison de ses deux états d'oxydation possibles, et les calculs sur les complexes du cuivre sont compliqués par la méconnaissance de sa structure de coordination. Nous avons donc choisi d'étoffer la série de métaux considérée par l'ajout du nickel.

Rappelons que les propriétés de complexes décrites dans ce chapitre sont calculées avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-311+g(d,p). On utilise en outre le modèle de solvant implicite CPCM/UAKS, seul et dans une association semi-explicite avec trois molécules d'eau situées aux alentours des acides carboxyliques de la nicotianamine. De plus, dans un souci de cohérence avec le chapitre précédent et au sein des équations, on calculera l'enthalpie libre des complexes suivant l'équation (2.22) adaptée aux formes **zwitterioniques**.

Nous présenterons dans un premier temps les structures géométriques et électroniques des complexes étudiés, avant de présenter les différentes méthodes de calcul des constantes de chélation envisagées, et leurs résultats.

3.2 Structure des complexes

3.2.1 Remarques préliminaires

Pour décrire la géométrie des différents complexes, on adoptera la numérotation de la nicotianamine présentée Figure 3.1. En outre, lorsque les acides carboxyliques sont déprotonés, leurs oxygènes sont indiscernables, on notera donc O_a un oxygène du site a,

indistinctement qu'il s'agisse de l'oxygène O_{a1} ou O_{a2} (et de même pour O_b et O_c).

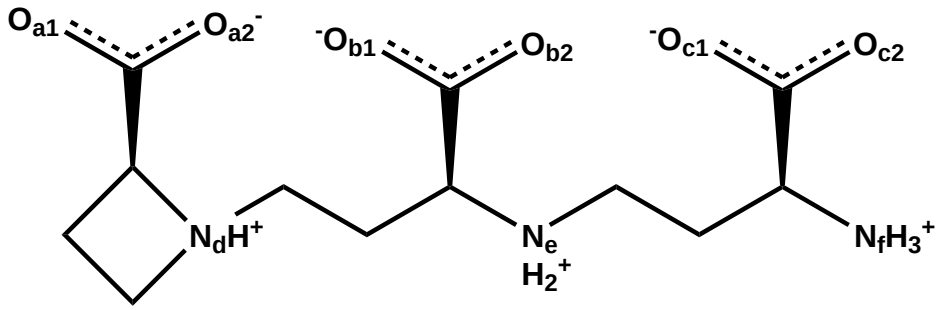


FIGURE 3.1 – Nomenclature des atomes de la nicotianamine

Rappelons en outre que la présence de ligands autour d'un métal de transition provoque une levée de dégénérescence des orbitales atomiques 3d du métal. L'ordre des orbitales 3d dépend alors de la symétrie du complexe formé. L'organisation théorique de ces orbitales pour les trois géométries de complexe que nous rencontrerons dans ce chapitre est représentée Figure 3.2. Dans la pratique, l'observation des orbitales du métal est difficile car en DFT elles sont hautement mélangées à celles des ligands. De plus, en fonction de la géométrie du complexe certaines inversions peuvent apparaître entre ces orbitales. Afin de pouvoir observer ces orbitales, nous avons utilisé une analyse de type **NBO** (*natural bond orbital*) qui permet d'obtenir des orbitales moléculaires plus proches des orbitales atomiques.

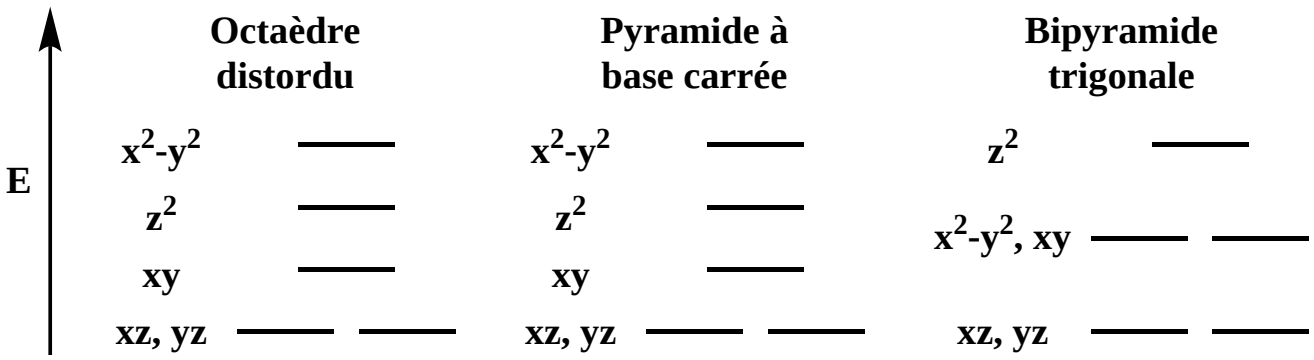
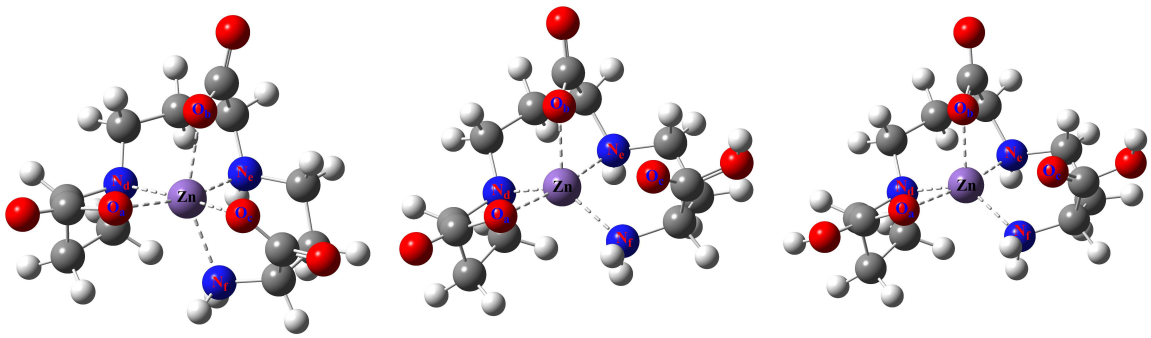


FIGURE 3.2 – Niveaux d'énergie théoriques des orbitales 3d des métaux de transition pour trois géométries de complexes différentes d'axe principal z : l'octaèdre distordu, la pyramide à base carrée et la bipyramide trigonale

3.2.2 Avec le zinc

On étudie le complexe de la nicotianamine avec l'ion Zn^{2+}. À l'état d'oxydation II, le zinc présente une couche de valence [d^{10}] et se trouve donc à l'état de spin singulet. Associé à la nicotianamine, il forme un complexe aussi à l'état singulet.

Rappelons que le complexe de la nicotianamine avec le zinc présente deux pK_a dans l'intervalle de pH étudié [0-14]. Nous avons estimé ces pK_a à 1.59 et 5.93 en utilisant le modèle de solvant implicite, et à 0.75 et 4.77 en utilisant le modèle de solvant semi-explicite (dans la partie 2.4.1). Ces deux pK_a délimitent les zones de prédominance de trois complexes de la nicotianamine avec le zinc, le complexe $[Zn^{II}NA]^-$ à pH élevé, le complexe $[Zn^{II}NAH]$ entre les deux pK_a et le complexe $[Zn^{II}NAH_2]^+$ à pH très acide. Les structures de ces trois complexes, calculées avec le modèle de solvant implicite, sont représentées Figure 3.3.



(a) $[Zn^{II}NA]^-$ pH>5.93 (b) $[Zn^{II}NAH]$ pH 1.59 à 5.93 (c) $[Zn^{II}NAH_2]^+$ pH<1.59

FIGURE 3.3 – Structures des complexes de la nicotianamine avec le zinc, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite

Les distances, angles et angles dièdres clés de ces trois complexes sont résumés dans le tableau 3.1. On sépare ces paramètres géométriques entre ceux qui décrivent le plan équatorial de coordination, et ceux qui décrivent les atomes situés en position axiale.

À pH élevé, le complexe de la nicotianamine avec le zinc présente une géométrie octaédrique distordue dont l'axe principal z est un axe passant approximativement par le métal et les atomes O_b et N_f. Les contraintes stériques importantes au sein d'un ligand **hexadentate** provoquent des distorsions de ce complexe octaédrique. On observe ces distorsions dans l'angle entre les atomes en position axiale et le métal, $\alpha(O_bZnN_f)$, qui est de 150.9° au lieu de la valeur idéale de 180°, et dans les angles dièdres du plan équatorial $\beta(O_aN_dN_eO_c)$ et $\beta(O_aN_dN_eN_f)$ dont les valeurs sont de 5.4° et 5.2° respectivement au lieu des 0° correspondant à un plan véritable. On observe des orbitales moléculaires typiques d'un complexe octaédrique distordu, puisque l'orbitale **NBO** HO (haute occupée) possède

Complexe		$[Zn^{II}NA]^-$	$[Zn^{II}NAH]$	$[Zn^{II}NAH_2]^+$
Domaine de pH		>5.93	5.93 à 1.59	<1.59
Paramètres des atomes en position axiale	$d(O_aZn)$	2.17	2.07	2.04
	$d(N_dZn)$	2.19	/	/
	$\alpha(O_bZnN_f)$	150.9	/	/
Paramètres des atomes en position équatoriale	$d(O_aZn)$	2.08	2.07	2.21
	$d(N_dZn)$	2.28	2.18	2.18
	$d(N_eZn)$	2.19	2.17	2.14
	$d(O_cZn)$	2.18	/	/
	$d(N_fZn)$	/	2.10	2.07
	$\beta(O_aN_dN_eO_c)$	5.4	/	/
	$\beta(O_aN_dN_eZn)$	5.2	3.6	4.1
	$\beta(O_aN_dN_eN_f)$	/	34.1	33.2

TABLE 3.1 – Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du zinc, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite. Les distances sont exprimées en angströms et les angles et angles dièdres en degrés.

une forte composante 3d sur le métal de type (x^2-y^2) et la composante 3d de l'orbitale HO-1 est de type (z^2). On trouve aussi les orbitales $3d_{xy}$, d_{xz} et d_{zy} du zinc comme composantes des orbitales moléculaires HO-5, HO-7 et HO-8 respectivement.

À des pH inférieurs à pK_{a2}, la protonation de l'acide carboxylique *c* provoque un perte du caractère **hexadentate** de la nicotianamine. On a alors un complexe **pentadentate**. L'ordre des orbitales 3d du métal observé, (x^2-y^2), puis (z^2), puis (xy), puis (xz) et enfin (yz), mets en évidence le fait que le complexe a la symétrie d'une pyramide à base carrée. Cette géométrie est cependant particulièrement distordue, puisque les angles dièdres définissant le plan équatorial, $\beta(O_aN_dN_eZn)$ et $\beta(O_aN_dN_eN_f)$, sont de 3.6° et 34.1°, ce qui est très éloigné des 0° d'un plan véritable. On observe aussi que la perte de liaison avec l'oxygène O_c entraîne une diminution significative des distances de liaison entre le métal et les autres oxygènes et azotes qui lui sont liés.

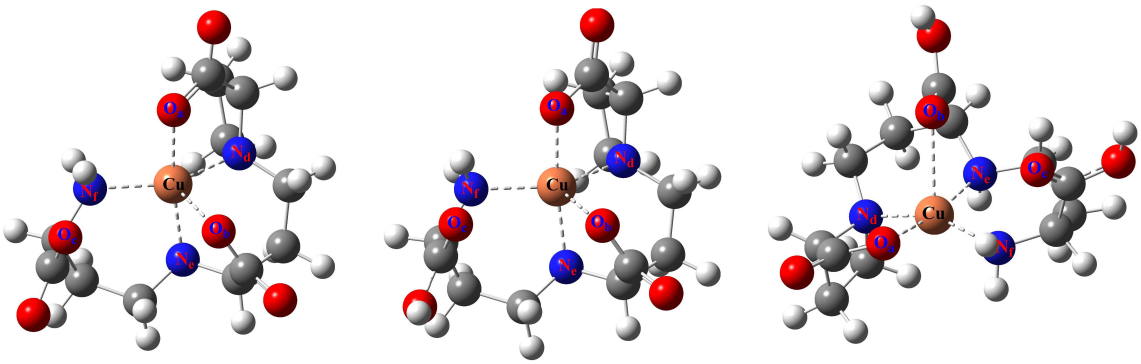
Enfin, en dessous de pK_{a1}, l'acide carboxylique *a* est lui aussi déprotoné, ce qui conduit à une augmentation de la distance $d(O_aZn)$ de 0.14 Å et à une légère diminution consécutive des distances $d(O_bZn)$, $d(N_eZn)$ et $d(N_fZn)$. Le complexe reste de symétrie pyramidale pour ce qui est des orbitales, et le plan équatorial est là aussi distordu avec des angles dièdres $\beta(O_aN_dN_eZn)$ et $\beta(O_aN_dN_eN_f)$ de 4.1° et 33.2°.

3.2.3 Avec le cuivre

Le deuxième complexe étudié est celui de la nicotianamine avec l'ion Cu^{2+}. Le cuivre II possède une configuration électronique [d^9] ce qui lui confère un état de spin doublet. Le

complexe possède donc un électron célibataire situé sur le métal.

Le complexe du cuivre avec la nicotianamine possède lui aussi deux pK_a dans le domaine de pH étudié, donc trois états de protonation différents (voir partie 2.4.1). Les structures des trois différents complexes, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et le modèle de solvant implicite, sont illustrés Figure 3.4. Les paramètres géométriques clés pour ces trois complexes sont présentés dans le tableau 3.2.



(a) $[Cu^{II}NA]^-$ pH>5.67 (b) $[Cu^{II}NAH]$ pH 4.92 à 5.67 (c) $[Cu^{II}NAH_2]^+$ pH<4.92

FIGURE 3.4 – Structures des complexes de la nicotianamine avec le cuivre, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite

Complexe		$[Cu^{II}NA]^-$	$[Cu^{II}NAH]$	$[Cu^{II}NAH_2]^+$
Domaine de pH		>5.67	5.67 à 4.92	<4.92
Paramètres des atomes en position axiale	$d(O_aCu)$	1.99	1.98	/
	$d(N_eCu)$	2.03	2.04	/
	$d(O_bCu)$	/	/	2.56
	$\alpha(O_aCuN_e)$	172.7	173.2	/
Paramètres des atomes en position équatoriale	$d(O_aCu)$	/	/	1.96
	$d(O_bCu)$	2.28	2.25	/
	$d(N_dCu)$	2.10	2.10	2.07
	$d(N_eCu)$	/	/	2.05
	$d(N_fCu)$	2.06	2.07	2.05
	$\beta(N_dO_bN_fCu)$	1.4	0.7	/
	$\beta(O_aN_dN_eCu)$	/	/	6.3
	$\beta(O_aN_dN_eN_f)$	/	/	20.6

TABLE 3.2 – Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du cuivre, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite. Les distances sont exprimées en angströms et les angles et angles dièdres en degrés.

À tous les pH considérés, la nicotianamine se lie au cuivre via cinq de ses atomes. Le site acide carboxylique *c* n'est pas lié au métal. À pH élevé, le complexe présente la symétrie d'une bipyramide trigonale dont l'axe principal est approximativement l'axe O_aN_e passant

par le métal. En conséquence, les orbitales 3d du cuivre sont dans l'ordre : (z^2), puis (x^2-y^2), puis (xy), puis (xz), puis (yz). L'électron célibataire est dans l'orbitale moléculaire présentant une forte composante d_{z^2}. Ce complexe est peu déformé, puisque l'angle dièdre du plan équatorial, $\beta(N_dO_bN_fCu)$, présente une valeur de 1.4° très proche des 0° de la géométrie optimale et l'angle entre le métal et les atomes en position axiale, $\alpha(O_aCuN_e)$, est de 172.7°.

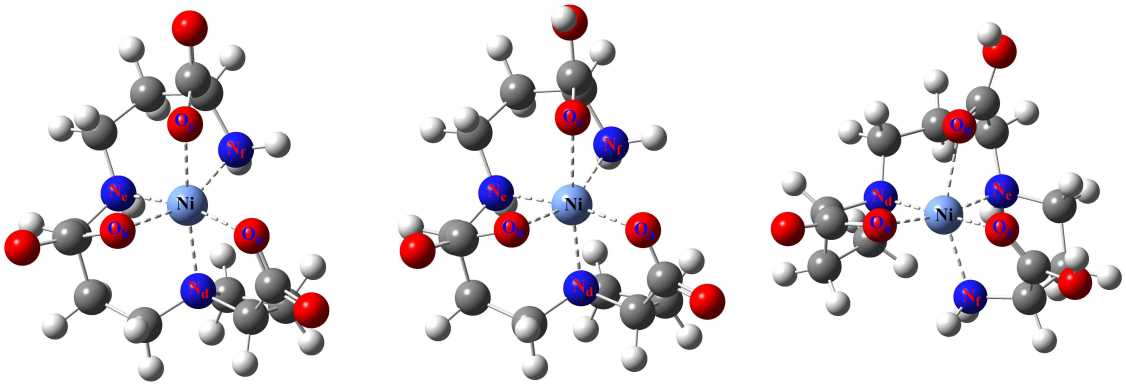
À pH intermédiaire, entre pK_{a1} et pK_{a2}, le complexe est très peu modifié par rapport à ce qui se passe aux pH élevés puisque c'est l'acide carboxylique *c*, non lié au métal, qui se protone. Cette très faible modification du complexe entre les deux états de protonation différents explique la grande stabilité relative du complexe protoné et la valeur élevée de pK_{a2} de ce complexe.

En dessous de pK_{a1}, la protonation de l'acide carboxylique *b* induit une augmentation de la distance $d(O_bCu)$ de 0.26 Å, qui provoque une perte de la symétrie bipyramidale au profit d'une géométrie de pyramide à base carrée dont l'axe z est l'axe O_bCu. Si l'ordre des orbitales 3d est celui d'une pyramide à base carrée, (x^2-y^2) contenant un électron célibataire, puis (z^2), (xy), (xz) et (yz) doublement occupées, ses paramètres géométriques montrent des écarts importants à cette forme avec notamment des angles dièdres du plan équatorial, $\beta(O_aN_dN_eCu)$ et $\beta(O_aN_dN_eN_f)$, de 6.3° et 20.6° respectivement. On observe aussi une diminution légère des distance $d(O_aCu)$, $d(N_dCu)$ et $d(N_fCu)$ par rapport aux formes à pH plus élevé.

3.2.4 Avec le nickel

L'ion Ni^{2+}, qui possède une configuration électronique [d^8], peut présenter deux état de spin, un état singulet ou un état triplet, en fonction des ligands l'entourant. Si le champ de ligands est fort, les orbitales d du métal sont éloignées les unes des autres, et on a un état singulet. Si le champ de ligands est faible, ces orbitales sont quasi-dégénérées et le gain d'énergie lié à l'alignement des spins dans l'état triplet l'emporte sur l'écart énergétique entre les orbitales. On a alors un état triplet. Nous avons testé les deux possibilités sur trois complexes du nickel avec la nicotianamine : le complexe complètement déprotoné de la nicotianamine avec le nickel en phase gaz, le complexe complètement déprotoné de la nicotianamine avec le nickel, associé à une molécule d'eau, traité avec un solvant implicite, et le complexe complètement déprotoné de la nicotianamine avec le nickel, associé à deux molécules d'eau, traité avec un solvant implicite. Dans les trois cas, on observe que l'état triplet est le plus stable, avec un écart énergétique d'au moins 19 kcal/mol entre les deux états. On peut aisément en déduire que la nicotianamine est un ligand à champ faible et que l'état à considérer est l'état **haut-spin** triplet.

Les trois complexes de la nicotianamine avec le nickel, observables dans les intervalles de pH délimités par les deux pK_a précédemment calculés de ce complexe (voir la partie 2.4.1), sont représentés Figure 3.5. On a mesuré les paramètres géométriques clés de ces complexes, qui sont résumés dans le tableau 3.3.



(a) $[Ni^{II}NA]^-$ pH>2.95 (b) $[Ni^{II}NAH]$ pH 2.89 à 2.95 (c) $[Ni^{II}NAH_2]^+$ pH<2.89

FIGURE 3.5 – Structures des complexes de la nicotianamine avec le nickel, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite

Complexe		$[Ni^{II}NA]^-$	$[Ni^{II}NAH]$	$[Ni^{II}NAH_2]^+$
Domaine de pH		>2.95	2.95 à 2.89	<2.89
Paramètres des atomes en position axiale	$d(O_bNi)$	/	/	2.25
	$d(O_cNi)$	2.13	2.30	/
	$d(N_dNi)$	2.18	2.14	/
	$d(N_fNi)$	/	/	2.11
	$\alpha(O_bNiN_f)$	/	/	151.9
	$\alpha(O_cNiN_d)$	173.1	172.8	/
Paramètres des atomes en position équatoriale	$d(O_aNi)$	2.08	2.05	2.02
	$d(O_bNi)$	2.12	2.08	/
	$d(O_bNi)$	/	/	2.22
	$d(N_dNi)$	/	/	2.13
	$d(N_eNi)$	2.11	2.10	2.11
	$d(N_fNi)$	2.14	2.14	/
	$\beta(O_aO_bN_eN_f)$	-21.7	-22.5	/
	$\beta(O_aO_bN_eNi)$	14.4	-5.8	/
	$\beta(O_aN_dN_eO_c)$	/	/	2.6
	$\beta(O_aN_dN_eNi)$	/	/	5.1

TABLE 3.3 – Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du nickel, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite. Les distances sont exprimées en angströms et les angles et angles dièdres en degrés.

Les trois complexes de la nicotianamine avec le nickel sont de symétrie octaédrique. À pH élevé, l'axe z de cet octaèdre est l'axe O_cN_d passant approximativement par le

métal. Cet octaèdre est largement déformé car, si on observe un angle entre les atomes en position axiale et le métal, $\alpha(O_cNiN_d)$, de 173.1°, le plan équatorial présente en revanche des angles dièdres de -21.7° et 14.4°. En dessous de pK_{a2}, l'acide carboxylique c est protoné, ce qui provoque une augmentation de 0.17 Åde la distance $d(O_cNi)$, associée à une légère diminution de la plupart des autres distances de liaison métal-ligand. Cette modification de la distance axiale diminue la contrainte stérique sur l'octaèdre, permettant au plan équatorial d'avoir des angles dièdres de seulement -22.5° et -5.8°.

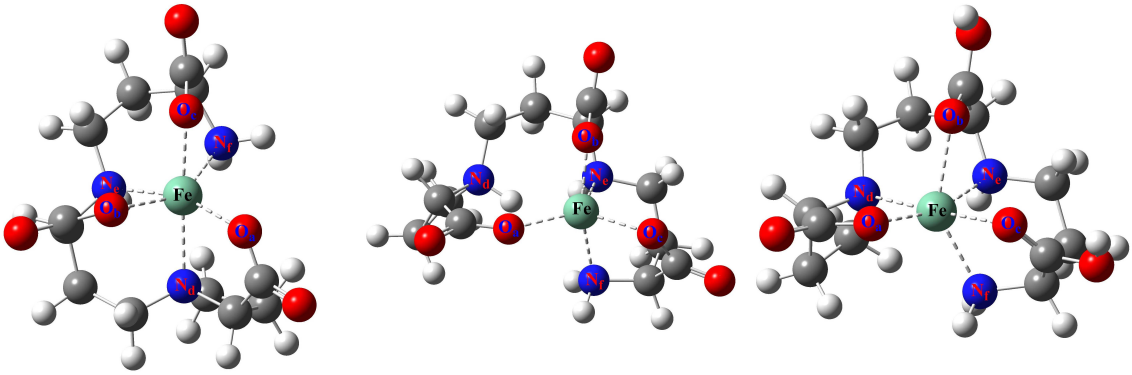
Pour ces deux domaines de pH, les orbitales observées sont typiques d'un octaèdre distordu aligné sur l'axe O_cN_d. Cependant, pour les pH en dessous de pK_{a1}, on observe une rotation de ces orbitales, qui sont alors toujours celles d'un octaèdre, mais dont l'axe z est l'axe O_bN_f. Ce changement de symétrie est lié à la protonation de l'acide carboxylique b, ce qui augmente la distance entre le métal et l'oxygène O_b, lui permettant de passer en position axiale. Cet octaèdre est peu distordu dans le plan équatorial, avec des angles dièdres $\beta(O_aN_dN_eO_c)$ et $\beta(O_aN_dN_eNi)$ de 2.6° et 5.1°, mais très déformé suivant l'axe principal, avec un angle $\alpha(O_bNiN_f)$ de 151.9°.

3.2.5 Avec le fer II

À l'état d'oxydation II, le fer possède une structure électronique [d^6]. Comme le nickel II, il peut présenter différents états de spin en fonction des ligands qui l'entourent. Les états de spin les plus probables pour ce métal sont l'état singulet, l'état triplet et l'état quintuplet. Quand on calcule l'énergie de ces trois état de spins pour le complexe complètement déprotoné du fer II et de la nicotianamine en phase gaz, on obtient par ordre de stabilité croissante, le triplet, puis le singulet, puis le quintuplet, avec un écart énergétique de 9.1 kcal/mol entre le singulet et le triplet, et de 15.6 kcal/mol entre le triplet et le quintuplet. Comme dans le cas du complexe avec le nickel, on constate que la nicotianamine est un ligand à champ faible. Ce résultat est cohérent avec les observations expérimentales détaillées dans la partie 1.1.2, qui suggèrent que le complexe du fer II avec l'acide muginéique, et donc par extension avec la nicotianamine, est dans un état **haut spin**, donc quintuplet.

Comme les complexes précédents, le complexe de la nicotianamine avec le fer II possède deux pK_a dans le domaine de pH étudié, dont les valeurs calculées sont de 3.16 et 3.46 avec la fonctionnelle B3LYP associée à un modèle de solvant implicite, et de 3.39 et 4.26 avec la fonctionnelle B3LYP associée à un modèle de solvant semi-explicite (dans la partie 2.4.1). Les trois complexes majoritaires en fonction des domaines de pK_a sont illustrés Figure 3.6.

Les paramètres géométriques des trois complexes de la nicotianamine avec le fer II sont regroupés dans le tableau 3.4.



(a) $[Fe^{II}NA]^-$ pH>3.46 (b) $[Fe^{II}NAH]$ pH 3.16 à 3.46 (c) $[Fe^{II}NAH_2]^+$ pH<3.16

FIGURE 3.6 – Structures des complexes de la nicotianamine avec le fer II, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite

Complexe		$[Fe^{II}NA]^-$	$[Fe^{II}NAH]$	$[Fe^{II}NAH_2]^+$
Domaine de pH		>3.46	3.46 à 3.16	<3.16
Paramètres des atomes en position axiale	$d(O_bFe)$	/	1.98	2.31
	$d(O_cFe)$	2.19	/	/
	$d(N_dFe)$	2.33	/	/
	$d(N_fFe)$	/	2.20	2.21
	$\alpha(O_bFeN_f)$	/	150.9	143.4
	$\alpha(O_cFeN_d)$	176.8	/	/
Paramètres des atomes en position équatoriale	$d(O_aFe)$	2.06	2.02	2.01
	$d(O_bFe)$	2.19	/	/
	$d(O_bFe)$	/	2.08	2.30
	$d(N_dFe)$	/	/	2.27
	$d(N_eFe)$	2.23	2.37	2.24
	$d(N_fFe)$	2.24	/	/
	$\beta(O_aO_bN_eN_f)$	-30.1	/	/
	$\beta(O_aO_bN_eFe)$	-12.4	/	/
	$\beta(N_eO_cO_aFe)$	/	-16.4	7.7
	$\beta(N_eO_cO_aN_d)$	/	/	5.5

TABLE 3.4 – Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du fer II, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite. Les distances sont exprimées en angströms et les angles et angles dièdres en degrés.

Le complexe déprotoné, qui est majoritaire à pH supérieur à pK_{a1}, a la symétrie d'un octaèdre dont l'axe z est l'axe O_cN_d. Il présente des déformations importantes au niveau du plan équatorial, puisque les angles dièdres $\beta(O_aO_bN_eN_f)$ et $\beta(O_aO_bN_eFe)$ valent respectivement -30.1° et -12.4°. Ces déformations provoquent des modifications de l'ordre des orbitales moléculaires par rapport à l'ordre théorique représenté Figure 3.2, puisque l'orbitale moléculaire HO a une forte composante d_{z^2}, alors que l'orbitale moléculaire HO-1

est plutôt de type $d_{x^2-y^2}$. On retrouve ensuite l'ordre attendu, avec une orbitale d de type (xy), puis une de type (xz), et enfin une orbitale doublement occupée de type (yz).

À pH faible, le complexe est aussi un octaèdre, mais la protonation des acides carboxyliques *b* et *c* provoque un déplacement de l'axe *z* vers l'axe O_bN_f. Cet octaèdre est moins distordu et possède un plan équatorial moins déformé que celui à pH élevé, mais l'angle entre les atomes en position axiale et le métal est de 143.4°, loin de la valeur idéale de 180°. Pour ce complexe, les orbitales 3d du métal sont dans l'ordre attendu pour un octaèdre.

À pH intermédiaire, en revanche, le complexe de la nicotianamine avec le fer II présente une symétrie bipyramidale à base triangulaire, car l'amine *d* est protonée. Cette structure, bien que très déformée par rapport à la géométrie optimale de la bipyramide trigonale, avec un angle dièdre du plan équatorial, $\beta(N_eO_cO_aFe)$, de -16.4° et un angle entre les atomes axiaux et le métal, $\alpha(O_bFeN_f)$, de 150.9°, présente un ordre des orbitales 3d du métal conforme à celui de la Figure 3.2.

La présence d'une amine protonée uniquement à pH intermédiaire est surprenante et il serait intéressant de procéder plus avant dans l'analyse conformationnelle du complexe de la nicotianamine avec le fer II, afin de déterminer si cette forme est réellement la plus stable, ou s'il s'agit d'une anomalie de calcul. Par manque de temps, cette analyse conformationnelle n'a pu être faite au cours de cette thèse.

3.2.6 Avec le fer III

Enfin, à l'état d'oxydation III, le fer possède une structure électronique [d^5]. Il peut présenter trois états de spin différents : un état doublet avec un électron célibataire, un état quadruplet avec trois électrons célibataires, ou un état sextuplet avec cinq électrons célibataires. Les observations faites sur le nickel et le fer II suggèrent que la nicotianamine est un ligand à champ faible, de même que les observations expérimentales précédemment évoquées (partie 1.1.2). En outre, l'état **haut spin** est tout particulièrement stabilisé dans le cas du fer III, car il conduit à un sextuplet présentant cinq spins électroniques alignés. Pour ces raisons, nous avons considéré le complexe du fer avec la nicotianamine dans son état sextuplet.

Contrairement aux autres complexes étudiés, le complexe de la nicotianamine avec le fer III ne présente pas de pK_a dans l'intervalle de pH étudié (voir partie 2.4.1). Il présente une unique forme complètement déprotonée, illustrée Figure 3.7.

Ce complexe présente une symétrique octaédrique distordue dont l'axe principal est l'axe O_cN_d. Les paramètres géométriques de ce complexe sont présentés dans le tableau 3.5. Le plan équatorial de ce complexe est largement déformé puisqu'il présente des angles dièdres $\beta(O_aO_bN_eN_f)$ et $\beta(O_aO_bN_eFe)$ de -26.2° et -12.3°. Ces déformations sont liées non

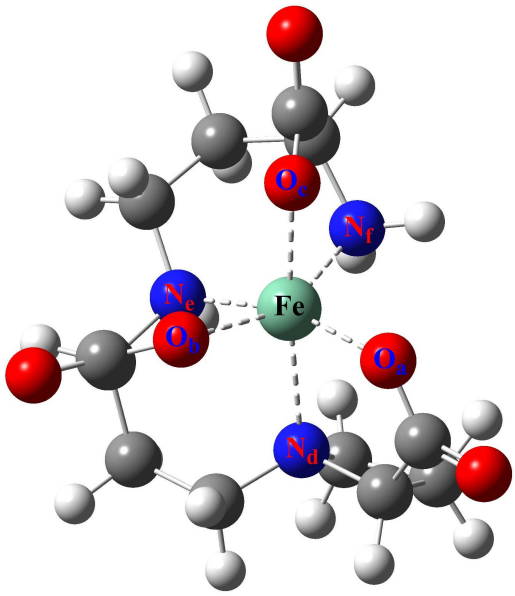


FIGURE 3.7 – Structure du complexe de la nicotianamine avec le fer III, calculée avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite

seulement aux contraintes de repliement liées à la structure de la nicotianamine, mais aussi à la différence de longueur de liaison au métal entre les atomes d'oxygène, pour lesquels cette distance est aux alentours de 2 Å, et les atomes d'azote, pour lesquels cette distance est d'environ 2.2 Å. Ces contraintes empêchent la formation d'un complexe parfaitement octaédrique.

Complexe		[Fe^{III}NA]
Paramètres des atomes en position axiale	$d(O_cFe)$	2.02
	$d(N_dFe)$	2.29
	$\alpha(O_cFeN_d)$	174.0
Paramètres des atomes en position équatoriale	$d(O_aFe)$	1.96
	$d(O_bFe)$	2.00
	$d(N_eFe)$	2.20
	$d(N_fFe)$	2.18
	$\beta(O_aO_bN_eN_f)$	-26.2
	$\beta(O_aO_bN_eFe)$	-12.3

TABLE 3.5 – Paramètres géométriques clés du complexe de la nicotianamine et du fer III, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite. Les distances sont exprimées en angströms et les angles et angles dièdres en degrés.

3.2.7 Bilan sur le calcul des structures

Contrairement à la nicotianamine libre, les complexes de la nicotianamine avec les métaux ne présentent pas de formes **zwitterioniques**. Il est donc envisageable d'obtenir leurs structures à l'aide de calculs en phase gaz. Les tableaux 3.6(a) et 3.6(b) présentent une comparaison des structures des complexes obtenus par des calculs en phase gaz et en phase aqueuse, avec le modèle de solvant implicite ou semi-explicite. Le tableau 3.6(a) présente un bilan de la denticité des complexes et de leur forme générale, et le tableau 3.6(b) présente une comparaison des distances moyennes de liaison aux métaux.

Comme on peut l'observer dans ce tableau, les calculs en phase gaz donnent des résultats très différents de ceux utilisant un modèle de solvant. En effet, non seulement la symétrie des complexes $[Zn^{II}NA]^-$, $[Cu^{II}NA]^-$, $[Cu^{II}NAH]$, $[Fe^{II}NA]^-$ et $[Fe^{II}NAH]$ est différente entre ces calculs, mais on a aussi une différence notable entre les deux modèles pour les distances moyennes métal-oxygène et métal-azote de chaque complexe.

À l'opposé, le seul complexe qui diffère entre les deux modèles de solvant est $[Ni^{II}NAH]$ mais, au vu des pK_a calculés avec le modèle de solvant semi-explicite, ce complexe n'a pas de zone de prédominance. Les différences sur ce complexe ne sont donc pas significatives. Pour les autres complexes, on a un écart entre les distances moyennes de 0.01 Åau maximum.

On peut en déduire que les calculs en phase gaz sont insuffisants pour déterminer la structure des complexes de la nicotianamine. Par ailleurs, les calculs avec le modèle de solvant semi-explicite semblent superflus pour déterminer ces structures puisqu'on obtient les mêmes résultats qu'avec le modèle de solvant implicite, moins coûteux.

3.3 Calcul des constantes de chélation

Comme détaillé précédemment (partie 1.1.2), la constante de chélation de la nicotianamine avec un métal M de charge n est $\log(K_{NA,M})$ où $K_{NA,M}$ est la constante de la réaction (3.1) de formation du complexe :

$$M^n + NA^{3-} \rightleftharpoons [M^n NA]^{(n-3)} \tag{3.1}$$

On peut donc écrire la constante de chélation :

$$\log(K_{NA,M}) = \log\left(\frac{[[MNA]^{n-3}]}{[NA^{3-}][M^n]}\right) \tag{3.2}$$

$$\tag{3.3}$$

(a) Structure des complexes

Complexe	Phase gazeuse	Solvant implicite	Solvant semi-explicite
$[Zn^{II}NA]^-$	bipyramide trigonale	octaèdre	octaèdre
$[Zn^{II}NAH]$	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale
$[Zn^{II}NAH_2]^+$	/	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale
$[Cu^{II}NA]^-$	pyramide à base carrée	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale
$[Cu^{II}NA]$	pyramide à base carrée	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale
$[Cu^{II}NAH_2]^+$	/ base carrée	pyramide à base carrée	pyramide à base carrée
$[Ni^{II}NA]^-$	octaèdre	octaèdre	octaèdre
$[Ni^{II}NAH]$	/	octaèdre	bipyramide trigonale
$[Ni^{II}NAH_2]^+$	/	octaèdre	octaèdre
$[Fe^{II}NA]^-$	bipyramide trigonale	octaèdre	octaèdre
$[Fe^{II}NAH]$	octaèdre	bipyramide trigonale	bipyramide trigonale
$[Fe^{II}NAH_2]^+$	octaèdre	octaèdre	octaèdre
$[Fe^{III}NA]$	octaèdre	octaèdre	octaèdre

(b) Distances de liaison au métal

Complexe	Phase gazeuse		Solvant implicite		Solvant semi-explicite	
	Distance moyenne		Distance moyenne		Distance moyenne	
	métal-oxygène	métal-azote	métal-oxygène	métal-azote	métal-oxygène	métal-azote
$[Zn^{II}NA]^-$	2.02	2.25	2.14	2.22	2.15	2.21
$[Zn^{II}NAH]$	1.97	2.21	2.07	2.15	2.08	2.15
$[Zn^{II}NAH_2]^+$	/	/	2.13	2.13	2.14	2.12
$[Cu^{II}NA]^-$	1.98	2.17	2.13	2.06	2.14	2.06
$[Cu^{II}NAH]$	2.06	2.07	2.12	2.07	2.13	2.07
$[Cu^{II}NAH_2]^+$	/	/	2.26	2.05	2.28	2.05
$[Ni^{II}NA]^-$	2.06	2.21	2.11	2.14	2.11	2.14
$[Ni^{II}NAH]$	/	/	2.14	2.13	2.05	2.08
$[Ni^{II}NAH_2]^+$	/	/	2.16	2.12	2.15	2.12
$[Fe^{II}NA]^-$	2.03	2.31	2.15	2.27	2.15	2.26
$[Fe^{II}NAH]$	2.11	2.37	2.08	2.23	2.08	2.23
$[Fe^{II}NAH_2]^+$	2.16	2.30	2.21	2.24	2.20	2.24
$[Fe^{III}NA]$	1.92	2.40	1.99	2.23	2.00	2.22

TABLE 3.6 – Comparaison des structures des complexes de la nicotianamine calculés en phase gaz, avec un modèle de solvant implicite et avec un modèle de solvant semi-explicite

Les valeurs expérimentales pour les quatre métaux que nous avons considérés sont données dans le tableau 3.7.

Métal	Fe^{II}	Zn^{II}	Ni^{II}	Cu^{II}	Fe^{III}
Constante	12.8	15.4	16.1	18.4	20.6
Source	[36]	[36]	[37]	[37]	[17]

TABLE 3.7 – Constantes d'affinité expérimentales de la nicotianamine avec différents métaux

3.3.1 Méthodes

La méthode directe

La méthode la plus directe pour calculer la constante de chélation d'un métal M consiste à calculer directement l'enthalpie libre de la réaction (3.1). Cette enthalpie libre s'écrit :

$$\Delta G_{d(sol)} = G_{(sol)}([M^n NA]^{(n-3)}) - G_{(sol)}(M^n) - G_{(sol)}(NA^{3-}) \tag{3.4}$$

où $G_{(sol)}(X)$ est l'enthalpie libre de la molécule X en solvant. On peut alors calculer simplement la constante de réaction :

$$K_{NA,M} = e^{-\Delta G_{d(sol)}/RT} \tag{3.5}$$

et son logarithme, la constante de chélation :

$$\log(K_{NA,M}) = \frac{-\Delta G_{d(sol)}}{RT\ln(10)} \tag{3.6}$$

En outre, la réaction (3.1) ayant un nombre de réactifs et de produits différents, on doit penser à prendre en compte la correction de volume standard qui ne s'annule plus dans le calcul de l'enthalpie libre de réaction (voir partie 1.3.2). La différence de ces corrections entre les réactifs et les produits induit une augmentation de $\Delta G_{d(sol)}$ de 1.9 kcal/mol.

Ce schéma de réaction est le plus direct et le moins coûteux en temps de calcul, cependant il ne présente pas les avantages en terme de compensation d'erreur que l'on peut avoir avec une réaction **isodesmique**. En outre, il est peu flexible en matière de solvatation semi-explicite. Plus particulièrement, on ne peut utiliser de solvant explicite que sur l'un des deux réactifs, car on doit avoir un équilibre des espèces présentes entre les deux côtés de la réaction. Si l'on utilisait, par exemple, trois molécules d'eau explicites sur la nicotianamine et autant sur le métal, il faudrait six molécules d'eau sur le complexe, ce

qui est prohibitif en terme de temps de calcul. C'est pourquoi, nous utiliserons ici un ion métallique en solvant implicite pur, que la nicotianamine et le complexe soient décrits avec un modèle de solvant implicite ou semi-explicite.

La méthode par échange de métal

De la même façon que dans le cas d'un calcul de pK_a on peut écrire une réaction d'échange de proton entre l'acide considéré et un acide de référence, on peut écrire une réaction d'échange de métal entre le complexe considéré et le milieu. La réaction considérée est alors la différence entre les réactions de formation des complexes de la nicotianamine avec le métal M_1 (de charge n_1) considéré et un métal M_2 (de charge n_2) de référence.

$$[M_1^{n_1}NA]^{n_1-3} + M_2^{n2} \rightleftharpoons [M_2^{n_2}NA]^{n_2-3} + M_1^{n1} \tag{3.7}$$

La constante de chélation recherchée est alors :

$$\log(K_{NA,M_1}) = \log(K_{NA,M_2}) + \frac{\Delta G_{em(sol)}}{RT\ln(10)} \tag{3.8}$$

où $\Delta G_{em(sol)}$ est l'enthalpie libre en solution de la réaction (3.7).

Un schéma de réaction **isodesmique** tel que celui-ci est légèrement plus coûteux en temps de calcul que le schéma direct, car le calcul d'une seule constante de chélation nécessite le calcul des structures et énergies de deux complexes de la nicotianamine avec des métaux. Cependant, ce schéma présente aussi des avantages conséquents, notamment la possibilité d'avoir une compensation d'erreur entre les enthalpies libres des deux complexes et celle des deux métaux. De plus, la méthode permet une plus grande flexibilité sur la solvatation du métal, puisque, sous réserve de procéder de la même façon des deux côtés de l'équation, on peut ajouter autant de molécules d'eau que l'on souhaite autour des ions métalliques. Enfin, ce schéma permet de s'affranchir des calculs sur la nicotianamine libre, qui, en raison de sa grande flexibilité, est difficile à obtenir dans sa conformation la plus stable.

Ici, on utilisera l'ion Fe^{2+} comme métal de référence, et l'enthalpie libre des métaux sera calculée avec un modèle de solvant semi-explicite à six molécules d'eau réparties autour du métal.

La méthode par échange de ligand

Enfin, une troisième possibilité consiste à procéder à un échange de ligand entre le complexe considéré et le milieu. Dans notre cas, on échangera la nicotianamine et l'**EDTA**,

qui est un ligand organique **hexadentate** pour lequel de nombreuses données sont disponibles. Pour calculer la constante de chélation de la nicotianamine avec un métal M, la réaction que l'on considère est la différence entre la réaction de formation du complexe avec l'**EDTA** et la réaction de formation du complexe avec la nicotianamine :

$$M^n + EDTA^{4-} \rightleftarrows [M^n EDTA]^{n-4} \tag{3.9}$$

$$M^n + NA^{3-} \rightleftarrows [M^n NA]^{n-3} \tag{3.10}$$

$$\text{d'où la différence : } [M^n NA]^{n-3} + EDTA^{4-} \rightleftarrows [M^n EDTA]^{n-4} + NA^{3-} \tag{3.11}$$

La constante de chélation recherchée est alors :

$$\log(K_{NA,M}) = \log(K_{EDTA,M}) + \frac{\Delta G_{el(sol)}}{RT\ln(10)} \tag{3.12}$$

où $\Delta G_{el(sol)}$ est l'enthalpie libre de la réaction (3.11) et $\log(K_{EDTA,M})$ est la constante de chélation de l'**EDTA** avec le métal considéré. Les constantes de chélation de l'**EDTA** avec les différents métaux sont résumées dans le tableau 3.8.

Cation métallique	Fe^{II}	Zn^{II}	Ni^{II}	Cu^{II}	Fe^{III}
Constante de chélation	14.3	16.5	18.6	18.8	25.1

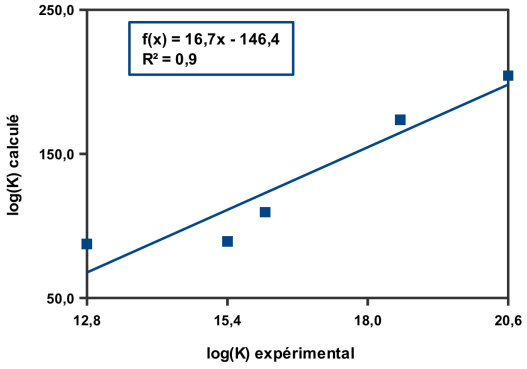
TABLE 3.8 – Constantes d'affinité expérimentales de l'**EDTA** avec différents métaux

Comme le schéma de réaction précédent, ce schéma **isodesmique** permet une compensation d'erreur dans le calcul des enthalpies libres. Cependant, on a un écart plus grand entre la nicotianamine et l'**EDTA** qu'entre deux ions métalliques, donc les compensation d'erreur attendues sont moins grandes pour le schéma d'échange de ligand que pour celui d'échange de métal. De plus, il n'est plus nécessaire de calculer l'enthalpie libre des métaux dans le milieu, et donc de se demander combien de molécules d'eau il convient d'ajouter pour représenter correctement un ion métallique dans un solvant aqueux.

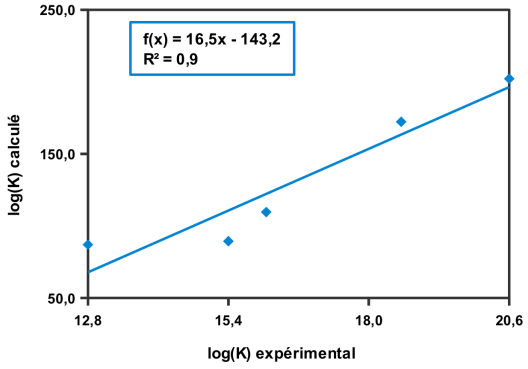
3.3.2 Résultats

Les constantes de chélation calculées avec les trois méthodes décrites, avec un modèle de solvant implicite ou semi-explicite, sont reportées dans le tableau 3.9. En outre, la Figure 3.8 présente le tracé des valeurs calculées de constantes de chélation en fonction des valeurs expérimentales pour chaque méthode et chaque modèle de solvant, ainsi que les courbes de tendance associées.

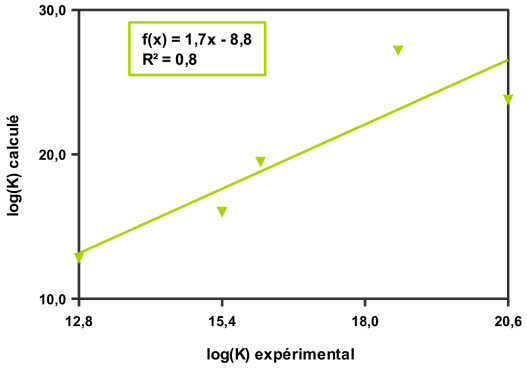
Même si la méthode directe est celle qui présente la meilleure corrélation entre valeurs calculées et valeurs expérimentales, on ne peut pas dire que cette méthode reproduise bien



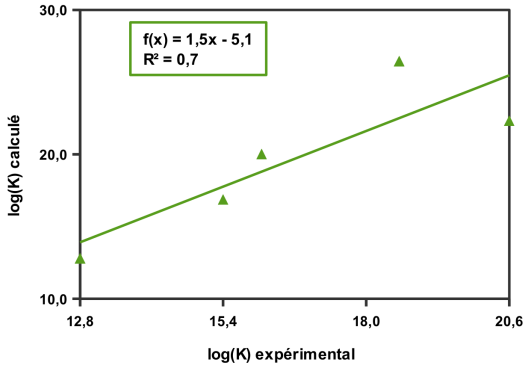
(a) Méthode directe, solvant implicite



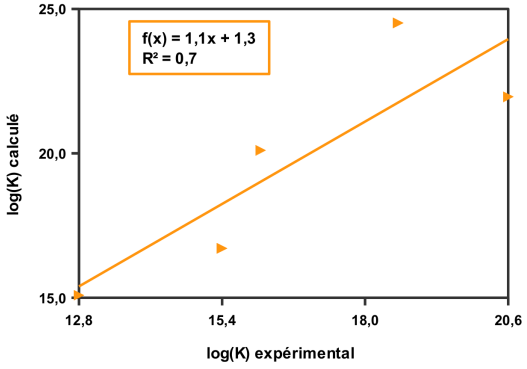
(b) Méthode directe, solvant semi-explicite



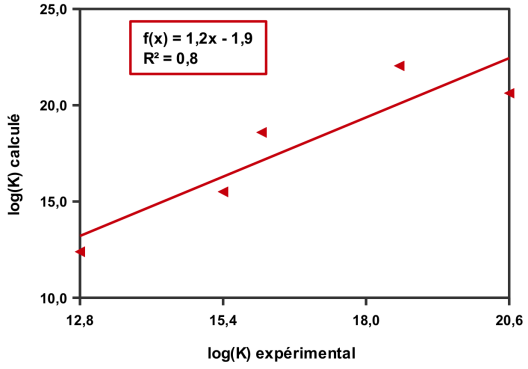
(c) Échange de métal, solvant implicite



(d) Échange de métal, solvant semi-explicite



(e) Échange de ligand, solvant implicite



(f) Échange de ligand, solvant semi-explicite

FIGURE 3.8 – Valeurs calculées des constantes de chélation en fonction des valeurs expérimentales pour les trois méthodes et deux modèles de solvant. On trouvera aussi sur ces courbes la droite de régression linéaire des points de données, ainsi que son équation et son coefficient de détermination R^2.

Métal	Solvant implicite			Solvant semi-explicite			Valeur exp.
	Méthode directe	Échange de métal	Échange de ligand	Méthode directe	Échange de métal	Échange de ligand	
Fe^{II}	87.6	/	15.1	87.0	/	12.4	12.8
Zn^{II}	89.1	16.0	16.7	89.4	16.9	15.5	15.4
Ni^{II}	109.7	19.5	20.1	109.6	20.0	18.6	16.1
Cu^{II}	173.7	27.2	24.5	172.3	26.5	22.0	18.4
Fe^{III}	204.3	23.8	22.0	202.2	22.3	20.6	20.6

TABLE 3.9 – Constantes de chélation de la nicotianamine avec les métaux considérés, calculées en utilisant les trois schémas de réaction, et les deux modèles de solvant

les valeurs expérimentales, puisque les valeurs calculées sont environ dix fois supérieures aux valeurs expérimentales. Cet écart important est lié à la fois à l'absence de compensation d'erreur dans la méthode, mais aussi à la représentation primaire de l'ion métallique. En effet, il est difficile de considérer que la solvatation d'un métal dans l'eau puisse être correctement représentée par un simple solvant implicite. Cette méthode est cependant la seule qui donne un ordre d'affinité correspondant à l'expérience.

Pour les deux autres méthodes, les valeurs sont nettement plus proches de l'expérience, avec un écart inférieur à 4 pour tous les métaux sauf le cuivre. La corrélation est cependant moins bonne car on a une surestimation systématique de la constante de chélation du cuivre, avec un écart à l'expérience à peu près deux fois plus grand que pour les autres métaux. Cet écart systématique peut venir soit d'une sous-estimation de l'enthalpie libre du complexe de la nicotianamine avec le cuivre, soit d'une surestimation de l'enthalpie libre du cuivre en solution. Le fait que cette erreur soit aussi présente dans le cas de l'échange de ligand suggère que l'erreur vienne plutôt de l'enthalpie libre du cation métallique en solution, car si elle venait du complexe de la nicotianamine avec le cuivre, elle disparaîtrait par compensation d'erreur avec le complexe de l'**EDTA** et du cuivre.

On notera, en outre, que les écarts à l'expérience avec la méthode d'échange de métal sont similaires entre les deux modèles de solvant, alors que pour la méthode d'échange de ligand on a des écarts plus faibles avec le modèle de solvant implicite. Ce résultat suggère que le modèle de solvant implicite est surtout utile pour décrire le ligand libre, et qu'il n'est pas indispensable quand le schéma ne nécessite pas de calculs sur le ligand libre, comme dans la réaction d'échange de métal.

Enfin, on remarque que la méthode d'échange de ligand avec un solvant explicite donne les constantes de chélation les plus proches des valeurs expérimentales, avec un écart à l'expérience de moins de 1 pour trois des cinq métaux et un écart inférieur à 4 pour le cuivre. Sous réserve de correction du problème de surestimation de la constante de chélation pour le cuivre, cette méthode semble très prometteuse pour l'étude des analogues de la

nicotianamine.

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié la complexation de la nicotianamine avec cinq cation métalliques : Zn^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Fe^{2+} et Fe^{3+}.

Nous avons analysé les structures des complexes en fonction du pH. À l'exception du complexe [Fe^{II}NAH], la forme des complexes est aisément explicable par son état de protonation. Par ailleurs, la comparaison entre les structures des complexes en phase gazeuse et avec un modèle de solvant implicite montre que l'utilisation d'un modèle de solvant est nécessaire au calcul de ces structures, même si les complexes ne sont pas **zwitterioniques**. De plus, la comparaison entre les complexes obtenus avec les deux modèles de solvant différents montre que les structures des complexes sont quasiment identiques avec un modèle de solvant semi-explicite et avec un modèle de solvant implicite, puisqu'on on a des écarts entre les distances moyennes métal-oxygène et métal-azote qui diffèrent de 0.01 Å. Cela rend le solvant semi-explicite, plus coûteux, superflu pour les calculs de structure des complexes.

Pour ce qui est du calcul des constantes de chélation de la nicotianamine, nous avons utilisé trois schémas de réaction différents : un schéma direct et deux schémas **isodesmiques**. Le schéma par échange de ligand avec l'**EDTA**, associé au modèle de solvant semi-explicite, donne d'excellent résultats, à savoir un écart à l'expérience de moins d'une unité, pour tous les métaux à l'exception du cuivre. Celui-ci pose des difficultés avec les deux méthodes utilisant une réaction **isodesmique**. L'étude de la solvatation du cuivre en phase aqueuse est un sujet complexe [95, 96] sur lequel il serait intéressant de se pencher pour corriger ces résultats.

En outre, comme pour les calculs de pK_a, les relations de proportionnalité entre différences d'enthalpies libres et constantes de chélation engendrent une forte dépendance de ces dernières aux erreurs de conformation. Une étude conformationnelle exhaustive des complexes de la nicotianamine, par exemple par dynamique moléculaire, permettrait donc de corriger un certain nombre d'anomalies rencontrées sur le calcul des constantes de chélation calculées. De plus, une telle étude permettrait de corriger ou confirmer l'anomalie de structure rencontrée dans l'un des complexes du fer.

Chapitre 4

Calcul de tenseurs RPE

Sommaire

4.1 Introduction 98

4.1.1 La RPE 98

Principe 98

Intérêt et limites 99

Méthodes de calcul 100

4.1.2 Méthode et objectif 101

4.2 Stratégie pour la paramétrisation 102

4.2.1 Choix de la fonctionnelle 102

4.2.2 Choix de la base 104

4.2.3 Jeu de complexes du cuivre utilisés pour la paramétrisation . . . 107

Description du jeu de complexes 107

Structure des complexes 108

4.3 Paramétrisation du $Z_{eff,Cu}$ 114

4.3.1 Calibration sur les tenseurs calculés par méthode du potentiel effectif 114

4.3.2 Calibrage sur les tenseurs expérimentaux 118

4.3.3 Note sur les limites de la paramétrisation 119

4.4 Applications 120

4.4.1 Les complexes des macrocycles penta-azotés 120

4.4.2 Le complexe de la nicotianamine avec le cuivre 124

4.5 Conclusion et perspectives 125

4.1 Introduction

4.1.1 La RPE

Principe

La résonance paramagnétique électronique (RPE) est une technique spectroscopique qui consiste à faire interagir un échantillon paramagnétique avec un champ magnétique externe afin d'obtenir un signal observable. C'est l'équivalent électronique de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

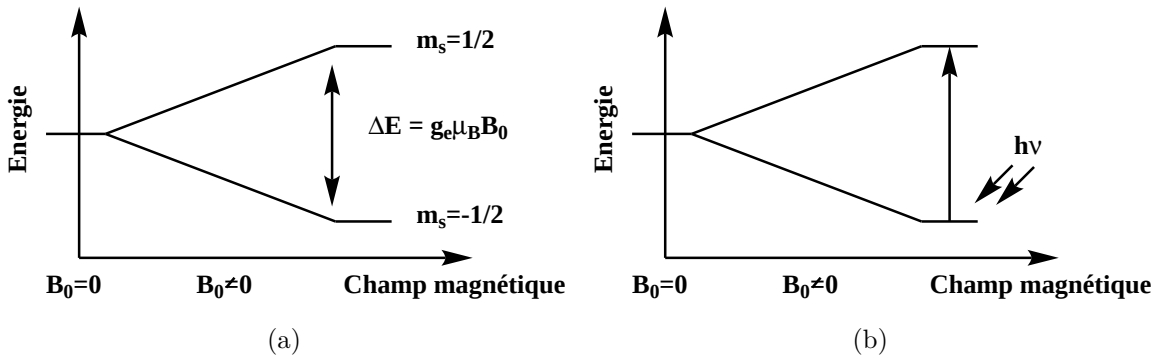


FIGURE 4.1 – Levée de dégénérescence entre les états de spin m_s=1/2 et m_s=-1/2 en présence d'un champ magnétique extérieur (a) qui permet l'absorption d'un photon (b)

Considérons un système électronique possédant un électron célibataire. En présence d'un champ magnétique externe $\mathbf{B_0}$, le spin de l'électron s'aligne sur le champ magnétique, provoquant une levée de dégénérescence entre les états de spin m_s=1/2 et m_s=-1/2 de l'orbitale contenant cet électron célibataire (Figure 4.1(a)). Ce phénomène, appelé effet Zeeman, est observé pour tout système possédant un ou plusieurs électrons célibataires. L'écart entre les deux niveaux d'énergie est donné par :

$$\Delta E = g_e \mu_B B_0 \tag{4.1}$$

où g_e est le facteur de Landé, qui pour un électron libre vaut 2.0023 et μ_B est une constante, appelée magnéton de Bohr, qui vaut 9.27×10^{-24} J/T. L'absorption d'un photon de fréquence ν telle que $h\nu = g_e \mu_B B_0$ permet alors de passer de l'état de spin m_s=-1/2 à l'état de spin m_s=1/2 (Figure 4.1(b)).

En présence de ligands dans l'environnement immédiat du métal, le champ magnétique perçu par le métal n'est plus $\mathbf{B_0}$ mais un champ magnétique $\mathbf{B_{eff}} = (\mathbf{1} - \boldsymbol{\sigma})\mathbf{B_0}$ écranté par la distribution de charge avoisinante. Puisque le champ créé par ces ligands est généralement anisotrope, $\boldsymbol{\sigma}$ est un tenseur d'ordre 2 et de dimension 3 qui représente l'écrantage en

fonction de la direction. On a alors :

$$h\boldsymbol{\nu} = g_e(1 - \boldsymbol{\sigma})\mu_B B_0 \tag{4.2}$$

où $\boldsymbol{\nu}$ est un tenseur représentant la fréquence d'absorption en fonction de la direction d'observation. Dans la pratique on notera :

$$h\boldsymbol{\nu} = \mathbf{g}\mu_B B_0 \tag{4.3}$$

$$\text{avec } \mathbf{g} = g_e(1 - \boldsymbol{\sigma}) \tag{4.4}$$

$\mathbf{g}$ est un tenseur d'ordre 2 et de dimension 3 généralement appelé "tenseur g". Il est diagonalisable et on considère généralement uniquement ses valeurs propres g_x, g_y et g_z qui dépendent de la symétrie du système et des interactions métal-ligands.

Expérimentalement, on observe l'absorption de photons en plaçant l'échantillon dans un champ magnétique fixe et en le soumettant à une radiation variable ou, à l'inverse, en le soumettant à une radiation fixe dans un champ magnétique variable. Si la première méthode est la plus utilisée en RMN, en spectrométrie par RPE on préfère souvent la deuxième. Cette mesure permet de retrouver les valeurs du tenseur g (Figure 4.2).

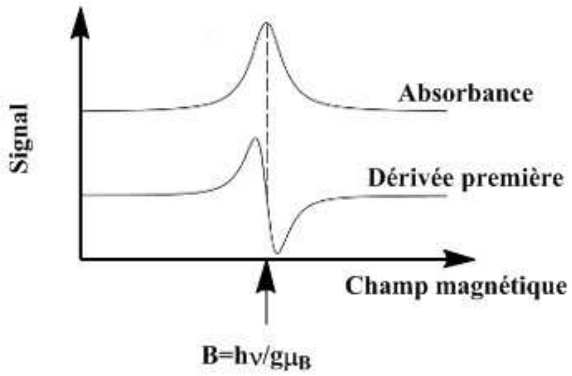


FIGURE 4.2 – Exemple de mesure d'un tenseur g isotrope

Intérêt et limites

Étant donné sa forte dépendance aux ligands entourant le métal et à leur symétrie, le tenseur g est une bonne sonde de l'environnement d'un métal paramagnétique. Cependant, avec uniquement trois valeurs propres du tenseur g, il est complexe de reconstituer entièrement la géométrie du système. La modélisation permet de compléter les valeurs expérimentales grâce calcul théorique de structures du complexe étudié et de leurs tenseurs g qui facilitent l'interprétation des spectres expérimentaux par comparaison aux valeurs expérimentales.

Notons en outre que les contraintes expérimentales empêchent souvent de mesurer les trois valeurs propres du tenseur g, et on a alors soit une seule valeur moyennée sur les trois axes, notée g_{iso}, soit deux valeurs, l'une orientée suivant un axe principal et l'autre dans le plan orthogonal à cet axe, notées $g_{//}$ et $g_{\perp}$.

Méthodes de calcul

D'un point de vue théorique, on peut calculer les composantes g_{ij} du tenseur g grâce à la formule suivante :

$$g_{ij} = \frac{1}{\mu_B} \frac{\partial^2 \langle \Psi | \mathbf{H} | \Psi \rangle}{\partial B_i \partial S_i} \bigg|_{\mathbf{B}=\mathbf{S}=0} \tag{4.5}$$

où B_i et S_j sont les composantes, respectivement suivant les axes i et j, du champ magnétique externe et de l'opérateur de spin du système. Ici l'Hamiltonien $\mathbf{H}$ prend en compte non seulement des composantes purement électroniques, mais aussi des composantes qui dépendent du champ magnétique extérieur $\mathbf{B}$.

Au total le tenseur g peut s'écrire comme la somme de cinq composantes :

$$g_{ij} = ge\delta_{ij} + \Delta g_{ij}^{RMC} + \Delta g_{ij}^{GC} + \Delta g_{ij}^{Zeeman} + \Delta g_{ij}^{SO} \tag{4.6}$$

Les composantes Δg_{ij}^{RMC} et Δg_{ij}^{GC}, représentant respectivement la correction de masse relativiste et la correction de jauge, sont de magnitudes faibles et similaires, et de signes opposés. On peut donc généralement admettre qu'elles s'annulent mutuellement [97]. La composante Δg_{ij}^{Zeeman} découle de l'Hamiltonien Zeeman-orbital :

$$\mathbf{H}_{Zeeman} = \frac{1}{\mu_B} \sum_n \mathbf{B}.\mathbf{l}(n) \tag{4.7}$$

où $\mathbf{l}(n)$ est l'opérateur moment angulaire de l'électron n. Enfin le terme Δg_{ij}^{SO} découle de l'Hamiltonien de spin-orbite $\mathbf{H_{SO}}$.

L'opérateur $\mathbf{H_{SO}}$ peut se décomposer en trois composantes. L'Hamiltonien de spin-orbite nucléaire est un opérateur mono-électronique qui s'écrit :

$$\mathbf{H}_{SO(N)} = \sum_n \sum_a 2\mu_B^2 Z_a \frac{\mathbf{l}_a(n).\mathbf{s}(n)}{r_{an}^3} \tag{4.8}$$

où a parcourt les noyaux et n les électrons, Z_a est la charge du noyau a, $\mathbf{l}_x(y)$ le moment angulaire de la particule y par rapport à la particule x, $\mathbf{s}(n)$ l'opérateur de spin de l'électron

n et r_{xy} est la distance entre les particules x et y. On a aussi deux termes bi-électroniques :

$$\mathbf{H}_{SO(2e)} = -\sum_{n}\sum_{m\neq n} 2\mu_B^2 \frac{\mathbf{l}_m(n).\mathbf{s}(n)}{r_{mn}^3} \tag{4.9}$$

$$\text{et } \mathbf{H}_{SOO} = -\sum_{n}\sum_{m\neq n} 4\mu_B^2 \frac{\mathbf{l}_n(m).\mathbf{s}(n)}{r_{mn}^3} \tag{4.10}$$

Il existe plusieurs méthodes pour calculer la contribution de spin-orbite, qui est la contribution la plus importante dans le tenseur g [98]. La précision du calcul peut varier significativement entre ces méthodes. Dans cette thèse, nous utilisons deux méthodes approchées pour le calcul de l'Hamiltonien de spin-orbite. La première utilise un potentiel effectif $v_{eff}(\mathbf{r})$ qui permet d'exprimer l'Hamiltonien de spin-orbite comme suit :

$$\mathbf{H}_{SO} = \sum_{n} 2\mu_B \mathbf{s}(n).\nabla v_{eff}(\mathbf{r}) \times \mathbf{p} \tag{4.11}$$

ici n parcourt les électrons, et $\mathbf{p}$ est la quantité de mouvement. Cette méthode n'est pas parmi les plus précises, mais elle est est relativement rapide. Elle permet de reproduire les tendances expérimentales du tenseur g, mais en sous-estime systématiquement les valeurs.

La deuxième méthode que nous avons utilisée consiste à s'affranchir des termes bi-électroniques de l'Hamiltonien de spin-orbite en les incluant au sein du terme mono-électronique. On corrige alors ce dernier en modifiant la charge nucléaire Z_a en une charge nucléaire effective $Z_{eff,a}$ dépendant de l'atome considéré :

$$\mathbf{H}_{SO} = \sum_{n}\sum_{a} 2\mu_B^2 Z_{eff,a} \frac{\mathbf{l}_a(n).\mathbf{s}(n)}{r_{an}^3} \tag{4.12}$$

Cette méthode est la plus rapide pour le calcul du tenseur g, et donne des tendances en accord avec l'expérience.

4.1.2 Méthode et objectif

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à des complexes contenant du cuivre II. Nous avons souhaité calculer les tenseurs g de ces complexes à l'aide de la méthode utilisant une charge effective, qui est disponible dans le logiciel Gaussian. Pour cela nous avons déterminé la charge effective optimale $Z_{eff,Cu}$ pour l'atome de cuivre, à utiliser dans Gaussian 09. Cette paramétrisation nous permettra de calculer le tenseur g avec Gaussian 09 et donc de façon cohérente par rapport aux autres travaux de cette thèse, avec les même méthodes et bases.

Le paramètre $Z_{eff,Cu}$ a été déterminé avec deux méthodes différentes.

Dans la première, nous cherchons un paramètre permettant de reproduire les valeurs de tenseur g obtenues avec la méthode du potentiel effectif, disponible dans le logiciel ORCA [99]. L'avantage de cette méthode est de permettre l'utilisation d'un large jeu de complexes pour la paramétrisation puisque le calcul du tenseur g avec la méthode du potentiel effectif est elle aussi très rapide. Cependant, le paramètre obtenu par ce biais reproduira les imprécisions de la méthode du potentiel effectif.

La seconde méthode pour calculer le paramètre $Z_{eff,Cu}$ considère directement les valeurs expérimentales du tenseur g comme valeurs à reproduire. Cette méthode donnera des valeurs calculées plus proches des valeurs expérimentales. En revanche, on devra utiliser un jeu de complexes plus restreint pour cette paramétrisation, car des données expérimentales doivent être disponibles. De plus, les géométries expérimentales des complexes sont souvent méconnues et difficiles à reproduire, à cause de la présence de facteur environnementaux comme des solvants, ce qui engendre une imprécision sur le tenseur g calculé. Ces deux points suggèrent que cette deuxième méthode de paramétrisation sera moins robuste que la première.

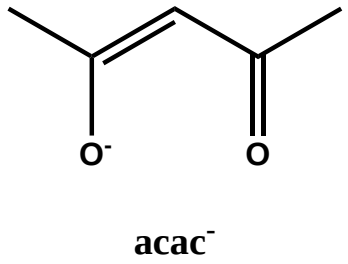
Dans ce chapitre nous présenterons tout d'abord les détails de la stratégie utilisée pour le calcul des tenseurs g et la paramétrisation du $Z_{eff,Cu}$. Ensuite nous présenterons les résultats obtenus avec les deux méthodes de paramétrisation. Enfin, la méthode de calcul du tenseur g paramétrée sera testé par applications à deux macrocycles penta-azotés complexés avec le cuivre puis au complexe de la nicotianamine avec le cuivre.

4.2 Stratégie pour la paramétrisation

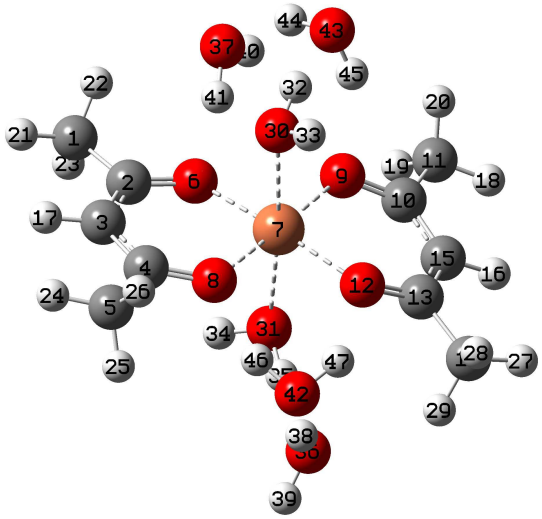
4.2.1 Choix de la fonctionnelle

Afin d'évaluer l'influence de la fonctionnelle sur le calcul du tenseurs g, nous avons comparé les géométries obtenues avec deux fonctionnelles spécialement adaptées au traitement des interactions à longue distance, M06 [67] et CAM-B3LYP [68], à celles obtenues avec la fonctionnelle B3LYP précédemment utilisée. Dans le tableau 4.1, on trouvera la comparaison des structures calculées pour un complexe constitué d'un ion Cu^{2+}, deux ligands acétyacétonates ($acac^-$, Figure 4.3(a)) et six molécules d'eau. Les ligands acétyacétonates sont placés en position équatoriale par rapport au cuivre, et deux molécules d'eau sont placées en position axiale (une de chaque coté du plan carré). Les quatre autres molécules d'eau (deux de chaque côté du plan carré) servent à compléter la deuxième sphère de coordination afin de stabiliser les deux molécules d'eau de la première sphère de coordination du cuivre (Figure 4.3(b)). Pour ces calculs, nous avons utilisé la base 6-31g(d,p).

On observe que l'utilisation de fonctionnelles adaptées au calcul d'interactions non



(a)



(b)

FIGURE 4.3 – Le ligand acétylacétonate (a) et le complexe $[Cu(acac)_2(H_2O)_6]$ (b)

Méthode	B3LYP/6-31g(d,p)	M06/6-31g(d,p)	CAM-B3LYP/6-31g(d,p)
$d(CuO_6)$	1.97	1.95	1.96
$d(CuO_8)$	1.96	1.96	1.95
$d(CuO_9)$	1.96	1.95	1.94
$d(CuO_{12})$	1.97	1.96	1.96
$d(CuO_{30})$	2.36	2.30	2.31
$d(CuO_{31})$	2.42	2.33	2.35
$\beta(O_6O_8O_{12}O_9)$	5.5	0.3	5.9
$\beta(O_6O_8O_{12}Cu)$	4.3	1.4	4.4

TABLE 4.1 – Structure du complexe $[Cu(acac)_2(H_2O)_6]$ calculée avec les fonctionnelles B3LYP, M06 et CAM-B3LYP. Les angles sont exprimés en degrés et les distances en angströms. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b).

covalentes induit une diminution des distances entre le métal et les oxygènes en positions équatoriales et axiales. De plus, on a une meilleure symétrie des molécules d'eau en positions axiales et, quand on utilise la fonctionnelle M06, une géométrie équatoriale plus proche d'un plan, comme le montre les angles dièdres $\beta(O_6O_8O_{12}O_9)$ et $\beta(O_6O_8O_{12}Cu)$ inférieurs à 2°.

Nous avons choisi d'utiliser la fonctionnelle B3LYP par souci de cohérence avec les chapitres précédents, néanmoins il apparaît clairement que la prise en compte des interactions non covalent modifie les paramètres géométriques du complexes.

4.2.2 Choix de la base

Nous avons étudié l'influence de la base utilisée pour l'optimisation de géométrie sur la structure du complexe [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$]. Nous avons testé huit bases différentes qui sont :

- 6-311+G(g,p) sur tous les atomes (790 fonctions de base) ;
- 6-311+G(d,p) sur le cuivre et 6-31+G(d,p) sur les autres atomes (660 fonctions de base) ; notée cu-6-31 dans la suite ;
- 6-311+G(d,p) sur le cuivre et ses atomes voisins, et 6-31+G(d,p) sur les autres atomes (684 fonctions de base) ; notée v-6-31 dans la suite ;
- 6-311G(d) (580 fonctions de base) ;
- 6-31+G(d) (573 fonctions de base) ;
- TZVP (693 fonctions de base) ;
- def2-SV(P) (428 fonctions de base) ;
- def2-TZVP (993 fonctions de base) ; cette base étant la plus grande des huit, nous l'avons utilisée comme référence dans la comparaison. Par ailleurs, au vu de la très grande taille de cette base nous avons choisi de ne pas effectuer de calcul de fréquences sur la géométrie optimisée avec cette base.

La comparaison des structures obtenues avec ces différentes bases et la fonctionnelle B3LYP est donnée dans les tableaux 4.2 et 4.3.

Base	def2-TZVP	6-311g(d)	def2-SV(P)
$d(CuO_{30})$	2.71	2.44	2.47
$d(CuO_{31})$	2.43	2.33	2.29

TABLE 4.2 – Distances axiales (en angströms) du complexe [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$], calculées avec la fonctionnelle B3LYP et les bases def2-TZVP, 6-311g(d) et def2-SV(P). Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b).

Le premier point notable est le comportement particulier des bases 6-311g(d) et def2-SV(P), qui ne comprennent pas de fonctions diffuses. Alors que toutes les autres bases donnent des distances de liaison similaires, ces deux bases induisent des écarts de structure importants. On a notamment un écart de plus de 0.1 Å par rapport à la base de référence pour les distances entre le cuivre et les atomes en position axiale (tableau 4.2). Ce résultat démontre la nécessité d'utiliser une base comprenant des fonctions diffuses pour l'étude des complexes du cuivre.

La comparaison entre les bases comprenant des fonctions diffuses montre une dispersion des paramètres géométriques du complexe [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$] (tableau 4.3). Les écarts moyens sont inférieurs à 0.7° pour les angles et angles dièdres, et à 0.02 Å pour les distances. On notera cependant que les écarts sont sensiblement plus grand pour les distances axiales

Base	6-311+g(d,p)	cu-6-31	v-6-31	TZVP	6-31+g(d)
$\Delta d(CuO_6)$	0.002	0.002	0.002	0.010	0.005
$\Delta d(CuO_8)$	0.000	0.004	0.001	0.010	0.005
$\Delta d(CuO_9)$	0.001	0.003	0.001	0.006	0.005
$\Delta d(CuO_{12})$	0.001	0.004	0.000	0.007	0.007
$\Delta d(CuO_{30})$	0.078	0.039	0.017	0.032	0.018
$\Delta d(CuO_{31})$	0.024	0.018	0.001	0.031	0.005
Écart moyen sur les distances	**0.017**	**0.012**	**0.004**	**0.016**	**0.007**
$\Delta\alpha(O_6CuO_8)$	0.05	0.39	0.14	0.37	0.34
$\Delta\alpha(O_6CuO_9)$	0.01	0.40	0.05	0.19	0.58
$\Delta\alpha(O_6CuO_{12})$	0.40	0.23	0.01	0.34	0.00
$\Delta\alpha(O_6CuO_{30})$	1.06	0.15	0.44	0.61	1.45
$\Delta\alpha(O_6CuO_{31})$	0.08	0.32	0.12	0.07	0.70
Écart moyen sur les angles	**0.32**	**0.30**	**0.15**	**0.32**	**0.61**
$\Delta\beta(O_6O_8O_9O_{12})$	0.27	0.43	0.42	0.02	0.12
$\Delta\beta(CuO_6O_8O_9)$	0.59	0.08	0.27	0.35	0.23
Écart moyen sur les dièdres	**0.43**	**0.26**	**0.34**	**0.19**	**0.17**

TABLE 4.3 – Écarts de structure (en angströms et degrés) du complexe $[Cu(acac)_2(H_2O)_{10}]$ entre le calcul avec la base def2-TZVP et ceux avec différentes bases comprenant des fonctions diffuses. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b).

que pour les distances équatoriales et peuvent atteindre 0.078 Å.

Pour compléter cette l'analyse de l'influence des bases, nous avons comparé les valeurs des tenseurs g calculés pour les géométries obtenues avec les différentes bases. Pour toutes les géométries, le calcul du tenseur g a été effectué avec le logiciel ORCA et la fonctionnelle B3LYP. La base utilisée pour le tenseur g est une base composite, que nous noterons bN, qui a déjà été utilisée avec succès pour le calcul des propriété RPE des complexes du cuivre [100].La base bN combine la base CP(PPP) [101,102] pour le cuivre, la base EPR-II pour les oxygènes et les azotes et la base def2-SV(P) pour les carbones et hydrogènes. Les tenseurs g ainsi calculés sont présentés dans le tableau 4.4 sous forme d'écart $\Delta g = g - g_e$ en ppm, où g_e est le facteur de Landé de l'électron libre.

Base pour l'optimisation	def2-TZVP	6-311+g(d,p)	cu-6-31	v-6-31	TZVP	6-31+g(d)
Δg_x	61977	61652	61573	62231	63925	61314
Δg_y	66632	65984	65750	67202	68865	66359
Δg_z	207616	207019	206204	209185	212672	206506
Écart moyen à def2-TZVP	/	**0.59%**	**0.89%**	**0.67%**	**2.98%**	**0.67%**

TABLE 4.4 – Comparaison des écarts Δg (en ppm), calculés avec la méthode B3LYP/bN (logiciel ORCA) pour les géométries optimisées dans le logiciel Gaussian avec B3LYP et bases différentes

Ici aussi, les résultats donnés par les différentes bases utilisées pour l'optimisation de géométrie sont très proches. On a un écart relatif inférieur à 1% pour toutes les bases à l'exception de la base TZVP. L'ensemble des résultats précédents nous a permis de choisir d'utiliser la base 6-31+g(d) pour les optimisations de géométrie nécessaires dans la paramétrisation, puisque c'est la plus petite des bases comprenant des fonctions diffuses, qui donnent toutes des résultats très similaires.

Enfin, il nous a fallu choisir une base pour le calcul du tenseur g. Dans le tableau 4.5, nous avons comparé les tenseurs g obtenus dans le logiciel ORCA avec les méthodes B3LYP/bN et B3LYP/def2-TZVP. Ces calculs de tenseur g ont été faits sur la géométrie obtenue dans Gaussian avec la méthode B3LYP/def2-TZVP. Encore une fois, la différence entre les deux bases est très faible (moins de 2.5% d'écart). En revanche, la différence de temps de calcul est plus conséquente, puisque de 4 heures avec la base bN, le calcul du tenseur g passe à plus de 24 heures avec la base def2-TZVP. Ce dernier point motive notre choix d'utilisation de la base bN pour les calcul de tenseurs g dans la suite de ce chapitre (que se soit sous ORCA ou sous Gaussian 09).

Base	def2-TZVP	bN	Écarts relatif
Δg_x	60458	61977	2.45%
Δg_y	65284	66632	2.20%
Δg_z	207733	207616	0.06%

TABLE 4.5 – Écarts Δg (en ppm), calculé dans le logiciel ORCA avec les méthode B3LYP/bN et B3LYP/def2-TZVP pour la géométrie optimisée avec la méthode B3LYP/def2-TZVP (logiciel Gaussian)

4.2.3 Jeu de complexes du cuivre utilisés pour la paramétrisation

Description du jeu de complexes

Le jeu de données que nous avons utilisé pour les paramétrisations est composé cinq complexes dont les structures et tenseurs g expérimentaux sont connus. On les construit en associant l'ion métallique Cu^{2+} à cinq ligands : l'acétylacétonate, le 8-hydroxyquinalinate (quin$^-$), l'histamine (his) et les énantiomères L et D de l'alaninate (L-ala$^-$ et D-ala$^-$) (Figure 4.4(a-e)). On forme ainsi cinq complexes de symétrie proche du plan carré : [Cu(acac)$_2$], [Cu(quin)$_2$], [Cu(his)$_2$]$^{2+}$, [Cu(L-ala)$_2$] et [Cu(L-ala)(D-ala)].

Complexe	[Cu(acac)$_2$]	[Cu(acac)$_2$]	[Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$]
Solvant implicite	non	oui	non
$d(CuO_6)$	1.93	1.94	1.96
$d(CuO_8)$	1.93	1.94	1.98
$d(CuO_9)$	1.93	1.94	1.97
$d(CuO_{12})$	1.93	1.94	1.97
$\beta(O_6O_8O_{12}O_9)$	0.0	0.0	1.7
$\beta(O_6O_8O_{12}Cu)$	0.0	0.0	-2.4
g_x	2.0461	2.0466	2.0632
g_y	2.0502	2.0506	2.0687
g_z	2.1689	2.1686	2.2102

TABLE 4.6 – Structure et tenseur du complexe [Cu(acac)$_2$] optimisé avec la méthode B3LYP/6-31+g(d) en phase gazeuse, dans un solvant implicite ou dans un solvant explicite composé de 10 molécules d'eau. Les distances sont en angströms et les angles en degrés. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b).

En outre, puisque les tenseurs g expérimentaux sont généralement obtenus dans des solvants, nous avons ajouté des molécules de solvant en positions axiales de ces complexes, à savoir des molécules d'eau ou de pyridine (py, Figure 4.4(f)). Dans le cas de la pyridine, on ajoute une molécule pour former une pyramide à base carrée, ou deux molécules pour former un octaèdre. Les molécules d'eau, par contre, ont tendance à préférer se placer en deuxième sphère de coordination du complexe plutôt que saturer la première sphère de coordination du métal. Nous avons donc dû en ajouter dix (cinq de chaque côté) pour

assurer la présence d'une molécule en position axiale de chaque côté du plan carré pour tous les complexes. Pour chacun des complexes X considéré, nous avons maintenant quatre formes : X, Xpy, Xpy_2 et $X(H_2O)_2$. L'ensemble de ces vingt complexes est représenté dans les Figure 4.5 et 4.6.

Le tableau 4.6 présente une comparaison de la géométrie et du tenseur g du complexe $[Cu(acac)_2]$ calculée en phase gazeuse, dans un solvant implicite ou dans un solvant explicite de dix molécules d'eau. Il apparaît clairement que dans un tel complexe le solvant implicite ne suffit pas à modéliser les molécules de solvant positionnées dans la première sphère de coordination du cuivre. En effet, même si le solvant implicite provoque une légère augmentation des distances équatoriales et des composantes g_x et g_y du tenseur g, son effet est négligeable par rapport à l'ajout de 10 molécules d'eau explicites. Par ailleurs, au vu des difficultés inhérentes à l'utilisation d'un solvant semi-explicite décrites dans les chapitres précédents (partie 2.3.3), et pour un souci de cohérence entre les complexes modélisés dans différents solvants (pyridine ou eau), on utilisera ici un modèle de solvant explicite, plutôt que semi-explicite.

Structure des complexes

On trouvera dans les tableaux 4.7 à 4.11 la comparaison des structures calculées des complexes aux structures RX disponibles dans la littérature. La numérotation des atomes dans ces tableaux est celle présentée sur la Figure 4.7. De plus, on appelle d_{ax1} et d_{ax2} les distances aux atomes en position axiale, qu'il s'agisse d'oxygène ou d'azote.

Méthode	Structure RX	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)
Ligands axiaux	/	/	10 H_2O	1 py	2 py
$d(CuO_2)$	1.912	1.934	1.961	1.962	1.965
$d(CuO_3)$	1.914	1.934	1.984	1.962	1.965
$d(CuO_4)$	1.912	1.934	1.975	1.962	1.965
$d(CuO_5)$	1.914	1.934	1.972	1.962	1.965
d_{ax1}	/	/	2.459	2.426	2.731
d_{ax2}	/	/	2.690	/	2.731
$\alpha(O_2CuO_5)$	86.8	87.7	84.6	87.6	88.3
$\alpha(O_4CuO_3)$	86.8	87.7	92.4	87.6	88.3
$\alpha(O_2CuO_3)$	93.2	92.3	91.0	91.5	91.7
$\alpha(O_4CuO_5)$	93.2	92.3	91.6	91.5	91.7
$\beta(O_2O_3O_4O_5)$	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0

TABLE 4.7 – Comparaison de la structure RX du complexe $[Cu(acac)_2]$ [103] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés.

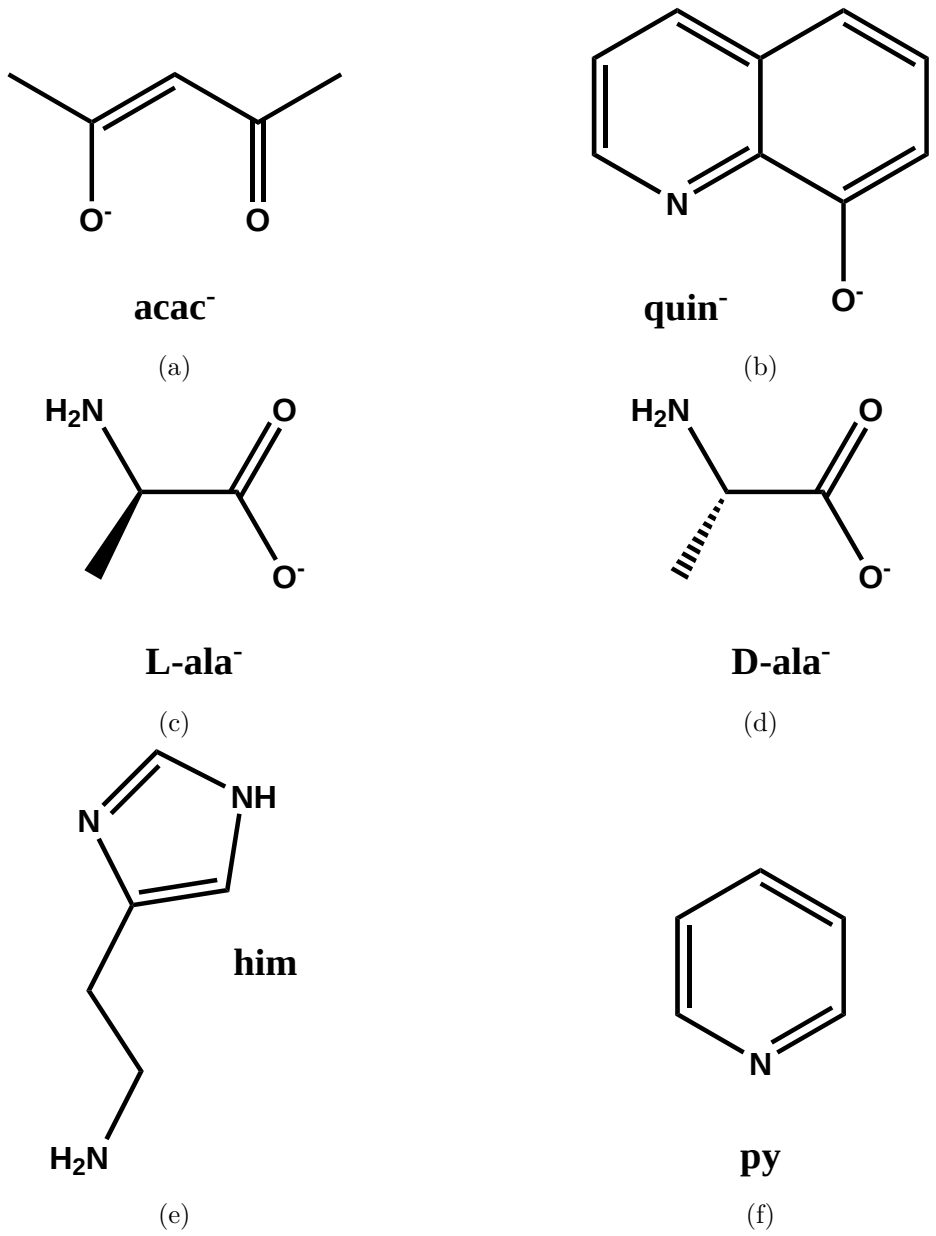
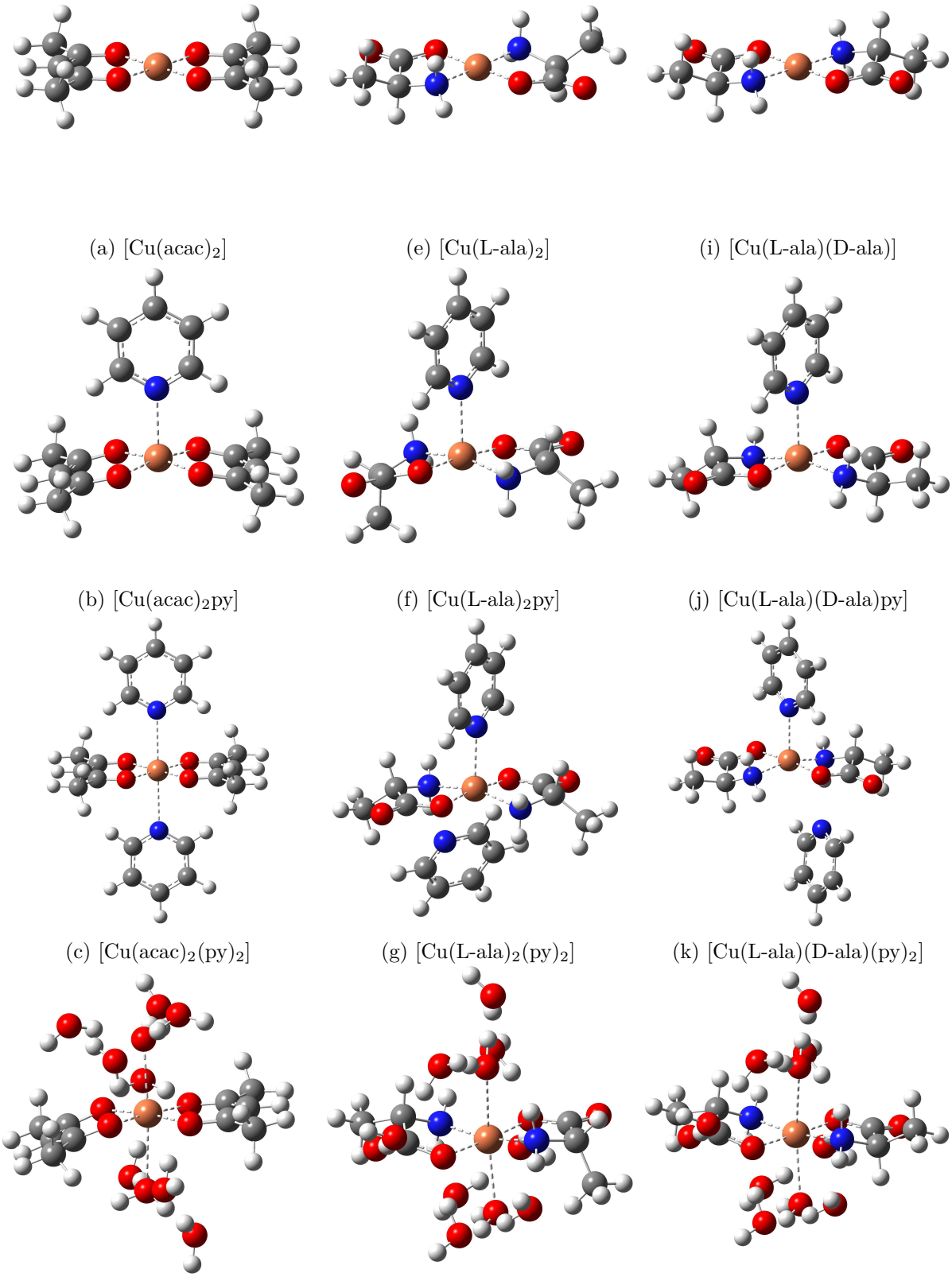
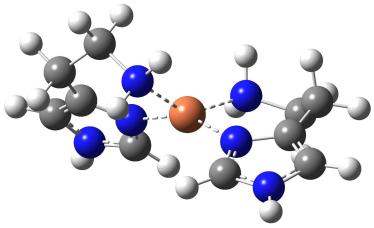


FIGURE 4.4 – Les ligands utilisés pour la construction du jeu de complexes

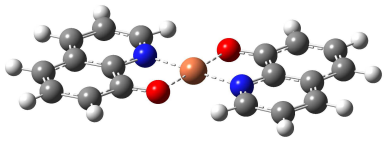


(a) [Cu(acac)$_2$]
(e) [Cu(L-ala)$_2$]
(i) [Cu(L-ala)(D-ala)]
(b) [Cu(acac)$_2$py]
(f) [Cu(L-ala)$_2$py]
(j) [Cu(L-ala)(D-ala)py]
(c) [Cu(acac)$_2$(py)$_2$]
(g) [Cu(L-ala)$_2$(py)$_2$]
(k) [Cu(L-ala)(D-ala)(py)$_2$]
(d) [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$]
(h) [Cu(L-ala)$_2$(H$_2$O)$_{10}$]
(l) [Cu(L-ala)(D-ala)(H$_2$O)$_{10}$]

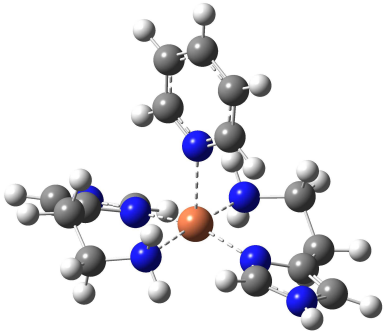
FIGURE 4.5 – Le jeu de complexes utilisé pour la paramétrisation, partie 1



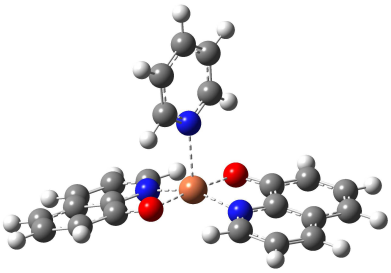
(m) $[Cu(him)_2]^{2+}$



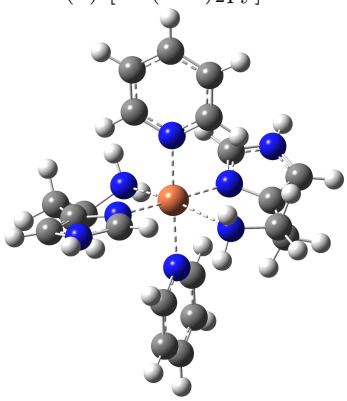
(q) $[Cu(quin)_2]$



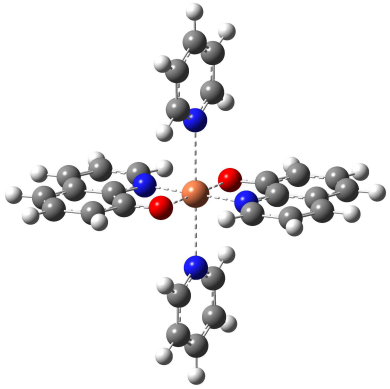
(n) $[Cu(him)_2py]^{2+}$



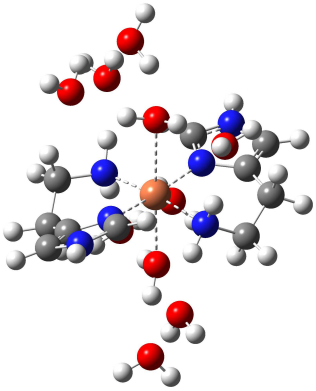
(r) $[Cu(quin)_2py]$



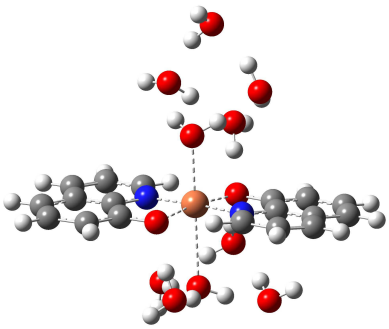
(o) $[Cu(him)_2(py)_2]^{2+}$



(s) $[Cu(quin)_2(py)_2]$

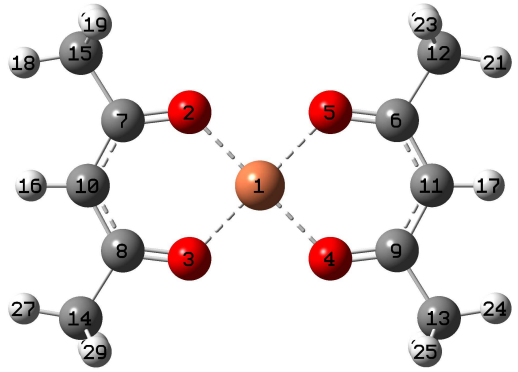


(p) $[Cu(him)_2(H_2O)_{10}]^{2+}$

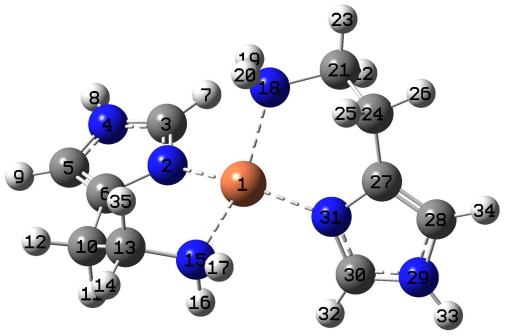


(t) $[Cu(quin)_2(H_2O)_{10}]$

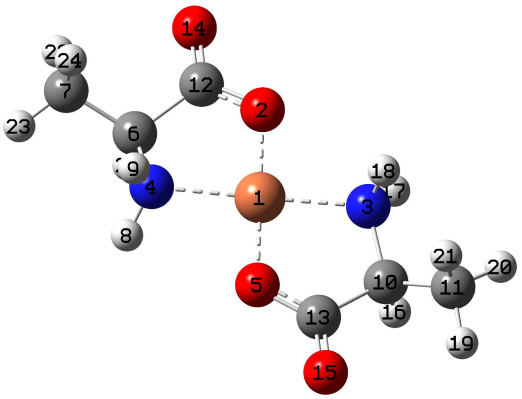
FIGURE 4.6 – Le jeu de complexes utilisé pour la paramétrisation, partie 2



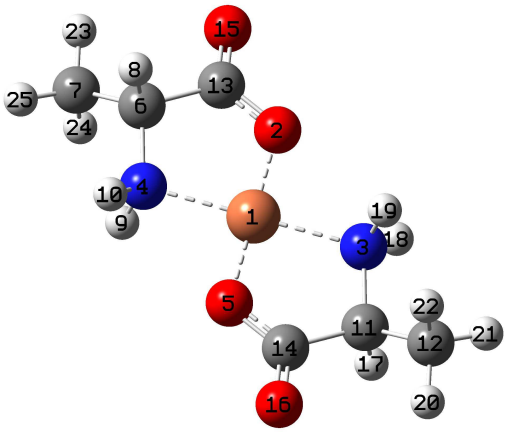
(a) $[Cu(acac)_2]$



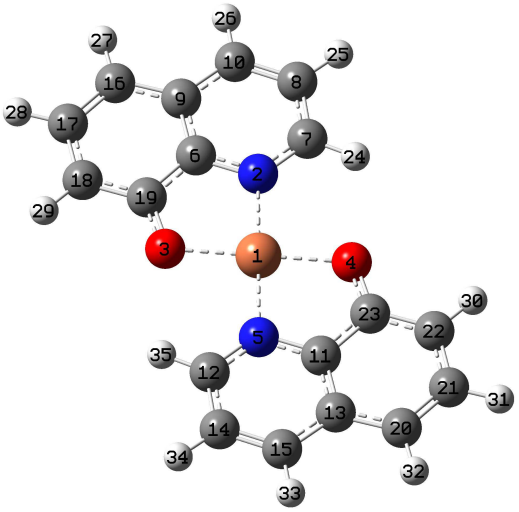
(b) $[Cu(him)_2]^{2+}$



(c) $[Cu(L\text{-}ala)_2]$



(d) [Cu(L-ala)(D-ala]



(e) $[Cu(qin)_2]$

FIGURE 4.7 – Numérotation des différents complexes utilisée pour la comparaison des structures calculées aux structures RX

Méthode	Structure RX	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)
Complexe	2 ala$^-$	/	10 H_2O	1 py	2 py
$d(CuO_2)$	1.947	1.903	1.979	1.936	1.933
$d(CuN_4)$	1.979	2.028	2.012	2.055	2.029
$d(CuO_3)$	1.953	1.903	1.992	1.933	1.952
$d(CuN_5)$	1.977	2.028	2.029	2.048	2.052
d_{ax1}	2.716	×	2.790	2.389	2.414
d_{ax2}	2.848	/	2.477	/	/
$\alpha(O_2CuN_5)$	95.5	95.2	93.9	95.1	93.7
$\alpha(O_3CuN_4)$	96.1	95.2	100.2	95.1	95.7
$\alpha(O_2CuN_4)$	84.4	84.7	83.0	83.9	84.6
$\alpha(O_3CuN_5)$	83.8	84.8	82.3	83.7	83.2
$\beta(N_4O_2N_5O_3)$	-3.1	1.3	-8.7	8.8	7.6

TABLE 4.8 – Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(L-ala)$_2$] [104] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés.

Dans le cas du complexe [Cu(acac)$_2$], la structure calculée qui est la plus proche de la structure expérimentale estla structure plan carré obtenue sans molécule de solvant en position axiale, ce qui est raisonnable, puisque la structure RX ne possède pas non plus de ligand en position axiale. L'ajout de molécules de solvant en position axiale tend à augmenter les distances de liaison métal-ligand.

Dans la structure RX du complexe [Cu(L-ala)$_2$], les atomes d'oxygène des ligands sont liés à plusieurs atomes de cuivre simultanément et jouent don un rôle à la fois en position axiale et équatoriale. Pour les deux complexes contenant de l'alaninate, le calcul qui reproduit le mieux la géométrie expérimentale est celui qui inclut dix molécules d'eau. Ceci est parfaitement cohérent avec la présence d'oxygène en position axiale dans les deux structures RX. En outre, les structures calculées pour les deux stéréoisomères présentent des angles et distances de chélation quasiment identiques. On notera par ailleurs que les complexes contenant des molécules de pyridine ne sont pas de symétrie octaèdrique dans ces deux cas, puisque la deuxième pyridine se fixe à l'un des alaninates plutôt qu'au cation métallique. Il serait probablement intéressant d'ajouter plusieurs molécules de pyridine comme on l'a fait dans le cas de l'eau pour voir si on peut contraindre la présence d'une molécule de solvant en première sphère de coordination du métal. Cependant, le surcoût de cet ajout est beaucoup plus prohibitif dans le cas de la pyridine que dans celui de l'eau.

Dans le cas du complexe [Cu(him)$_2$]$^{2+}$, même si les distances au métal sont mieux reproduites par le calcul sans solvant, le complexe ainsi calculé n'est absolument pas plan carré, comme le montre l'angle dièdre $\beta(N_2 - N_{15} - N_{18} - N_{31})$ de 41.6°. La structure la plus proche de l'expérience est donc plutôt celle comprenant des molécules d'eau. On note

Méthode	Structure RX	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)
Complexe	2 H_2O	/	10 H_2O	1 py	2 py
$d(CuO_2)$	1.959	1.903	1.995	1.934	1.946
$d(CuN_4)$	1.981	2.028	2.026	2.049	2.050
$d(CuO_3)$	1.959	1.903	1.985	1.939	1.948
$d(CuN_5)$	1.981	2.028	2.005	2.049	2.029
d_{ax1}	2.682	/	2.713	2.387	2.409
d_{ax2}	2.682	/	2.492	/	/
$\alpha(O_2CuN_5)$	96.5	95.2	100.7	95.2	96.7
$\alpha(O_3CuN_4)$	96.5	95.2	94.1	95.2	94.5
$\alpha(O_2CuN_4)$	83.5	84.8	82.3	83.7	83.3
$\alpha(O_3CuN_5)$	83.5	84.8	82.9	83.6	83.2
$\beta(N_4O_2N_5O_3)$	0.0	0.0	-8.1	9.1	-9.0

TABLE 4.9 – Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(L-ala)(D-ala)] [104] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés.

en outre que le plan équatorial du complexe $[Cu(him)_2(py)_2]^{2+}$ n'est pas le plan orthogonal à l'axe des deux pyridines, mais plutôt le plan orthogonal à l'axe $O_{15}O_{31}$.

Enfin, la structure du complexe $[Cu(quin)_2(H_2O)_2]$ est mieux reproduite en utilisant des molécules de solvant en position axiale, ce qui est, encore une fois, cohérent avec sa structure RX. On notera cependant que dans ce cas, le complexe comprenant deux pyridines est plus proche de la structure expérimentale que celui comprenant dix molécules d'eau, notamment en raison de sa symétrie. On notera aussi que le complexe $[Cu(quin)_2(H_2O)_{10}]$ dont les paramètres géométriques sont reportés dans le tableau 4.11 n'est pas un minimum global de la surface d'énergie potentielle. En effet, nous avons observé une structure plus stable pour laquelle toutes les molécules d'eau sont du même côté du plan équatorial, mais qui présente moins d'intérêt pour le calcul du tenseur g. Cette structure est une anomalie liée à la méthode, puisqu'en utilisant la fonctionnelle M06 au lieu de B3LYP on la trouve moins stable que la structure présentée dans le tableau.

4.3 Paramétrisation du $Z_{eff,Cu}$

4.3.1 Calibration sur les tenseurs calculés par méthode du potentiel effectif

La première méthode de paramétrisation consiste à chercher un paramètre $Z_{eff,Cu}$ permettant de reproduire les tenseurs g calculés avec la méthode du potentiel effectif qui est

Méthode	Structure RX	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)
Complexe	2 ClO_4	/	10 H_2O	1 py	2 py
$d(CuN_2)$	1.985	1.989	2.066	2.086	2.040
$d(CuN_{15})$	2.050	2.065	2.072	2.091	2.719
$d(CuN_{18})$	1.985	1.981	2.085	2.098	2.046
$d(CuN_{31})$	2.050	2.088	2.059	2.078	2.465
d_{ax1}	2.617	/	2.542	2.332	2.175
d_{ax2}	2.617	/	2.768	/	2.135
$\alpha(N_2CuN_{31})$	88.7	95.7	88.8	89.0	94.5
$\alpha(N_{18}CuN_{15})$	88.7	94.9	91.3	88.9	94.9
$\alpha(N_2CuN_{15})$	91.3	92.0	90.7	89.9	83.5
$\alpha(N_{18}CuN_{31})$	91.3	93.5	90.2	90.5	97.5
$\beta(N_2N_{15}N_{18}N_{31})$	0.0	41.6	10.4	11.1	8.3

TABLE 4.10 – Comparaison de la structure RX du complexe $[Cu(him)_2]^{2+}$ [105] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés.

Méthode	Structure RX	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)	B3LYP 6-31+g(d)
Complexe	2 H_2O	/	10 H_2O	1 py	2 py
$d(CuO_3)$	1.966	1.937	1.978	1.966	1.978
$d(CuN_2)$	2.013	1.996	2.020	2.027	2.019
$d(CuO_4)$	1.966	1.937	2.025	1.966	1.978
$d(CuN_5)$	2.013	1.996	2.000	2.027	2.019
d_{ax1}	2.451	/	2.406	2.358	2.646
d_{ax2}	2.451	/	2.963	/	2.646
$\alpha(O_3CuN_5)$	96.3	95.6	94.3	95.6	96.5
$\alpha(O_4CuN_2)$	96.3	95.6	98.9	95.6	96.5
$\alpha(O_3CuN_2)$	86.7	84.4	83.5	83.4	83.5
$\alpha(O_4CuN_5)$	86.7	84.4	82.9	83.4	83.5
$\beta(O_3N_2O_4N_5)$	0.0	0.0	-4.4	14.1	0.0

TABLE 4.11 – Comparaison de la structure RX du complexe $[Cu(quin)_2]$ [106] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés.

disponible dans le logiciel ORCA.

Afin de déterminer ce paramètre, nous avons calculé les tenseurs g pour le jeu de complexes décrit dans la partie précédente. Ces tenseurs ont été calculés d'une part avec le potentiel effectif dans le logiciel ORCA et d'autre part avec différentes charges effectives, comprises entre 14.5 et 43.5, dans le logiciel Gaussian 09. Pour tous ces calculs la méthode utilisée est B3LYP/bN. Nous avons ensuite étudié la différence entre le tenseur calculé avec une charge effective et celui calculé avec un potentiel effectif pour chacune des valeurs de $Z_{eff,Cu}$. Dans la Figure 4.8 on trouvera la moyenne, sur tous les complexes, de l'écart entre les deux types de tenseurs g pour chaque $Z_{eff,Cu}$ et dans la Figure 4.9 on trouvera le maximum de l'écart pour chaque $Z_{eff,Cu}$. Ces deux graphiques sont tracés pour les valeurs propres g_x, g_y et g_z (qui correspond à $g_{//}$) du tenseur ainsi que pour la moyenne de g_x et g_y, qui correspond à $g_\perp$ pour les complexes étudiés, et la moyenne g_{moy} des trois valeurs propres qui correspond à la valeur expérimentale g_{iso}.

Ces deux graphiques permettent de déterminer une valeur optimale de $Z_{eff,Cu}$ de 17.69, pour laquelle l'écart maximal entre les deux méthodes, sur tous les complexes, est inférieur à 0.0021 pour toutes les composantes du tenseur g. Le tableau 4.12 présente les tenseurs g obtenus pour le complexe [Cu(acac)$_2$] avec ce paramètre, comparés aux valeurs expérimentales disponibles. Les valeurs expérimentales utilisées ici ont été mesurées dans le chloroforme ($g_{//}$=2.285 et $g_\perp$=2.060) [107] et dans la pyridine ($g_{//}$=2.2736 et $g_\perp$=2.0859) [108].

Ligand axial	Valeurs expérimentales		Valeurs calculées		
	$g_\perp$	$g_{//}$	g_x	g_y	g_z
/	2.060[a]	2.285[a]	2.0461	2.0502	2.1689
py	/	/	2.0571	2.0610	2.1957
2 py	2.0859[b]	2.2736[b]	2.0593	2.0629	2.2002
10 H_2O	/	/	2.0632	2.0687	2.2102

TABLE 4.12 – Comparaison des tenseurs g du complexe [Cu(acac)$_2$], expérimentaux ([107] pour [a] et [108] pour [b]) et calculés avec la méthode B3LYP/bN//B3LYP/6-31+G(d) et un paramètre $Z_{eff,Cu}$ de 17.69

Dans un complexe du cuivre de géométrie plan carré, pyramidale ou octaédrique, tel que ceux obtenus pour le complexe [Cu(acac)$_2$], l'orbitale occupée par l'électron célibataire est une orbitale $d_{x^2-y^2}$ du métal. On aura alors une valeur de $g_{//}$ supérieure à $g_\perp$. Ce phénomène est bien reproduit par la méthode paramétrée, puisque les composantes g_x et g_y, qui correspondent à $g_\perp$, sont très proches et inférieures à g_z qui correspond à $g_{//}$.

Comme pour les valeurs expérimentales, on observe une augmentation des valeurs de g calculés quand on augmente la polarité du solvant. Malheureusement, on observe une sous-estimation systématique des composantes du tenseur g, qui est héritée de la méthode du potentiel effectif.

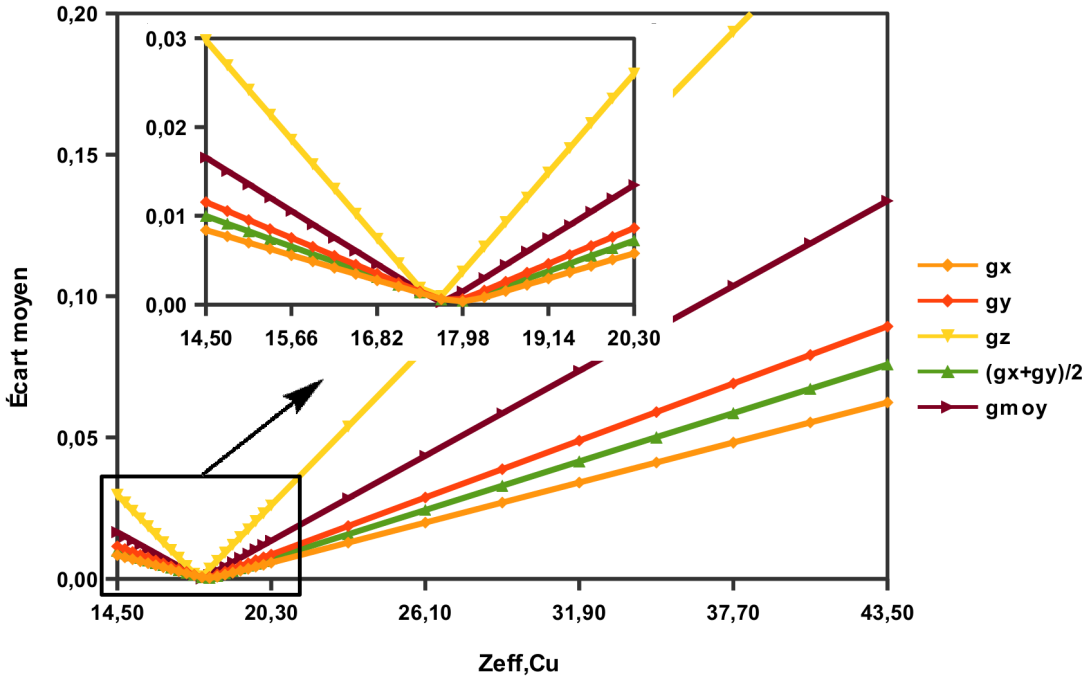


FIGURE 4.8 – Écart moyen entre les tenseurs calculés avec la méthode du potentiel effectif et avec la méthode de la charge effective en fonction de $Z_{eff,Cu}$

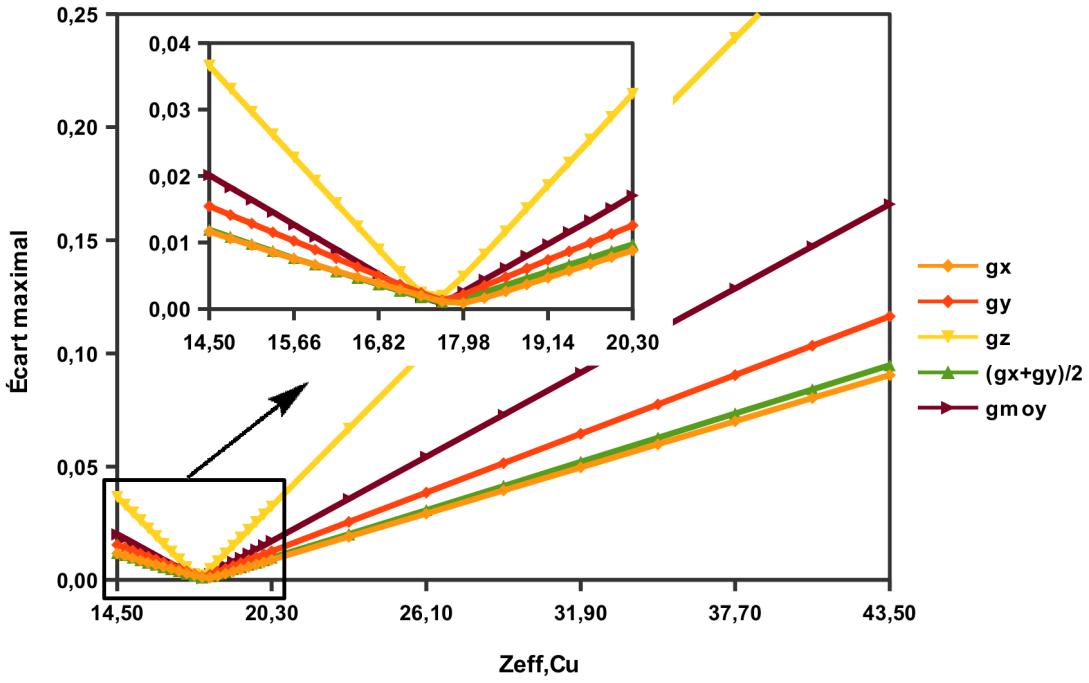


FIGURE 4.9 – Écart maximal entre les tenseurs calculés avec la méthode du potentiel effectif et avec la méthode de la charge effective en fonction de $Z_{eff,Cu}$

Pour évaluer la charge effective calculée avec cette méthode de paramétrisation, nous avons tracé des valeurs calculées de g en fonction des valeurs expérimentales (disponibles dans le tableau 4.13). La Figure 4.10 présente ce graphique ainsi que la régression linéaire sur ces valeurs, et le coefficient de détermination associé R^2. On retrouve sur ce graphique la sous-estimation systématique des tenseurs g, au travers de la pente de la droite de régression linéaire, de 0.59. De plus, le coefficient R^2, de 0.95, montre qu'on a une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques.

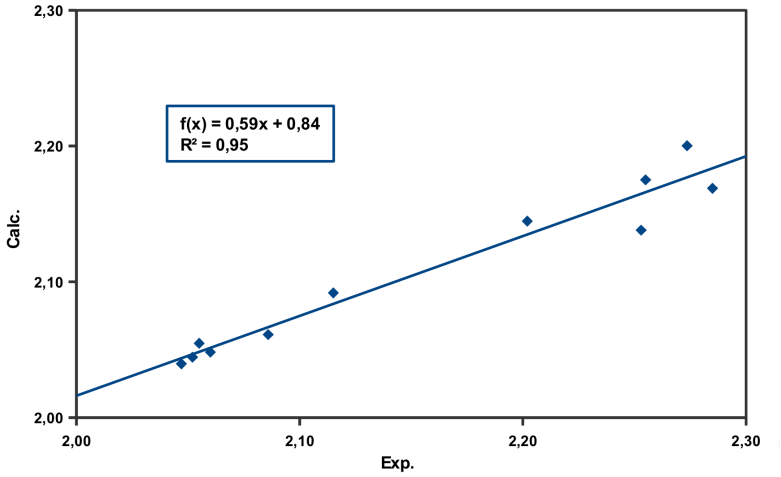


FIGURE 4.10 – Valeurs calculés du tenseur g en fonction des valeurs expérimentales pour $Z_{eff,Cu}$=17.69. On trouvera aussi sur cette courbe la droite de régression linéaire des points de données, ainsi que son équation et son coefficient de détermination R^2.

4.3.2 Calibrage sur les tenseurs expérimentaux

La deuxième stratégie de calibrage de $Z_{eff,Cu}$ consiste à utiliser directement les valeurs expérimentales comme référence, plutôt que des valeurs calculées. Nous avons donc cherché une valeur de $Z_{eff,Cu}$ capable de reproduire les valeurs expérimentales du tenseur g en minimisant l'écart entre la valeur calculée et la valeur expérimentale. Ce processus nous contraint à travailler avec un jeu de complexes plus limité que le précédent, car les valeurs expérimentales du tenseur g doivent être disponibles. Au vu des valeurs expérimentales disponibles, qui sont détaillées dans le tableau 4.13, on se limitera ici aux complexes $[Cu(acac)_2]$, $[Cu(acac)_2(py)_2]$, $[Cu(quin)_2]$, $[Cu(L\text{-}ala)_2]$, $[Cu(L\text{-}ala)(D\text{-}ala)(H_2O)_{10}]$ et $[Cu(him)_2(H_2O)_{10}]^{2+}$.

Les Figures 4.12 et 4.13 montrent les valeurs moyenne et maximale, sur le jeu de complexes restreint, de l'écart entre le tenseur calculé et le tenseur expérimental pour chaque $Z_{eff,Cu}$. Contrairement à la première paramétrisation, la valeur idéale du paramètre dépend de la composante du tenseur g considérée. Pour $g_{//}$, la valeur idéale de $Z_{eff,Cu}$ est de

Complexe	Conditions expérimentales	$g_{//}$	$g_{\perp}$	g_{iso}	Source
[Cu(acac)$_2$]	Solution gelée de chloroforme	2.285	2.060	/	[107]
[Cu(acac)$_2$]	Solution gelée de pyridine	2.2736	2.0859	2.1485	[108]
[Cu(quin)$_2$]	Solution gelée de chloroforme et toluène	2.202	2.052	/	[109]
[Cu(L-ala)$_2$]	Solide cristallin	2.253	2.047	/	[104]
[Cu(L-ala)(D-ala)]	Solide cristallin hydraté	2.255	2.055	/	[104]
[Cu(him)$_2$]$^{2+}$	Solution aqueuse	/	/	2.1151	[110]

TABLE 4.13 – Conditions expérimentales et valeurs pour les tenseurs g des complexes étudiés disponibles dans la littérature

27.55 alors que pour $g_{\perp}$ elle est de 21.46.

Deux possibilités de paramétrisation se présentent alors. On peut soit considérer deux paramètres différents pour le calcul des composantes $g_{//}$ et $g_{\perp}$, soit utiliser plutôt un $Z_{eff,Cu}$ de 24.36, qui minimise l'écart entre le calcul et l'expérience pour la moyenne g_{iso} des composantes.

Comme pour la première paramétrisation, on peut évaluer la qualité du paramètre calculé en traçant le graphique des valeurs calculées en fonction des valeurs expérimentales (Figure 4.11). On peut observer que ces deux nouvelles méthodes reproduisent bien mieux les valeurs expérimentales que la paramétrisation réalisée sur les calcul du potentiel effectif, puisque les pentes des régressions linéaires sont ici de 0.81 pour la méthode à un paramètre et 1.00 pour la méthode à deux paramètres, contre 0.59 pour la méthode précédente. Le coefficient de détermination R^2 est identique pour les deux méthodes utilisant un seul paramètre $Z_{eff,Cu}$ (0.95) et très légèrement supérieur pour la méthode utilisant deux paramètres (0.96).

4.3.3 Note sur les limites de la paramétrisation

La méconnaissance des structures expérimentales des complexes et la taille très limitée du jeu de complexes utilisé dans la paramétrisation sur les valeurs expérimentales sont deux facteurs qui devraient diminuer la robustesse de cette paramétrisation. À nombre de paramètres égal, on devrait donc avoir une meilleure corrélation entre le calcul et l'expérience pour la méthode de paramétrisation fondée sur des calculs que pour celle fondée sur des valeurs expérimentales. On constate que pour les tenseurs g étudiés jusqu'à présent ce n'est pas le cas, puisque la corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales est la

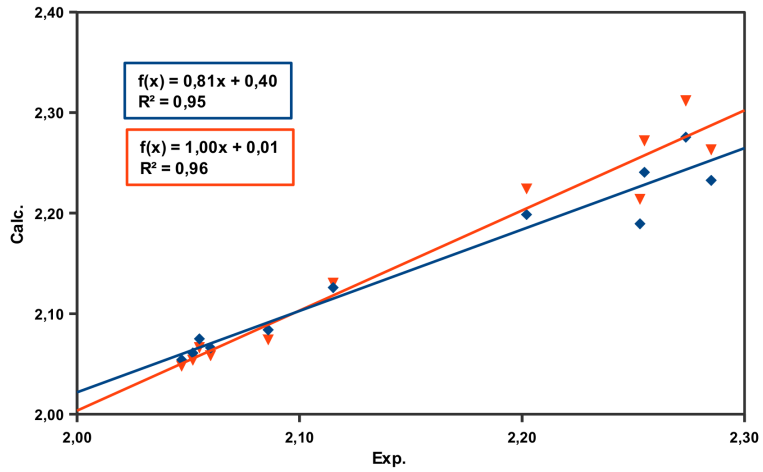


FIGURE 4.11 – Valeurs calculées du tenseur g en fonction des valeurs expérimentales pour les $Z_{eff,Cu}$ paramétrés sur l'expérience. On trouvera aussi sur ces courbes les droites de régression linéaire des points de données, ainsi que leurs équations et coefficients de détermination R^2. La courbe bleue est obtenue en utilisant un $Z_{eff,Cu}$ de 24.36 et la courbe orange en utilisant deux valeurs de $Z_{eff,Cu}$ de 21.36 et 27.55.

même pour les deux méthodes à un paramètre.

Si on analyse plus précisément les valeurs de g calculées en fonction de $Z_{eff,Cu}$, on remarque que les composantes du tenseur g calculé sont des fonctions linéaires de $Z_{eff,Cu}$, de même que les écarts entre ces valeurs. Par exemple, la Figure 4.14 présente une comparaison composante à composante des tenseurs calculés des complexe $[Cu(acac)_2(py)_2]$ et $[Cu(quin)_2]$ en fonction de $Z_{eff,Cu}$. La relation linéaire quasi parfaite entre ces écarts de tenseurs montre que les tendances seront les mêmes quelque soit la valeur de $Z_{eff,Cu}$.

Ainsi on ne peut donc espérer reproduire ni mieux, ni moins bien les tendances des valeurs expérimentales en changeant le jeu de données sur lequel on calibre la charge effective du cuivre. La différence de précision entre les deux méthodes à un paramètre ne peux alors être jugée que par l'écart absolu aux valeurs expérimentales.

4.4 Applications

4.4.1 Les complexes des macrocycles penta-azotés

Pour vérifier l'efficacité de la méthode de calcul du tenseurs g au moyen d'une charge effective paramétrée, nous avons choisi de l'appliquer à deux complexes, composés d'un cation Cu^{2+} et d'un macrocycle penta-azoté, présentés sur la Figure 4.15. Nous noterons ces complexes pentaaza13C et pentaaza14C. Ces deux complexes, très différents dans leur structure

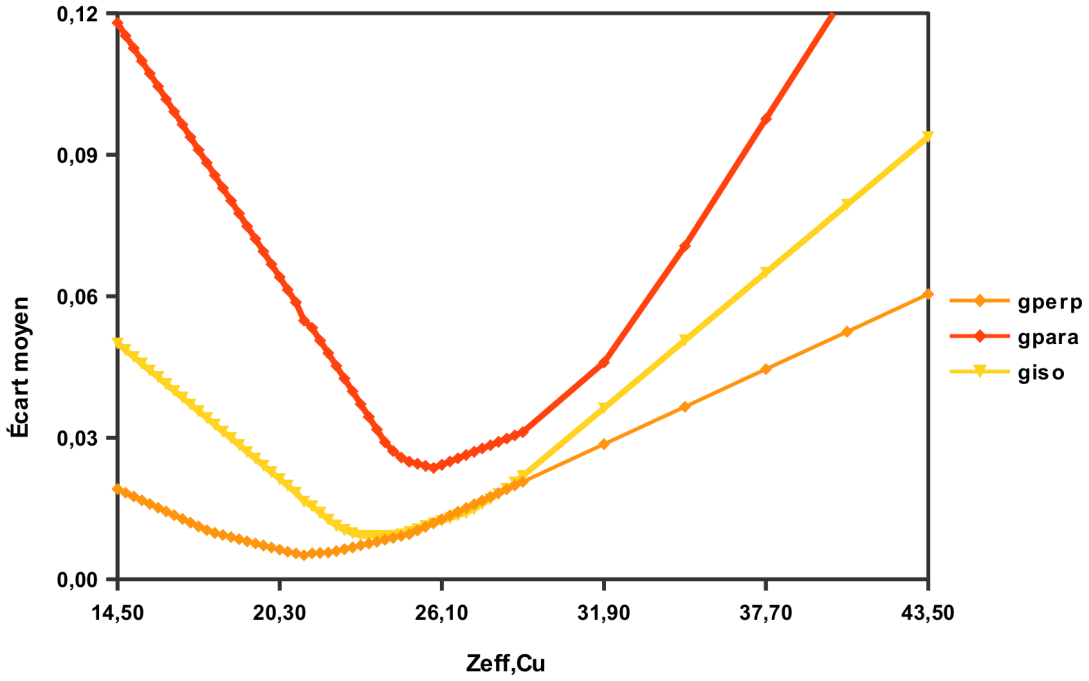


FIGURE 4.12 – Écart moyen entre les tenseurs g calculés avec la méthode du potentiel effectif et les tenseurs expérimentaux en fonction de $Z_{eff,Cu}$

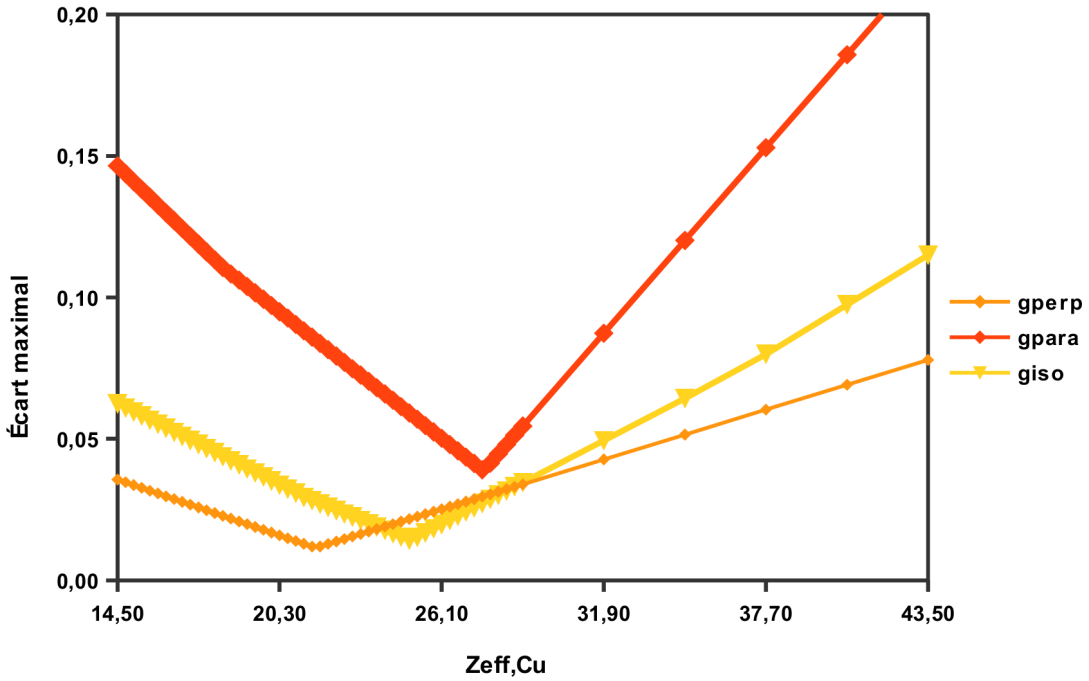


FIGURE 4.13 – Écart maximal entre les tenseurs g calculés avec la méthode du potentiel effectif et les tenseurs expérimentaux en fonction de $Z_{eff,Cu}$

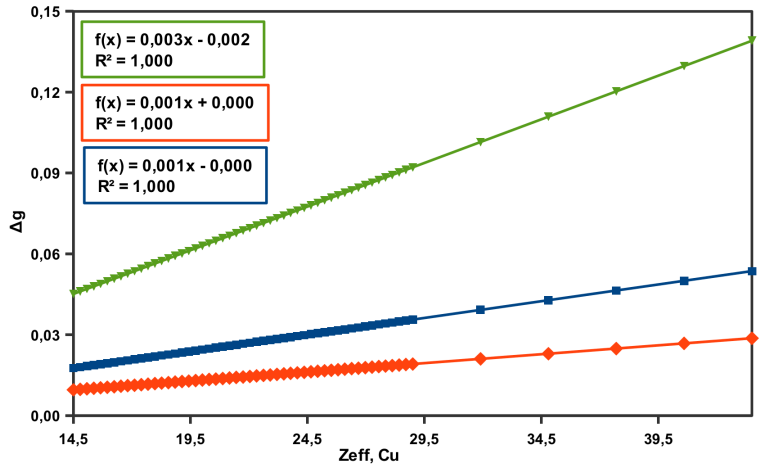


FIGURE 4.14 – Écart Δg entre les tenseurs calculés des complexes [Cu(acac)$_2$(py)$_2$] et [Cu(quin)$_2$] en fonction de $Z_{eff,Cu}$. Les Δg_x sont en bleu, les Δg_y en orange et les Δg_z en vert.

du jeu précédent, nous permettent de tester les trois jeux de paramètres : $Z_{eff,Cu}$=17.69, $Z_{eff,Cu}$=24.36 et la combinaison $Z_{eff,Cu}$=27.55 pour calculer $g_{//}$ et $Z_{eff,Cu}$=21.46 pour calculer $g_{\perp}$.

Expérimentalement, on a g_x=2.035, g_y=2.070 et g_z=2.210 pour le complexe pentaaza13C, et g_x=2.038, g_y=2.077 et g_z=2.222 pour le complexe pentaaza14C [111].

Pour ces deux complexes, nous avons optimisé la structure avec le logiciel Gaussian 09 et la méthode B3LYP/6-31+g(d) à partir de la structure RX de pentaaza13C, puis calculé le tenseur g avec la méthode B3LYP/bN et les différents $Z_{eff,Cu}$ paramétrés. Les valeurs calculées de g sont tracées en fonction des valeurs expérimentales sur la Figure 4.16.

On observe sur cette courbe que tous les paramètres utilisés donnent une bonne corrélation entre valeurs calculées et expérimentales. Avec des pentes de la régression linéaire de 1.12 et 0.9, les paramètres $Z_{eff,Cu}$ calibrés sur les valeurs expérimentales permet une meilleure reproduction des tenseurs expérimentaux des complexes pentaaza13C et pentaaza14C que le paramètre calibré sur les valeurs calculées, qui donne une pente de la régression linéaire de seulement 0.66, sous-estimant encore une fois largement les valeurs du tenseur g.

Par ailleurs, le coefficient de détermination de la régression linéaire est le même pour la méthode à deux paramètres que pour les méthodes à un paramètre, ce qui suggère que l'utilisation de deux paramètre pour mieux reproduire les différentes composantes du tenseur g est superflue.

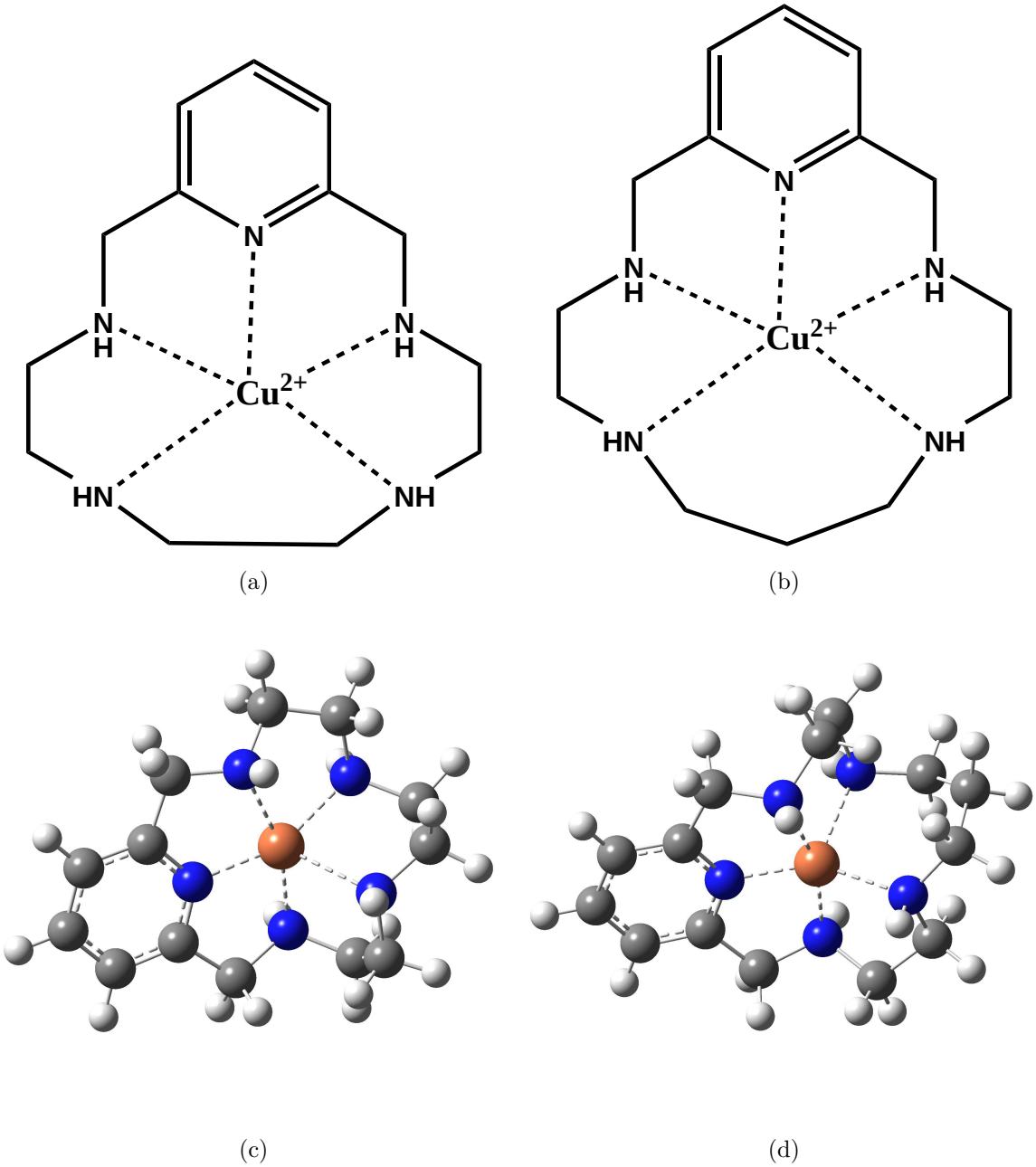


FIGURE 4.15 – Structure des deux macrocycles penta-azotés étudiés : pentaaza13C (a) et (c), et pentaaza14C (b) et (d)

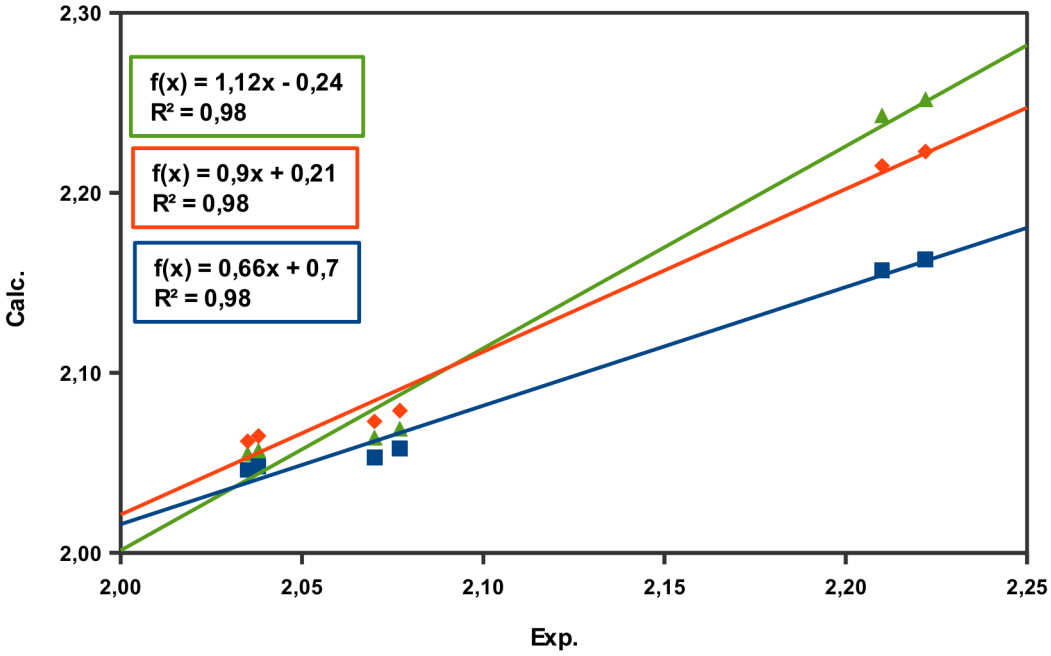


FIGURE 4.16 – Valeurs calculées du tenseurs g de pentaaza13C et pentaaza14C en fonction des valeurs expérimentales pour les différents paramètres $Z_{eff,Cu}$, ainsi que les régressions linéaires associées. Les points bleus sont ceux obtenus pour $Z_{eff,Cu}$=17.69. Les points oranges sont calculés avec $Z_{eff,Cu}$=24.36. Les points sont calculés avec la méthode à deux paramètres en utilisant $Z_{eff,Cu}$=21.46 pour g_x et g_y, et $Z_{eff,Cu}$=27.55 pour g_z.

4.4.2 Le complexe de la nicotianamine avec le cuivre

Enfin, nous avons calculé les tenseurs g des complexes de la nicotianamine et du cuivre à l'aide de la méthode utilisant une charge effective pour les différents paramètres calculés. Les structures utilisées sont celles calculées au chapitre précédent avec la méthode B3LYP/6-311+g(d,p) et un solvant implicite (partie 3.2.3). Dans le tableau 4.14 sont reportées les valeurs calculées pour les complexes $[Cu^{II}NA]^-$ et $[Cu^{II}NAH]$, avec les deux paramètres $Z_{eff,Cu}$=17.69 et $Z_{eff,Cu}$=24.36, comparées aux valeurs expérimentales $g_{//}$=2.236 et $g_{\perp}$=2.054 obtenues pour une solution gelée de la nicotianamine dans un mélange éthylène glycol-eau [40].

Le calcul du tenseur g de la nicotianamine présenté dans ce tableau reproduit mal les tendances des valeurs expérimentales. En effet, au vu des valeurs expérimentales on s'attend à un écart g_z-g_y (expérimentalement de 0.182) beaucoup plus grande que l'écart g_y-g_x (expérimentalement de 0). Ici l'écart g_z-g_y est tout juste deux fois plus grand que l'écart g_y-g_x, quel que soit le $Z_{eff,Cu}$ utilisé. Cet écart à l'expérience est facilement explicable. En effet, si dans les complexes octaédriques ou pyramidaux du cuivre, où l'électron célibataire est situé sur une orbitale $d_{x^2-y^2}$, la valeur de $g_{//}$ est supérieure à celle de $g_{\perp}$, dans un

Complexe	$Z_{eff,Cu}$	g_x	g_y	g_z
$[Cu^{II}NA]^-$	17.69	2.032	2.075	2.164
$[Cu^{II}NAH]$	17.69	2.028	2.083	2.165
$[Cu^{II}NA]^-$	24.36	2.043	2.103	2.225
$[Cu^{II}NAH]$	24.36	2.037	2.114	2.227
Valeur expérimentale [40]		2.054	2.054	2.236

TABLE 4.14 – Tenseurs g calculés et expérimental de la nicotianamine

complexe bipyramidal trigonal du cuivre, l'électron célibataire est situé sur une orbitale d_{z^2} et $g_{//}$ est alors inférieure à $g_\perp$. Au lieu d'avoir deux valeurs propres faibles et une valeur propre élevée, le tenseur g d'un tel complexe aura deux valeurs propres élevées et une faible. Dans le cas de la nicotianamine, la structure calculée du complexe présente une géométrie intermédiaire entre une pyramide à base carrée et une bipyramide trigonale. Dans ce cas, on observe des valeurs propres du tenseurs g elles aussi intermédiaires entre ces deux configurations, puisqu'on a une valeur g_y intermédiaire entre g_x et g_z. Cette structure ne correspond probablement pas à la structure expérimentale qui, au vu de son tenseur g, est de géométrie octaédrique ou pyramidale.

Pour les deux valeurs du paramètre $Z_{eff,Cu}$, on observe une diminution de g_x et une augmentation de g_y entre les complexes $[Cu^{II}NA]^-$ et $[Cu^{II}NAH]$, ce qui rapproche ces deux valeurs propres. Cet effet suggère que le complexe neutre est plus proche d'une géométrie pyramidale que son homologue anionique.

Étant donnée la difficulté de qualifier $g_{//}$ et $g_\perp$ dans ces complexes, il nous nous a pas paru pertinent d'appliquer la méthode de calcul de tenseur g à deux charges effectives dans ce complexe. Nous avons aussi calculé les tenseurs g sur les structures de ces complexes obtenues avec un solvant semi-explicite. Les différences entre les tenseurs g sont aussi minimes que l'étaient les différences entre les structures des complexes calculées avec solvant implicite ou semi-explicite.

4.5 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons calculé des tenseurs g de complexes du cuivre au moyen d'une méthode semi-empirique simplifiant les termes biélectroniques de l'Hamiltonien de spin-orbite à l'aide d'un paramètre $Z_{eff,Cu}$. Ce paramètre a été obtenu de deux façons différentes : par calibration sur des calculs de tenseur g fait avec une méthode plus performante, la méthode du potentiel effectif, et par calibration sur des valeurs expérimentales de tenseur g. Les paramètres obtenus sont de 17.69 pour la méthode calibrée sur des calculs, de 24.36 pour la méthode calibré sur l'expérience. Dans ce dernier cas, nous avons aussi

mis au point une paramétrisation utilisant deux valeurs pour $Z_{eff,Cu}$, de 21.46 et 27.55, pour calculer les composantes $g_{\perp}$ et $g_{//}$.

Si la paramétrisation sur des calculs présente des avantages théoriques en terme de robustesse par rapport à la paramétrisation sur l'expérience, dans la pratique les contraintes mathématiques forcent un comportement similaire des deux paramètres sur les tendances du tenseur g. La paramétrisation sur l'expérience est alors plus performante puisqu'elle reproduit mieux les valeurs expérimentales. Cette différence de performance s'observe quand on trace les valeurs calculées en fonction des valeurs expérimentales, puisque la pente de la régression linéaire est plus procher de 1 pour la calibration sur l'expérience (pente de 0.9) que pour la calibration sur le calcul (pente de 0.66). Pour ce qui est de la méthode à deux paramètres, elle ne représente clairement pas un gain en performance assez conséquent pour justifier le gain de complexité que représente l'ajout d'un paramètre.

Aucune des paramétrisations n'a permis de retrouver les tendances expérimentales pour le tenseur g du complexe de la nicotianamine avec le cuivre, mais le problème semble être lié plus à une mauvaise description de la structure expérimentale du complexe qu'à un problème sur la méthode de calcul du tenseur g. Il sera donc intéressant d'utiliser cette méthode de calcul pour déterminer une structure vraisemblable de ce complexe par invalidation des structures ne permettant pas de reproduire le tenseur g expérimental.

Chapitre 5

Logiciel Vibmol

Sommaire

5.1 Présentation du logiciel Vibmol 128

5.1.1 Normco et la PED 128

5.1.2 Newdist : construction des coordonnées internes de vibration . . 129

5.1.3 L'interface graphique de Vibmol 129

5.2 Travail de programmation réalisé 131

5.2.1 Présentation du programme initial 131

5.2.2 Affichage des modes de vibration 132

5.2.3 Affichage des coordonnées de symétrie 133

5.2.4 Affichage des informations de la PED 135

5.2.5 Modifications de la zone de dessin de la molécule 135

5.2.6 Traitement des *templates* 137

5.2.7 Gestion des entrées et sorties 138

5.2.8 Corrections diverses 138

5.3 Application aux complexes de la nicotianamine 139

5.4 Conclusions et perspectives 143

5.4.1 État d'avancement du logiciel 143

5.4.2 Performances du programme 144

5.1 Présentation du logiciel Vibmol

5.1.1 Normco et la PED

La spectroscopie vibrationnelle est une méthode de caractérisation des systèmes chimiques très utilisée et très puissante. Les spectroscopies infrarouge et Raman permettent en effet de mettre en évidence la présence de fonctions chimiques ou d'éléments structuraux grâce à l'observation de bandes d'absorption dans des domaines de fréquences caractéristiques. On peut citer l'exemple des cétones dont la bande caractéristique apparaît vers 1700 cm^{-1}, ou celui des liaisons O-H dont la bande caractéristique est située au-delà de 3500 cm^{-1}.

Dans le calcul des propriétés spectroscopiques, l'apport de la chimie quantique est incontestable, car elle permet de calculer avec précision les surfaces d'énergie potentielle et d'obtenir les fréquences de vibration des systèmes étudiés. L'identification des bandes est aussi largement facilitée par l'étude de familles de composés et par le marquage isotopique. Cependant, une étape supplémentaire doit être franchie pour attribuer précisément les bandes mesurées ou calculées à des éléments structuraux du système chimique. Ainsi, si une molécule présente plusieurs fonctions alcool et plusieurs bandes vers 3500 cm^{-1}, on souhaite pouvoir relier chaque bande à la fonction alcool qui lui correspond. En outre, dans l'infrarouge lointain, on trouve des bandes complexes, impliquant souvent de nombreux atomes, que l'on voudrait être capable d'associer à des vibrations du système telles que des torsions de cycle ou des torsions hors du plan, par exemple.

Si la visualisation des résultats des calculs de fréquence permet d'observer les déplacements des atomes dans l'espace des coordonnées cartésiennes, elle ne permet pas de faire une analyse qualitative des modes de vibration. En effet, on calcul les fréquences et modes de vibration de la molécule comme les racines carrées des valeurs propres et les vecteurs propres de la matrice Hessienne des dérivées secondes de l'énergie par rapport à la position des atomes. Les modes propres obtenus sont donc des déplacements cartésiens, souvent répartis sur de nombreux atomes et dont le rapport avec la structure chimique de la molécule est difficile à établir.

Afin de réaliser des analyses qualitatives des modes de vibration, on commence par définir des coordonnées internes de vibration qui décrivent la structure de la molécule. On effectue ensuite un calcul de la distribution d'énergie potentielle suivant ces coordonnées de vibration. Le calcul de la distribution d'énergie potentielle (en anglais *potential energy distribution*, noté PED par la suite) est une méthode qui permet de déterminer les coordonnées internes qui contribuent à un mode de vibration donné [112, 113]. Cette méthode permet de concentrer les modes de vibration sur un jeu de coordonnées internes de vibration restreint [114].

Depuis les années 80, Jean-Pierre Flament développe et enrichit un programme, appelé Normco, qui permet de faire l'analyse PED des modes de vibration calculés par différents programmes de chimie quantique, comme le logiciel Gaussian. Il prend en entrée la matrice Hessienne de la molécule et des coordonnées internes de vibration, définies par l'utilisateur, suivant lesquelles est faite l'analyse PED. Il existe plusieurs autres programmes qui permettent de faire des calculs de PED, tel que GAR2PED [115]. L'avantage de celui du Dr. Flament vient de deux programmes associés qu'il a développé qui facilitent la prise en main par l'utilisateur : le programme de construction automatique des coordonnées internes de vibration Newdist et une interface graphique. Ils sont décrits ci-après.

5.1.2 Newdist : construction des coordonnées internes de vibration

S'il est assez simple de construire manuellement les coordonnées internes de vibration pertinentes pour des systèmes de petite taille (jusqu'à une trentaine d'atomes), cette opération devient vite cauchemardesque pour un plus grand nombre d'atomes. C'est pourquoi le Dr. Flament a écrit un programme, Newdist, qui construit automatiquement des coordonnées internes de vibration basées sur les cycles, groupements fonctionnels et symétries de la molécule étudiée.

Les coordonnées internes de vibration proposées par Newdist peuvent être utilisées pour l'analyse PED dans le programme Normco. Cependant on peut aussi utiliser les deux programmes indépendamment, ce qui laisse la possibilité de construire les coordonnées internes soit-même pour des systèmes un peu exotiques pour lesquels la construction automatique ne serait pas satisfaisante.

5.1.3 L'interface graphique de Vibmol

Plus récemment encore, le Dr. Flament a développé une interface graphique qui relie Newdist et Normco et offre une aide graphique pour l'analyse des résultats de la PED. L'ensemble des deux programmes Newdist et Normco et de l'interface graphique constitue le logiciel Vibmol. La Figure 5.1 montre l'interface graphique de Vibmol telle qu'elle se présente à l'heure actuelle.

Au cours de ma thèse, j'ai travaillé à l'amélioration du logiciel Vibmol avec le Dr. Flament et Jérémy Beulé, stagiaire en IUT d'informatique. Ce logiciel est codé en Fortran 90, pour ce qui concerne l'ensemble des calculs, et en C, pour la partie interface graphique. Il utilise les bibliothèques graphiques libres OpenGL et GTK+ et les bibliothèques mathématiques BLAS et LAPACK. On peut l'installer sur les systèmes d'exploitation de type

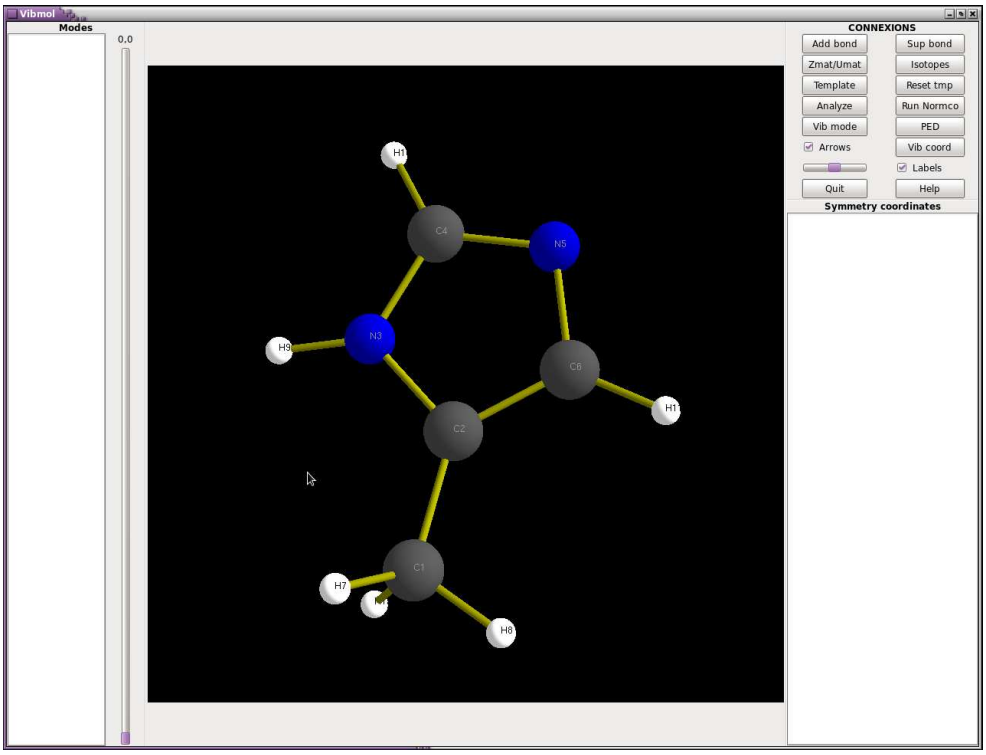


FIGURE 5.1 – L'interface graphique actuelle du logiciel Vibmol

UNIX.

L'interface utilisateur est composée de quatre zones. Dans la zone centrale on trouve la représentation de la molécule sur laquelle on peut effectuer des rotations, zooms ou déplacements dans le plan. À gauche de cette zone on trouve une liste, appelée `Modes`, qui permet l'affichage des fréquences de vibration de la molécule et la sélection des différents modes de vibration, et un curseur allant de 0 à 100. À droite de la zone centrale, on trouve une autre liste, appelée `Symmetry coordinates`, qui permet l'affichage et la sélection des coordonnées internes de vibration de la molécule et au dessus, un ensemble de boutons qui permettent d'exécuter les différentes fonctions du programme, dans la zone intitulée `CONNEXIONS`.

Les différentes fonctionnalités du programme seront décrites dans la section suivante, consacrée à la présentation du travail effectué pour améliorer le logiciel Vibmol au cours de ma thèse. Avant de conclure, nous présenterons aussi une courte application du logiciel Vibmol au cas des complexes de la nicotianamine avec le fer et le zinc.

5.2 Travail de programmation réalisé

5.2.1 Présentation du programme initial

Afin que le lecteur puisse comprendre le travail réalisé sur le logiciel Vibmol, nous présenterons dans cette section la version de Vibmol telle qu'elle était au début de ce travail (Figure 5.2).

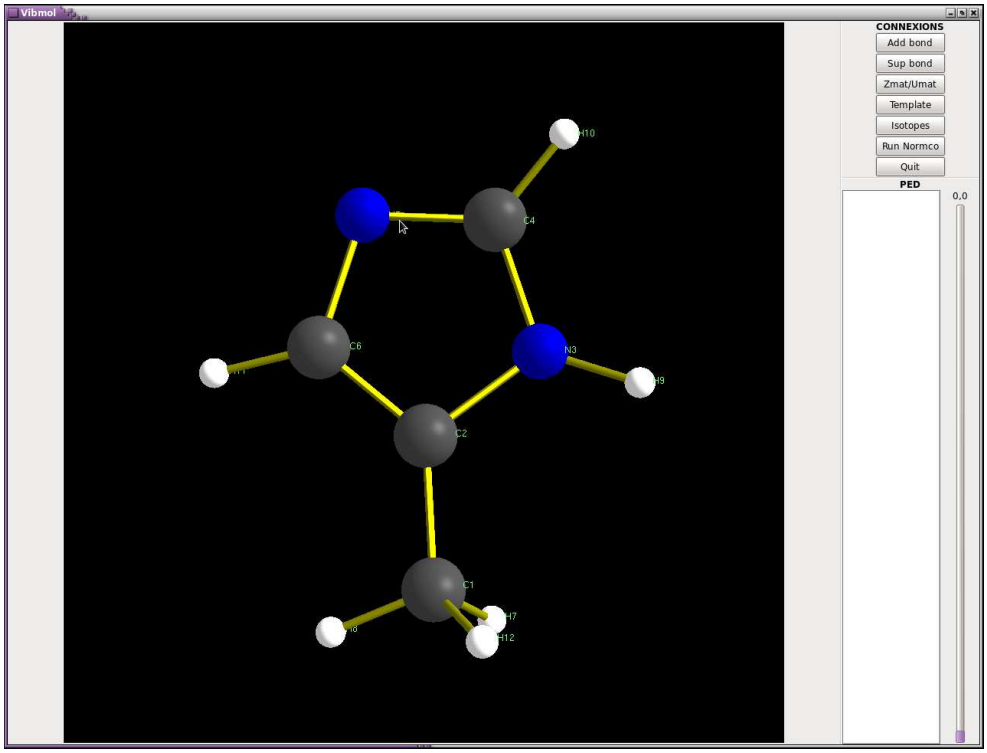


FIGURE 5.2 – L'interface graphique initiale du logiciel Vibmol

L'interface graphique comprenait uniquement trois zones : la zone de dessin de la molécule, la zone `CONNEXIONS` avec les boutons permettant d'accéder aux différentes fonctions et un espace `PED` inactif, destiné à accueillir la liste des fréquences. Dans la zone de dessin on pouvait faire des rotations de la molécule, mais la fonction de zoom présentait un bug sévère et la fonction de déplacement dans le plan était inexistante.

Pour ce qui est des différentes fonctionnalités, l'interface présentait alors neuf boutons :

- le bouton `Add bond` permettant d'ajouter une liaison entre deux atomes en cliquant sur ces atomes dans la fenêtre de dessin ;
- le bouton `Sup bond` permettant de supprimer une liaison entre deux atomes ;
- le bouton `Zmat/Umat` qui lance le programme Newdist pour créer les coordonnées internes de vibration de la molécule ;
- le bouton `Template` qui permet de remplacer une partie des coordonnées internes de

vibration de la molécule par un modèle pré-analysé ; cette fonction sera décrite plus en détail dans la section discutant des modifications qui lui ont été apportées ;
- le bouton `Isotopes` permettant de remplacer un ou plusieurs atomes de la molécule par des isotopes dont les masses seront prises en compte dans le calcul des fréquences de vibration et de la PED ;
- le bouton `Run Normco` qui lance le calcul de la PED par Normco ;
- le bouton `Quit` qui quitte le programme.

La plupart de ces fonctions ont été améliorées ou corrigées et plusieurs autres ont été ajoutées. Ces modifications seront décrites dans la suite.

5.2.2 Affichage des modes de vibration

Deux nouveaux boutons permettent l'affichage des fréquences et modes de vibration de la molécule. Le bouton `Analyze` (encadré en rouge sur la Figure 5.3) permet d'afficher les fréquences de vibration dans la liste de gauche (encadrée en vert sur la Figure 5.3). On peut ensuite sélectionner une de ces fréquences par clic et faire vibrer la molécule de la zone de dessin suivant le mode associé grâce au bouton `Vib mode` (encadré en bleu sur la Figure 5.3).

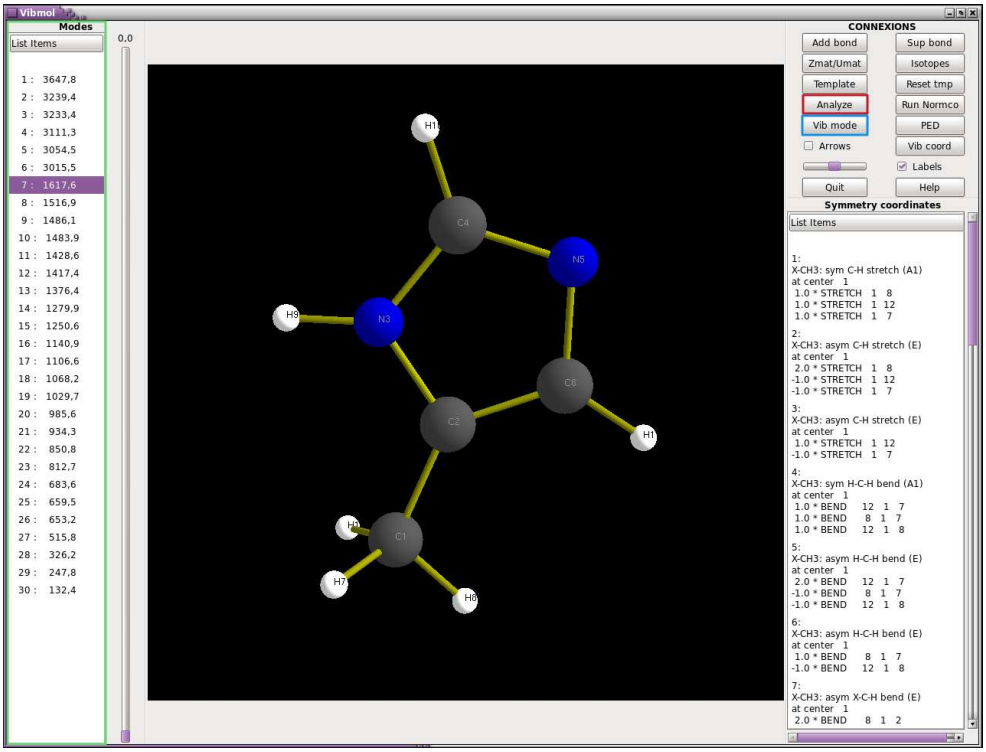


FIGURE 5.3 – Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage et la sélection des fréquences et modes de vibration

De plus, quand on sélectionne une fréquence de vibration, une nouvelle fonctionnalité

permet d'afficher des flèches représentant les vecteurs déplacement du mode associé (encadrées en rouge sur la Figure 5.4) dans la zone de dessin si l'option `Arrows` est cochée (encadrée en bleu sur la Figure 5.4). On peut régler l'amplitude de ces flèches grâce au curseur situé sous cette option (encadré en vert sur la Figure 5.4).

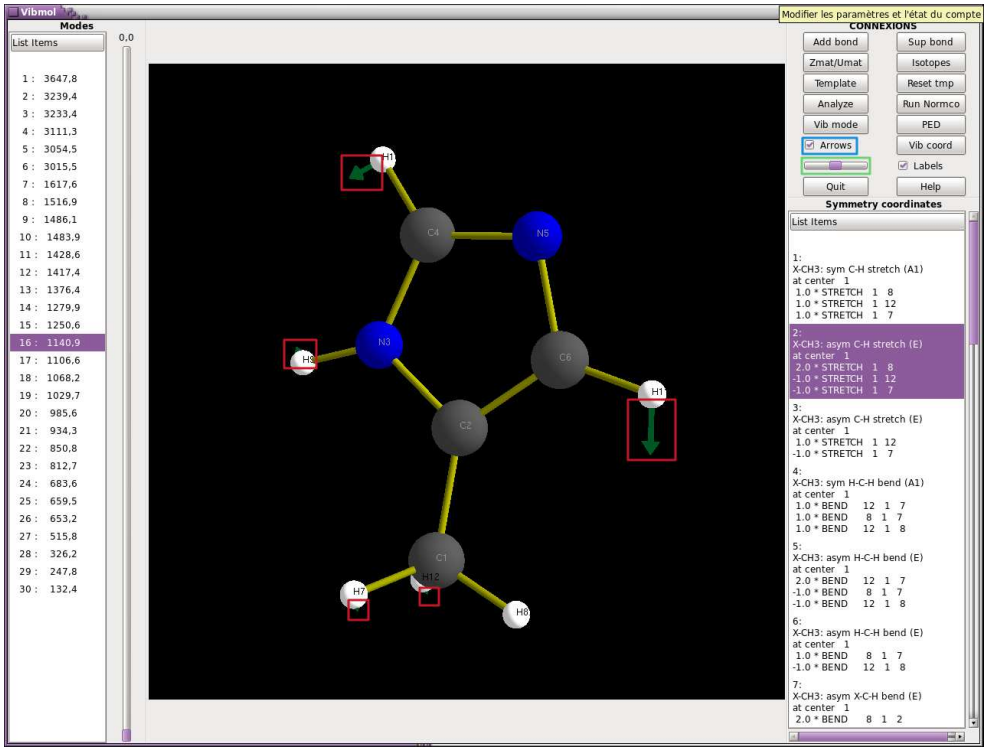


FIGURE 5.4 – Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage des vecteurs déplacement des modes de vibration

Enfin, nous avons complété les fonctions qui concerne la définition des isotopes. Si un ou plusieurs isotopes ont été définis grâce au bouton `Isotopes`, une fenêtre (encadrée en rouge sur la Figure 5.5) s'ouvre désormais quand on clique sur `Analyze`, pour permettre le choix de l'isotope ou série d'isotopes utilisé dans le calcul des fréquences de vibration et de la PED. Cette fenêtre propose de choisir entre le jeu masses standards (numérotées 1) et les jeux de masses précédemment définis (numérotées à partir de 2), repérés par le numéro et la masse des atomes qui ont été modifiés. On choisit une option en indiquant son numéro dans la zone de texte (encadrée en bleu sur la Figure 5.5) avant de cliquer sur le bouton `Ok`.

5.2.3 Affichage des coordonnées de symétrie

L'interface graphique finale permet aussi d'afficher les coordonnées internes de vibration du système dans la liste `Symmetry coordinates` (encadrée en vert sur la Figure 5.6). Les coordonnées de vibration affichées, dites "de symétrie", sont des combinaisons linéaires

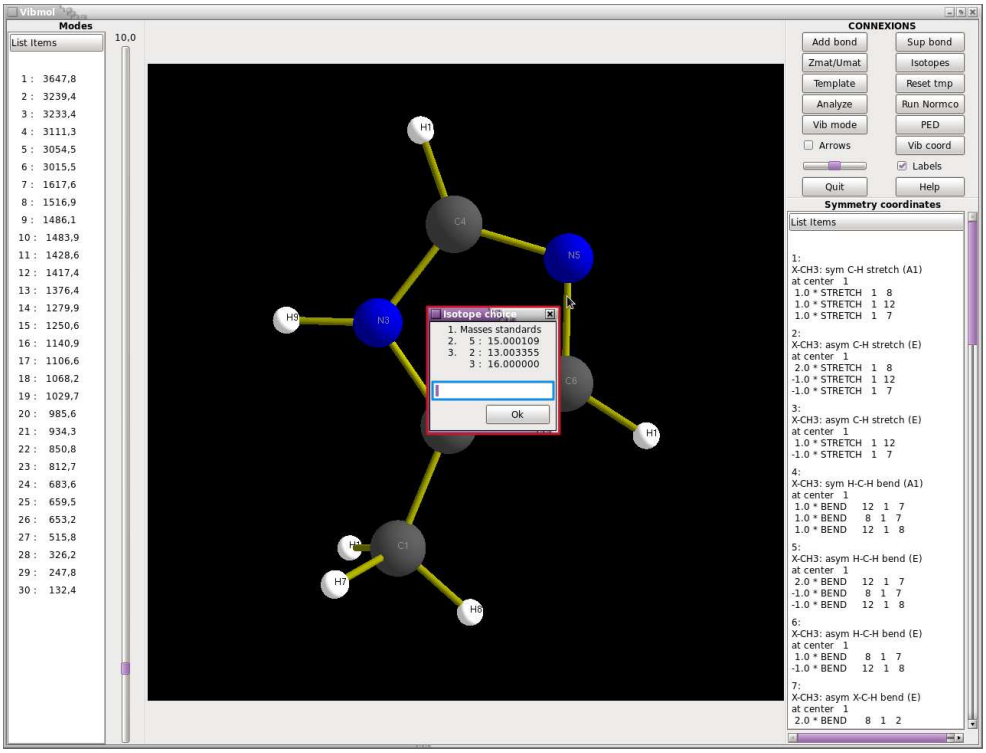


FIGURE 5.5 – La fenêtre de choix des isotopes

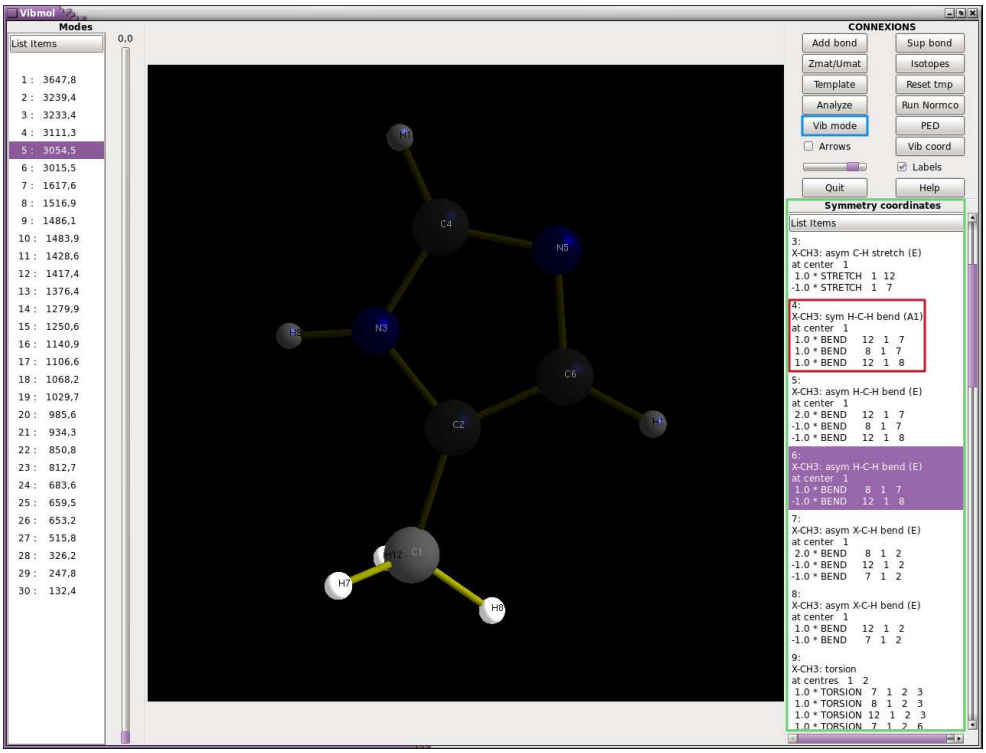


FIGURE 5.6 – Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage des coordonnées de symétrie

de coordonnées de internes de vibration usuelles, telles que les élongations de liaisons, les flexions et les torsions. L'affichage d'une coordonnée de symétrie consiste en deux parties : deux lignes de description qualitative de la coordonnée, suivies de plusieurs ligne décrivant la combinaison linéaire des coordonnées internes de vibration qui la composent (comme encadré en rouge sur la Figure 5.6). Les coordonnées de symétries sont affichées automatiquement à la fin du calcul de la PED déclenché par le bouton `Run Normco`.

Il est possible de visualiser une des coordonnées de symétrie dans la zone de dessin en faisant vibrer les atomes correspondants grâce au bouton `Vib coord` (encadré en bleu sur la Figure 5.6). De plus, lorsqu'on sélectionne une coordonnée de vibration, elle sera mise en valeur sur le dessin de la molécule par assombrissement de tous les atomes qui n'entrent pas en jeu dans cette coordonnée (Figure 5.6).

5.2.4 Affichage des informations de la PED

Une autre nouveauté est l'affichage de la PED. On peut afficher l'analyse PED d'un mode de vibration en cliquant sur le bouton `PED` (encadré en bleu sur la Figure 5.7) après avoir sélectionné une fréquence de vibration. Cette analyse s'affiche dans une nouvelle fenêtre (encadrée en rouge sur la Figure 5.7) en deux parties : un espace `Gross PED` qui affiche la part de chaque coordonnée de symétrie dont la contribution au mode de vibration dépasse le seuil d'affichage et un espace `Full PED` qui prend aussi en compte des termes diagonaux.

Par ailleurs, le curseur situé à droite de la liste `Modes` (encadré en vert sur la Figure 5.7) permet de sélectionner le seuil d'affichage de la PED, qui sera utilisé pour le fichier de sortie créé par Normco, s'il est défini avant d'appuyer sur `Run Normco`, et pour l'affichage de la PED dans l'interface graphique. Si aucun seuil n'est choisi, la valeur par défaut de 10% sera utilisée. Ce seuil a été choisi pour ne prendre en compte dans la PED que les coordonnées de vibration qui contribuent significativement aux modes calculés, mais il peut être intéressant de le diminuer si aucune des contribution n'atteint le seuil d'affichage.

5.2.5 Modifications de la zone de dessin de la molécule

Parmi les modifications apportées à la zone de dessin de la molécule, on compte la mise en place de la possibilité de déplacer la molécule dans le plan de l'écran à l'aide du bouton gauche de la souris, ainsi que la réparation de la fonction de zoom qui existait déjà, mais était inutilisable. De plus, nous avons amélioré la fonction préexistante de rotation de la molécule, qui ne permettait pas d'accéder à toutes les positions possibles pour une molécule linéaire. Toutes les positions sont désormais accessibles quelle que soit la molécule, même

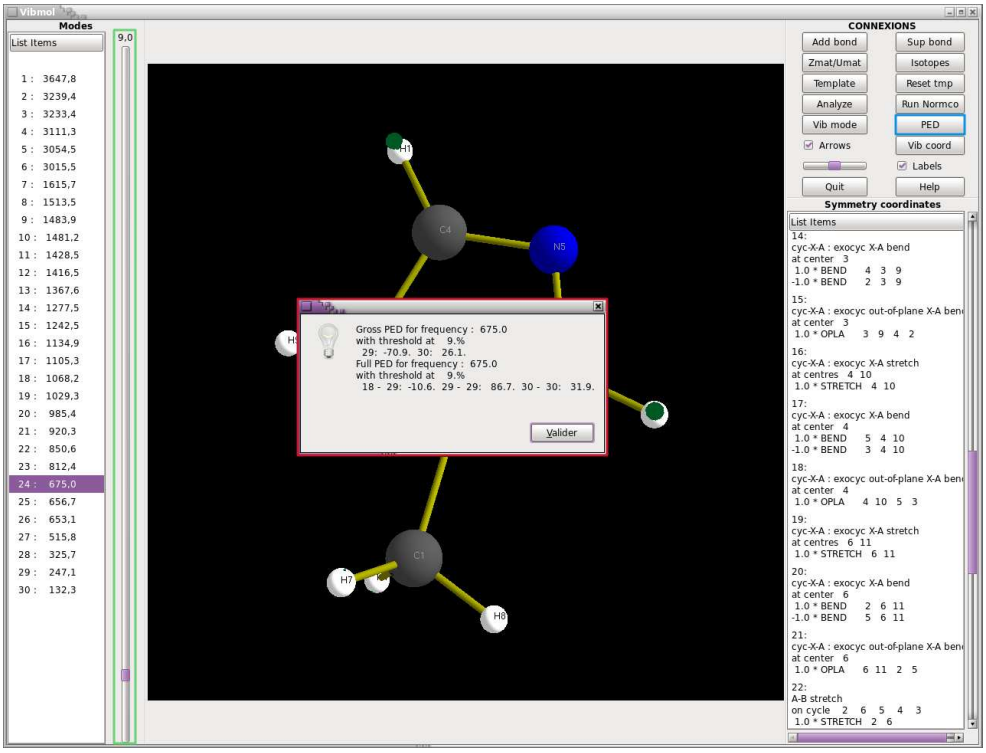


FIGURE 5.7 – Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol liées à l'affichage de la PED

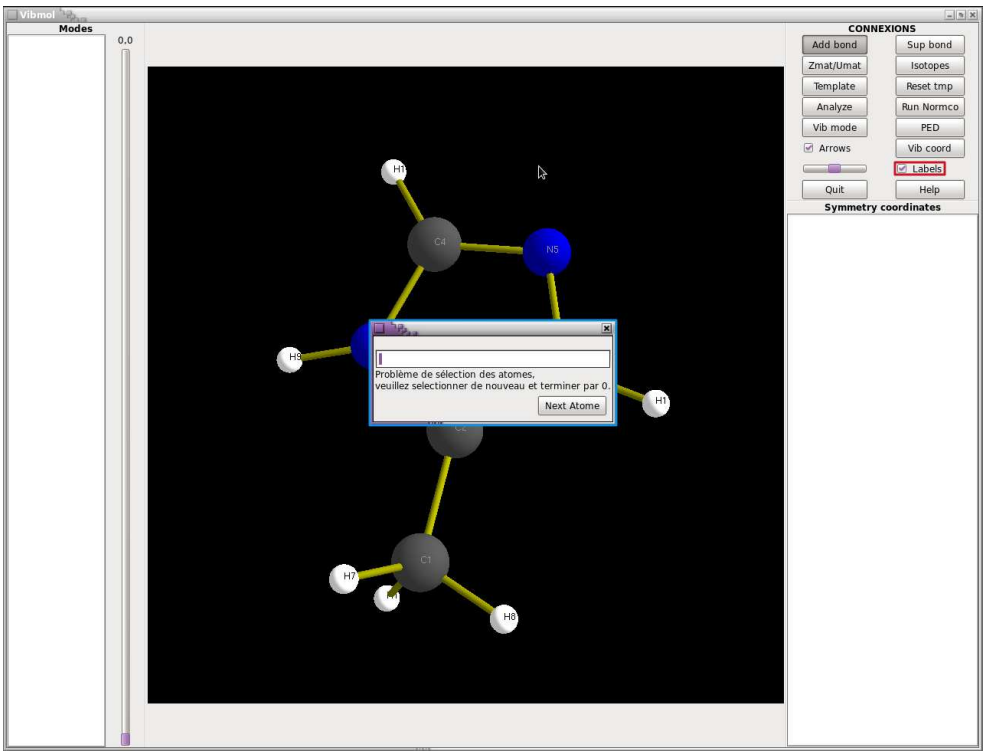


FIGURE 5.8 – Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol liées à la zone de dessin de la molécule

si l'outil de rotation a perdu une partie de son caractère intuitif.

Les symboles et numéros des atomes de la molécule peuvent maintenant être affichés ou effacés en cochant ou décochant l'option `Labels` (encadrée en rouge sur la Figure 5.8). De plus leurs couleurs ont été changées pour offrir un meilleur contraste avec les atomes.

Les fonctions `Add bond`, `Sup bond`, `Isotopes` et `Template` préexistantes nécessitent de sélectionner des atomes de la molécule en cliquant dans la zone de dessin. Si cette fonction présente des bugs, liés à des modifications du programme sur la zone de dessin, ou si l'utilisateur clique à côté de l'atome, on provoque une erreur de segmentation. Pour remédier à ce défaut, nous avons ajouté un mode de secours qui remplace cette sélection par clic si le nombre d'atomes sélectionnés est nul. Cette fonction affiche une fenêtre (encadrée en bleu sur la Figure 5.8) qui propose à l'utilisateur d'entrer directement les numéros des atomes qu'il souhaite sélectionner.

5.2.6 Traitement des *templates*

Le bouton `Template` permet, depuis la version initiale de Vibmol, de remplacer les coordonnées de symétrie d'un motif du système étudié par les modes de vibration de ce motif, calculés au préalable par Normco. Par exemple, si le système contient une molécule d'eau, on pourra remplacer ses trois coordonnées internes de vibration par les trois modes de vibration de l'eau. Ce remplacement permet d'obtenir des coordonnées de vibration avec plus de sens chimique et donc une analyse PED encore plus efficace.

Initialement les modifications liées au remplacement des coordonnées de symétrie du motif n'étaient prises en compte que dans Normco. Désormais, il est possible d'afficher les modes de vibration du motif dans la liste `Symmetry coordinates` à la place des coordonnées de ses symétrie (tel qu'encadré en rouge sur la Figure 5.9). De plus, on a ajouté une fenêtre d'avertissement (encadrée en bleu sur la Figure 5.9) qui empêche l'utilisateur de définir un motif de moins de trois atomes ce qui provoquerait une erreur du programme et n'a pas un grand intérêt.

Cependant il reste encore beaucoup de travail à effectuer sur cette fonction car, à l'heure actuelle, une erreur dans le comptage des coordonnées à supprimer empêche d'utiliser un motif de plus de trois atomes ou qui ne constitue pas l'ensemble du système moléculaire étudié. En clair, on peut remplacer une molécule d'eau isolée par une molécule d'eau pré-calculée , par exemple, ce qui ne présente aucun intérêt pratique.

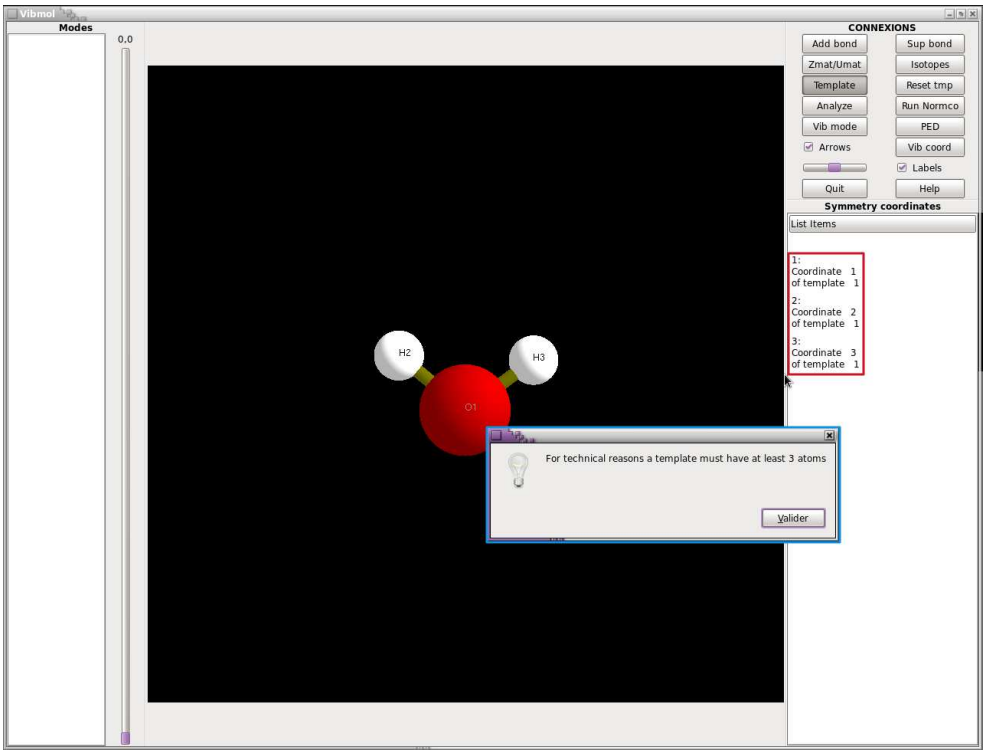


FIGURE 5.9 – Les fonctionnalités de Vibmol pour+ les "`templates`"

5.2.7 Gestion des entrées et sorties

Il est aussi désormais possible de lancer le logiciel Vibmol sans préciser, dès la ligne de commande, le fichier de données à utiliser, ce qui était initialement impossible. Le programme ouvre alors un explorateur de fichiers et propose à l'utilisateur d'ouvrir le fichier de données qu'il souhaite utiliser.

En outre, si le bouton `Zmat/Umat` a été utilisé, le programme propose d'enregistrer les données des coordonnées de symétrie et des modèles créés quand on quitte Vibmol. On peut ainsi modifier manuellement le fichier d'entrée de Normco pour y ajouter des informations, ou juste revenir au programme plus tard sans avoir à reconstruire les coordonnées internes de vibration. La récupération est automatiquement proposée si le fichier de sauvegarde a été créé.

Notons cependant qu'il n'est pour le moment pas possible de modifier les coordonnées de symétrie à l'extérieur du programme avant de revenir à l'interface graphique, ou d'utiliser des coordonnées internes de vibration définies manuellement au sein de cette interface.

5.2.8 Corrections diverses

Enfin, nous avons apporté d'autres modifications au logiciel Vibmol, notamment :

- des corrections des programmes Newdist et Normco ;
- l'ajout de messages d'avertissement qui empêchent l'utilisation des différentes routines dans un mauvais ordre, afin de prévenir un grand nombre d'erreurs ;
- l'ajout de messages de fin de tâche, particulièrement utiles pour les fonctions `Zmat/Umat` et `Run Normco` qui peuvent être assez longues ;
- l'ajout d'un bouton `Help` destiné à ouvrir la documentation du programme, mais qui pour le moment n'est encore relié à aucune fonction ;
- la documentation du logiciel a été mise à jour pour inclure l'ensemble des modifications.

5.3 Application aux complexes de la nicotianamine

Nous avons utilisé le logiciel Vibmol pour effecture une analyse PED sommaire de deux complexes de la nicotianamine : $[Zn^{II}NA]^-$ et $[Fe^{II}NA]^-$. Pour cette application, nous avons fixé le seuil d'affichage de la PED à 10% et nous nous sommes concentrés sur les modes de vibration auxquelles participent les coordonnées de symétrie impliquant le métal.

Le programme Newdist n'est pas encore complètement abouti sur certains points difficiles tel que la détection des cycles. De ce fait, il lui est impossible de construire les coordonnées de vibration d'un système tel que les complexes de la nicotianamine avec des métaux qui comprennent un très grand nombre de cycles imbriqués (Figure 5.10). Nous avons donc choisi pour cette application de découper les cycles en supprimant des liaisons carbone-carbone et carbone-azote, afin de permettre le calcul des coordonnées de vibration tout en conservant les liaisons métal-ligand qui nous intéressent ici.

Les coordonnées internes de vibration impliquant le métal peuvent être classées en cinq catégories :

- les élongations entre le métal et les atomes qui lui sont reliés ;
- les déformations angulaires centrées sur le métal, que l'on notera bend(Zn) ou bend(Fe) ;
- les déformations angulaires centrées sur un atome voisin du métal (oxygène ou azote), que l'on notera bend(O) ou bend(N) ;
- les torsions dont l'axe est une liaison métal-ligand, que l'on notera torsion(M-L), où M est le métal ;
- les torsions dont l'axe est une liaison entre un atome voisin du métal et un autre atome, que l'on notera torsion($C\text{-}X_M$) où M est le métal et X l'atome voisin.

Les tableaux 5.1 et 5.2 résument l'analyse PED des complexes $[Zn^{II}NA]^-$ et $[Fe^{II}NA]^-$. Ces deux complexes comprennent chacun 40 atomes, et présentent donc 114 fréquences et modes de vibrations.

Fréquences de vibration (en cm^{-1})	Description de la PED du mode
3380.6 à 2745.7 (18)	Pas de contribution notable sur le zinc
1604.7	Pas de contribution notable sur le zinc
1600.4	bend(Zn) à 12% et bend(N) à 65%
1590.4	bend(O) à 14%
1588.8, 1504.5, 1502.5	Pas de contribution notable sur le zinc
1489.1	torsion(Zn-L) à 31%
1485.4 à 1442.4 (4)	Pas de contribution notable sur le zinc
1406.7	bend(Zn) à 48%
1403.1	Pas de contribution notable sur le zinc
1395.2, 1388.4, 1386.9	bend(O) et bend(Zn)
1362.4 à 1323.4 (5)	Pas de contribution notable sur le zinc
1321.4	bend(Zn) à 11%
1302.1 à 1170.2 (10)	Pas de contribution notable sur le zinc
1163.1 à 885.3 (19)	Majoritairement des bend(Zn) avec des torsion(Zn-L) et bend(N) moins significatifs
878.3	bend(Zn) à 14% et torsion(Zn-L) à 10%
854.4	Pas de contribution notable sur le zinc
841.6	bend(Zn) à 11% et torsion(Zn-L) à 17%
822.3 à 780.4 (4)	Majoritairement des torsion(Zn-L)
750.6 à 630.9 (5)	torsion(Zn-L) et bend(O)
589.9 à 539.3 (4)	Majoritairement des bend(Zn)
491.9	bend(Zn) à 28% et torsion(Zn-L) à 20%
461.3	bend(O) à 16% et torsion(Zn-L) à 17%
452.0 à 297.7 (8)	Majoritairement des bend(Zn) avec des bend(O) moins significatifs
273.0 à 150.0 (11)	Majoritairement des bend(Zn)
131.5	bend(Zn) à 63% et torsion(Zn-L) à 15%
126.0 et 115.1	Majoritairement des bend(Zn)
99.0	bend(Zn) à 16% et torsion(Zn-L) à 22%
78.9	bend(Zn) à 12%, torsion(Zn-L) à 16% et torsion(C-O_{Zn}) à 20%
70.3	bend(Zn) à 57% et torsion(Zn-L) à 17%
56.3	bend(Zn) à 10%, torsion(Zn-L) à 35% et torsion(C-O_{Zn}) à 23%
47.6	bend(Zn) à 58% et torsion(C-O_{Zn}) à 11%

TABLE 5.1 – Analyse PED du complexe $[Zn^{II}NA]^-$ tronquée aux contributions des coordonnées internes de vibration impliquant le métal. On indiquera certaines fréquences par gamme en précisant entre parenthèses leur nombre.

Fréquences de vibration (en cm^{-1})	Description de la PED du mode
3379.8 à 2743.2 (18)	Pas de contribution notable sur le fer
1604.3	bend(O) à 13%
1601.5	bend(Fe) à 23% et bend(N) à 65%
1591.4	Pas de contribution notable sur le fer
1585.2, 1502.6, 1500.7	Pas de contribution notable sur le fer
1487.5	bend(N) à 51% torsion(Fe-L) à 32%
1485.1, 1460.9, 1445.9	Pas de contribution notable sur le fer
1442.2	bend(N) à 11%
1403.9	bend(O) à 11% et torsion(Fe-L) à 15%
1401.3	Pas de contribution notable sur le fer
1396.1	bend(O) à 14%
1387.4	bend(N) à 11% et torsion(Fe-L) à 10%
1376.0	bend(O) à29%
1363.1 à 1207.3 (15)	Pas de contribution notable sur le fer
1170.2	torsion(Fe-L) à 23%
1163.1 à 884.6 (19)	Majoritairement des bend(Fe) et torsion(Fe-L) avec des bend(N) moins significatifs
878.5	torsion(Fe-L) à 25%
854.9	Pas de contribution notable sur le fer
841.8 à 780.8 (5)	Majoritairement des torsion(Fe-L)
748.7 à 713.2 (3)	torsion(Fe-L) et bend(O)
696.4	bend(O) à 13%
630.2	bend(O) à 21% et bend(Fe) à 11%
586.3 à 268.1 (16)	Majoritairement des bend(Fe) et torsion(Fe-L) avec des bend(O) moins significatifs
252.7 à 188.9 (5)	Majoritairement des bend(Fe)
187.1 à 129.5 (5)	bend(Fe) et torsion(Fe-L)
124.9, 113.9	Majoritairement des bend(Fe)
96.9	bend(Fe) à 39% et torsion(Fe-L) à 16%
78.5	bend(Fe) à 14%, torsion(Fe-L) à 22% et torsion(C-O_{Fe}) à 19%
66.6	bend(Fe) à 41% et torsion(Fe-L) à 36%
57.4	torsion(Fe-L) à 42% et torsion(C-O_{Fe}) à 12%
46.4	bend(Fe) à 36% et torsion(C-O_{Fe}) à 12%

TABLE 5.2 – Analyse PED du complexe $[Fe^{II}NA]^-$ tronquée aux contributions des coordonnées internes de vibration impliquant le métal. On indiquera certaines fréquences par gamme en précisant entre parenthèses leur nombre.

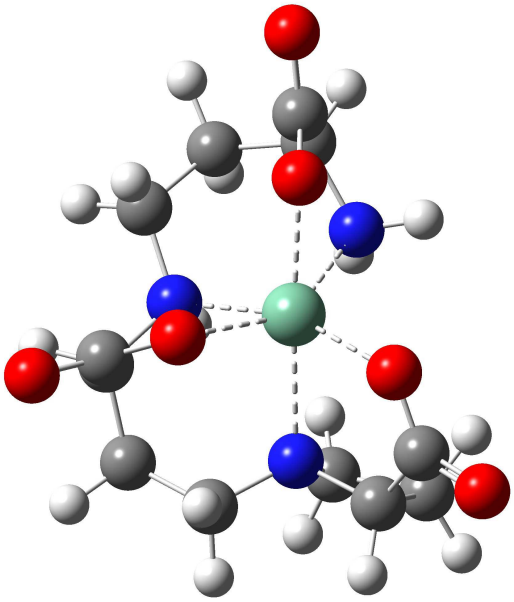


FIGURE 5.10 – Structure du complexe de la nicotianamine avec le fer II

Quand on compare ces deux tableaux, on constate que les modes de vibration des deux complexes sont très semblables, sauf entre 1370 cm^{-1} et 1445 cm^{-1}, où l'on observe majoritairement des déformations angulaires centrées sur le métal dans le cas du zinc, alors que dans le cas du fer on observe des déformations angulaires centrées sur les atomes du ligand voisins du métal. On observe aussi plus de modes de torsions autour des liaisons métal-ligand dans le cas du fer que dans le cas du zinc.

Parmi les similitudes entre ces deux spectres, on observe à fréquence élevée (supérieure à 2700 cm^{-1}) des modes de vibration très localisés auxquels le métal ne contribue pas. À plus basse énergie on trouve deux fréquences associées a deux modes très similaires entre les deux complexes : un mode avec des déformations angulaires centrées sur des azotes voisins du métal et des déformations angulaires centrées sur le métal (à 1600.4 cm^{-1} pour le zinc et 1601.5 cm^{-1} pour le fer) et un autre mode où on voit apparaître des déformations angulaires centrées sur un atome d'oxygène voisin du métal à 1590.4 cm^{-1} pour le zinc et 1604.3 cm^{-1} pour le fer. Les fréquences de vibration de ces modes sont légèrement plus grandes pour le fer, car la masse de celui-ci est plus faible.

En outre, on observe dans les deux tableaux une zone de fréquences entre 1370 cm^{-1} et 1170 cm^{-1} où la contribution du métal est très faible. À plus basse fréquence, entre 1170 cm^{-1} et 870 cm^{-1}, on a dans les deux cas une zone dominée par les déformations angulaires centrées sur le métal, dans laquelle on a une plus forte contribution des torsions autour des liaisons métal-ligand pour le complexe du fer que pour celui du zinc.

Entre 870 cm^{-1} et 700 cm^{-1} on a une forte contribution des torsions autour des liaisons

métal-ligand pour les deux complexes, et entre 750 cm^{-1} et 630 cm^{-1} on voit réapparaître des contributions des déformations angulaires centrées sur un atome d'oxygène. Entre 600 cm^{-1} et 115 cm^{-1}, on a encore une zone de prédominance des déformations angulaires centrées sur le métal où la contribution des torsions autour des liaisons métal-ligand est plus forte pour le fer que pour le zinc.

Enfin, aux fréquences les plus basses, on a une grande similarité entre les deux analyses PED, avec une contribution des torsions suivant un axe entre un atome voisin du métal et le reste du ligand.

Cependant, puisque Newdist ne définit pas les coordonnées de vibration sur les cycles, celles-ci ne peuvent pas être prises en compte dans l'analyse PED. En leur absence, les modes de vibration qui auraient pu être décrits par ces coordonnées se trouvent redistribués sur d'autres coordonnées de vibration. C'est probablement pour cette raison que l'on a autant de contribution des coordonnées de déformation angulaire centrées sur le métal dans l'analyse PED de la nicotianamine. Ce phénomène est aussi lié au nombre important de coordonnées de déformation angulaire définies par Newdist, à savoir neuf.

5.4 Conclusions et perspectives

5.4.1 État d'avancement du logiciel

D'une interface graphique très limitée qui ne permettait que de visualiser la molécule et de lancer Newdist et Normco de façon très peu interactive, nous avons fait de Vibmol un véritable outil graphique d'analyse, qui aide à mieux visualiser la PED. En effet, grâce à la visualisation des fréquences et modes de vibration d'un côté, et à celle des coordonnées de symétrie de l'autre, on peut désormais véritablement visualiser la PED comme quelque chose de plus que des valeurs abstraites dans une fenêtre.

Par ailleurs, la possibilité de choisir des masses isotopiques pour le calcul des fréquences et le seuil d'affichage pour le calcul de la PED constitue un gain d'interactivité considérable. On a aussi nettement réduit les possibilités de bugs causés par des manipulations interdites de la part de l'utilisateur.

Enfin, la possibilité d'ouvrir le programme sans préciser de fichier de données dans la ligne de commandes est un premier pas de l'exportation du logiciel vers d'autres systèmes d'exploitation.

Il reste cependant beaucoup de modifications à faire sur ce logiciel pour le rendre accessible à n'importe quel utilisateur. Il faut finir la correction des fonctionnalité existantes, comme la fonction `Templates` qui permet de remplacer un motif du système par un modèle

pré-calculé, ou la prise en compte des cycles par le sous-programme Newdist. De plus, on peut imaginer ajouter des fonctionnalités, comme une interface de lecture qui permettrait de lire des coordonnées de symétrie définies par un utilisateur qui ne souhaiterait pas utiliser les coordonnées de vibration construites par Newdist. Plusieurs de ces modifications sont déjà en cours de réalisation.

5.4.2 Performances du programme

Malgré des problèmes sur la construction des coordonnées de cycles qui nous ont empêché de considérer la structure réelle des systèmes nicotianamine-métaux, nous avons mis en évidence l'intérêt de Vibmol dans l'étude des modes de vibration des complexes de la nicotianamine. Une analyse PED très sommaire des complexes du fer et du zinc avec la nicotianamine nous a permis d'identifier les similitudes, mais aussi les différences entre ces deux systèmes très proches. C'est donc un outil efficace pour l'analyse des modes de vibration.

Chapitre 6

Conclusion générale

Tout au long de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressées à différentes propriétés de la nicotianamine et de ses complexes avec quatre métaux de transition, le fer, dans deux états d'oxydation différents, le nickel, le cuivre et le zinc. Nous avons développé des méthodes originales permettant d'étudier efficacement ces différentes propriétés et de reproduire leurs valeurs expérimentales à l'aide d'outils de chimie quantique.

Dans cette optique d'efficacité maximale, nous avons choisi d'utiliser des méthodes de calcul de type DFT, plus précisément des fonctionnelles hybrides telles que B3LYP et M06. Pour simuler le milieu expérimental, ces fonctionnelles hybrides ont été combinées à deux modèles, un implicite et un semi-explicite, utilisant le modèle de solvant continu CPCM/UAKS. Dans l'ensemble, si le modèle de solvant semi-explicite est nécessaire pour l'étude de la nicotianamine libre, il n'est pas indispensable pour l'étude des complexes que celle-ci forme avec les métaux de transition. Par ailleurs, la fonctionnelle B3LYP est préférée à la fonctionnelle M06 en raison de sa plus grande robustesse en présence d'un solvant semi-explicite.

Pour maximiser la précision de calculs utilisant des méthodes rapides, nous avons travaillé avec des outils permettant une compensation des erreurs. Ainsi, pour calculer les pK_a de la nicotianamine, nous avons mis au point une méthode graphique semi-empirique qui permet surmonter les difficultés inhérentes à la nicotianamine : son caractère **zwitterionique** et sa poly-acidité. Ici les compensations d'erreur sont prises en compte à l'aide d'un paramètre empirique. En utilisant cette méthode paramétrée nous avons pu reproduire qualitativement les tendances expérimentales de pK_a des complexes de la nicotianamine avec les cations métalliques, et en dédoublant ce paramètre pour prendre en compte la différence de comportement entre les acides carboxyliques et les amines, nous avons pu calculer les pK_a de la nicotianamine de façon très précise. De même, nous avons utilisé des schémas de réaction **isodesmiques** pour calculer les constantes de chélation de la nicotianamine avec les différents cations métalliques.

Nous avons aussi développé des outils permettant l'étude de propriétés spectroscopiques des complexes de la nicotianamine. Nous avons paramétré une méthode permettant le calcul des tenseurs **RPE** de complexes comprenant du cuivre II. Cette méthode nous a permis de mettre en évidence une insuffisance dans le calcul de la structure du complexe de la nicotianamine avec le cuivre. Nous avons aussi développé l'interface graphique d'un programme d'analyse PED des modes de vibration infrarouge des systèmes chimiques. Ce programme permet une analyse précise des modes de vibration des complexes de la nicotianamine.

Nous avons fait de grand progrès dans la quête d'un protocole permettant de reproduire les propriétés de la nicotianamine et ultérieurement de prédire les propriétés de ses analogues. En effet, les différents outils permettent désormais de calculer avec précision la

plupart des pK_a de la nicotianamine et d'analyser les modes de vibration de ses complexes. Il reste cependant du chemin à parcourir dans l'étude des complexes pour pouvoir calculer sans erreur leurs pK_a, constantes de chélation et tenseurs g. Le point qu'il semble le plus important de traiter est l'étude conformationnelle de la nicotianamine et de ses complexes. Par souci d'efficacité, on pourra le faire par des méthodes de dynamique moléculaire **classique**.

Table des figures

1.1 Stéréoiomère naturel (S,S,S) de la nicotianamine 12

1.2 Rôle de la nicotianamine (NA) dans l'**homéostasie** des métaux 14

1.3 Sites acido-basiques de la nicotianamine 15

1.4 Exemple de repliement de la nicotianamine autour d'un ion métallique, ici le fer III 15

1.5 Stéréoisomère naturel (S,S,S) de l'acide muginéique 17

1.6 Exemples de dérivés de l'acide muginéique 18

1.7 Structure des analogues biologiquement actifs de la nicotianamine 18

1.8 La procédure SCF 23

1.9 La procédure SCF de Kohn et Sham 28

2.1 Domaines de prédominance d'un acide et de sa base conjuguée en fonction du pH 42

2.2 Cycle thermodynamique utilisé pour le calcul de pK_a 44

2.3 Cycle thermodynamique utilisé pour le calcul de pK_a dans le cas d'une réaction **isodesmique** 46

2.4 Le jeu d'acides aminés utilisé pour les tests et paramétrisations, et leurs pK_a expérimentaux 51

2.5 Numérotation des sites acides de la nicotianamine 54

2.6 Ordre de déprotonation de la nicotianamine considéré pour le calcul de pK_a par réaction **isodesmique** 55

2.7 Les formes de la nicotianamine considérées dans cette thèse (partie 1) . . . 56

2.8 Les formes de la nicotianamine considérées dans cette thèse (partie 2) . . . 57

2.9 Exemple d'application de la méthode graphique au cas d'un diacide, ici la valine 59

2.10 Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour chaque forme de la nicotianamine considéré puis pour les formes de plus basse énergie - Fonctionnelle B3LYP, solvant implicite 64

2.11 Acides de référence pour le calcul de pK_a par réaction **isodesmique** 65

2.12 Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle B3LYP, solvant semi-explicite 67

2.13 Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle M06, solvant implicite 68

2.14 Graphique présentant le potentiel chimique en fonction du pH pour les formes de plus basse énergie de la nicotianmine - Fonctionnelle M06, solvant semi-explicite 68

2.15 Domaines de prédominance des différentes formes des complexes métal-nicotianamine calculés avec la fonctionnelle B3LYP pour un modèle de solvant implicite (a) et semi-explicite (b) 71

2.16 Spectres de masse des complexes métal-nicotianamine à pH 5.5 et 7.5 . . . 74

3.1 Nomenclature des atomes de la nicotianamine 79

3.2 Niveaux d'énergie théoriques des orbitales 3d des métaux de transition pour trois géométries de complexes différentes d'axe principal z : l'octaèdre distordu, la pyramide à base carrée et la bipyramide trigonale 79

3.3 Structures des complexes de la nicotianamine avec le zinc, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 80

3.4 Structures des complexes de la nicotianamine avec le cuivre, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 82

3.5 Structures des complexes de la nicotianamine avec le nickel, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 84

3.6 Structures des complexes de la nicotianamine avec le fer II, calculées avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 86

3.7 Structure du complexe de la nicotianamine avec le fer III, calculée avec la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 88

3.8 Valeurs calculées des constantes de chélation en fonction des valeurs expérimentales pour les trois méthodes et deux modèles de solvant 94

4.1 Levée de dégénérescence entre les états de spin m_s=1/2 et m_s=-1/2 en présence d'un champ magnétique extérieur (a) qui permet l'absorption d'un photon (b) 98

4.2 Exemple de mesure d'un tenseur g isotrope 99

4.3 Le ligand acétylacétonate (a) et le complexe $[Cu(acac)_2(H_2O)_6]$ (b) 103

4.4 Les ligands utilisés pour la construction du jeu de complexes 109

4.5 Le jeu de complexes utilisé pour la paramétrisation, partie 1 110

4.6 Le jeu de complexes utilisé pour la paramétrisation, partie 2 111

4.7 Numérotation des différents complexes utilisée pour la comparaison des structures calculées aux structures RX 112

4.8 Écart moyen entre les tenseurs calculés avec la méthode du potentiel effectif et avec la méthode de la charge effective en fonction de $Z_{eff,Cu}$ 117

4.9 Écart maximal entre les tenseurs calculés avec la méthode du potentiel effectif et avec la méthode de la charge effective en fonction de $Z_{eff,Cu}$ 117

4.10 Valeurs calculées du tenseur g en fonction des valeurs expérimentales pour $Z_{eff,Cu}$=17.69 118

4.11 Valeurs calculées du tenseur g en fonction des valeurs expérimentales pour les $Z_{eff,Cu}$ paramétrés sur l'expérience 120

4.12 Écart moyen entre les tenseurs g calculés avec la méthode du potentiel effectif et les tenseurs expérimentaux en fonction de $Z_{eff,Cu}$ 121

4.13 Écart maximal entre les tenseurs g calculés avec la méthode du potentiel effectif et les tenseurs expérimentaux en fonction de $Z_{eff,Cu}$ 121

4.14 Écart Δg entre les tenseurs calculés des complexes $[Cu(acac)_2(py)_2]$ et $[Cu(quin)_2]$ en fonction de $Z_{eff,Cu}$. Les Δg_x sont en bleu, les Δg_y en orange et les Δg_z en vert. 122

4.15 Structure des deux macrocycles penta-azotés étudiés 123

4.16 Valeurs calculées du tenseurs g de pentaaza13C et pentaaza14C en fonction des valeurs expérimentales pour les différents paramètres $Z_{eff,Cu}$ 124

5.1 L'interface graphique actuelle du logiciel Vibmol 130

5.2 L'interface graphique initiale du logiciel Vibmol 131

5.3 Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage et la sélection des fréquences et modes de vibration 132

5.4 Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage des vecteurs déplacement des modes de vibration 133

5.5 La fenêtre de choix des isotopes 134

5.6 Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol pour l'affichage des coordonnées de symétrie 134

5.7 Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol liées à l'affichage de la PED 136

5.8 Les nouvelles fonctionnalités de Vibmol liées à la zone de dessin de la molécule 136

5.9 Les fonctionnalités de Vibmol pour+ les "`templates`" 138

5.10 Structure du complexe de la nicotianamine avec le fer II 142

Liste des tableaux

1.1 Constantes d'affinité expérimentales de la nicotianamine avec différents métaux 16

2.1 pK_a expérimentaux de la nicotianamine pour les deux sources les plus récentes 43

2.2 pK_a de carbones acides calculés avec et sans réaction **isodesmique**, avec et sans cycle thermodynamique 48

2.3 pK_a de carbones acides calculés sans cycle thermodynamique avec différentes méthodes quantiques 50

2.4 pK_a des acides aminés tests calculés avec la fonctionnelles B3LYP et différentes bases et versions du logiciel Gaussian. 52

2.5 Enthalpies de solvatation (en kcal/mol) de l'acide acétique, de l'éthylamine et de la glycine, calculées avec Gaussian 03 et Gaussian 09 et deux valeurs du paramètre `ALPHA` 53

2.6 $\mu_{eff}(H^+)$ (en kcal/mol) calculé pour les fonctionnelles B3LYP et M06, associées à un modèle de solvant implicite ou semi-explicite 60

2.7 pK_a des acides aminés tests calculés pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant avec la méthode graphique utilisant un $\mu_{eff}(H^+)$ moyenné. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales. 61

2.8 pK_a des acides aminés tests calculés pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant avec la méthode graphique utilisant des valeurs de $\mu_{ma}(H^+)$ et $\mu_{mb}(H^+)$ différentes. Les deux dernières lignes présentent des écarts moyens et maximaux par rapport aux valeurs expérimentales. 62

2.9 pK_a de la nicotianamine avec une réaction **isodesmique** usuelle et avec notre méthode graphique 66

2.10 pK_a de la nicotianamine calculés avec la méthode graphique à un paramètre pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant 66

2.11 pK_a de la nicotianamine calculé avec la méthode graphique à deux paramètres pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant . . . 69

2.12 Temps de calcul en heures nécessaire à l'obtention des fréquences de vibration de la molécule $NA^{3-}{}_{(000000)}$ pour chaque combinaison de fonctionnelle et modèle de solvant 70

2.13 pK_a des complexes métal-nicotianamine calculés avec la fonctionnelle B3LYP pour un modèle de solvant implicite (a) et semi-explicite (b) 71

3.1 Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du zinc, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 81

3.2 Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du cuivre, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 82

3.3 Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du nickel, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 84

3.4 Paramètres géométriques clés des complexes de la nicotianamine et du fer II, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 86

3.5 Paramètres géométriques clés du complexe de la nicotianamine et du fer III, calculés en utilisant la fonctionnelle B3LYP et un modèle de solvant implicite 88

3.6 Comparaison des structures des complexes de la nicotianamine calculés en phase gaz, avec un modèle de solvant implicite et avec un modèle de solvant semi-explicite 90

3.7 Constantes d'affinité expérimentales de la nicotianamine avec différents métaux 91

3.8 Constantes d'affinité expérimentales de l'**EDTA** avec différents métaux . . 93

3.9 Constantes de chélation de la nicotianamine avec les métaux considérés, calculées en utilisant les trois schémas de réaction, et les deux modèles de solvant 95

4.1 Structure du complexe $[Cu(acac)_2(H_2O)_6]$ calculée avec les fonctionnelles B3LYP, M06 et CAM-B3LYP. Les angles sont exprimés en degrés et les distances en angströms. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b). 103

4.2 Distances axiales (en angströms) du complexe [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$], calculées avec la fonctionnelle B3LYP et les bases def2-TZVP, 6-311g(d) et def2-SV(P). Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b). . 104

4.3 Écarts de structure (en angströms et degrés) du complexe [Cu(acac)$_2$(H$_2$O)$_{10}$] entre le calcul avec la base def2-TZVP et ceux avec différentes bases comprenant des fonctions diffuses. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b). 105

4.4 Comparaison des écarts Δg (en ppm), calculés avec la méthode B3LYP/bN (logiciel ORCA) pour les géométries optimisées dans le logiciel Gaussian avec B3LYP et bases différentes 106

4.5 Écarts Δg (en ppm), calculé dans le logiciel ORCA avec les méthode B3LYP/bN et B3LYP/def2-TZVP pour la géométrie optimisée avec la méthode B3LYP/def2-TZVP (logiciel Gaussian) 107

4.6 Structure et tenseur du complexe [Cu(acac)$_2$] optimisé avec la méthode B3LYP/6-31+g(d) en phase gazeuse, dans un solvant implicite ou dans un solvant explicite composé de 10 molécules d'eau. Les distances sont en angströms et les angles en degrés. Les numéros des atomes sont indiqués sur la figure Figure 4.3(b). 107

4.7 Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(acac)$_2$] [103] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés. 108

4.8 Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(L-ala)$_2$] [104] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés. 113

4.9 Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(L-ala)(D-ala)] [104] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés. 114

4.10 Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(him)$_2$]$^{2+}$ [105] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés. 115

4.11 Comparaison de la structure RX du complexe [Cu(quin)$_2$] [106] à celles calculées avec différents ligands en position axiale. Les distances sont en angström et les angles et angles dièdres en degrés. 115

4.12 Comparaison des tenseurs g du complexe [Cu(acac)$_2$], expérimentaux ([107] pour [a] et [108] pour [b]) et calculés avec la méthode B3LYP/bN//B3LYP/6-31+G(d) et un paramètre $Z_{eff,Cu}$ de 17.69 116

4.13 Conditions expérimentales et valeurs pour les tenseurs g des complexes étudiés disponibles dans la littérature 119

4.14 Tenseurs g calculés et expérimental de la nicotianamine 125

5.1 Analyse PED du complexe [Zn^{II}NA]$^-$ tronquée aux contributions des coordonnées internes de vibration impliquant le métal. On indiquera certaines fréquences par gamme en précisant entre parenthèses leur nombre. 140

5.2 Analyse PED du complexe [Fe^{II}NA]$^-$ tronquée aux contributions des coordonnées internes de vibration impliquant le métal. On indiquera certaines fréquences par gamme en précisant entre parenthèses leur nombre. 141

Bibliographie

[1] A. J. Thomson and H. B. Gray. Bio-inorganic chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2(2) :155–158, 1998.

[2] C. Andreini, I. Bertini, and A. Rosato. Metalloproteomes : A bioinformatic approach. *Accounts of Chemical Research*, 42(10) :1471–1479, 2009.

[3] C. Andreini, I. Bertini, G. Cavallaro, G. L. Holliday, and J. M. Thornton. Metal ions in biological catalysis : from enzyme databases to general principles. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 13(8) :1205–1218, 2008.

[4] M. Noma, M. Noguchi, and E. Tamaki. A new amino acid, nicotianamine, from tobacco leaves. *Tetrahedron Letters*, 12(22) :2017 – 2020, 1971.

[5] H Ripperger, J. Faust, and G. Scholz. Synthesis and biological activity of (+)-nicotianamine. *Phytochemistry*, 21(7) :1785 – 1786, 1982.

[6] R. Becker, E. Fritz, and R. Manteuffel. Subcellular localization and characterization of excessive iron in the nicotianamine-less tomato mutant chloronerva. *Plant Physiology*, 108(1) :269–275, 1995.

[7] M. Buděšínský, H. Budzikiewicz, Z. Procházka, H. Ripperger, A. Römer, G. Scholz, and K. Schreiber. Nicotianamine, a possible phytosiderophore of general occurrence. *Phytochemistry*, 19(11) :2295 – 2297, 1980.

[8] A. Pich and G. Scholz. Translocation of copper and other micronutrients in tomato plants (*Lycopersicon esculentum Mill.*) : nicotianamine-stimulated copper transport in the xylem. *Journal of Experimental Botany*, 47(1) :41–47, 1996.

[9] H.-Q. Ling, G. Koch, H. Bäumlein, and M. W. Ganal. Map-based cloning of chloronerva, a gene involved in iron uptake of higher plants encoding nicotianamine synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(12) :7098–7103, 1999.

[10] G. Scholz, R. Becker, A. Pich, and U. W. Stephan. Nicotianamine - a common constituent of strategies I and II of iron acquisition by plants : A review. *Journal of Plant Nutrition*, 15(10) :1647–1665, 1992.

[11] Axel Pich, Günter Scholz, and UdoW. Stephan. Iron-dependent changes of heavy metals, nicotianamine, and citrate in different plant organs and in the xylem exudate

of two tomato genotypes. Nicotianamine as possible copper translocator. *Plant and Soil*, 165(2) :189–196, 1994.

[12] U. W. Stephan and G. Scholz. Nicotianamine : mediator of transport of iron and heavy metals in the phloem ? *Physiologia Plantarum*, 88(3) :522–529, 1993.

[13] D.H. Liu, K. Adler, and U.W. Stephan. Iron-containing particles accumulate in organelles and vacuoles of leaf and root cells in the nicotianamine-free tomato mutantchloronerva. *Protoplasma*, 201(3-4) :213–220, 1998.

[14] B. Irtelli, W. A. Petrucci, and F. Navari-Izzo. Nicotianamine and histidine/proline are, respectively, the most important copper chelators in xylem sap of *Brassica carinata* under conditions of copper deficiency and excess. *Journal of Experimental Botany*, 60(1) :269–277, 2009.

[15] G. Weber, N. von Wirén, and H. Hayen. Investigation of ascorbate-mediated iron release from ferric phytosiderophores in the presence of nicotianamine. *BioMetals*, 21(5) :503–513, 2008.

[16] M.T. Liao, M.J. Hedley, D.J. Woolley, R.R Brooks, and M.A. Nichols. Copper uptake and translocation in chicory (cichorium intybus l. cv grasslands puna) and tomato (lycopersicon esculentum mill. cv rondy) plants grown in NFT system. II. The role of nicotianamine and histidine in xylem sap copper transport. *Plant and Soil*, 223(1-2) :245–254, 2000.

[17] N. von Wirén, S. Klair, S. Bansal, J.-F. Briat, H. Khodr, T. Shioiri, R. A. Leigh, and R. C. Hider. Nicotianamine chelates both FeIII and FeII. Implications for metal transport in plants. *Plant Physiology*, 119(3) :1107–1114, 1999.

[18] W. R. Harris, R. D. Sammons, and R. C. Grabiak. A speciation model of essential trace metal ions in phloem. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 116(0) :140 – 150, 2012.

[19] M. Takahashi, Y. Terada, I. Nakai, H. Nakanishi, E. Yoshimura, S. Mori, and N. K. Nishizawa. Role of nicotianamine in the intracellular delivery of metals and plant reproductive development. *The Plant Cell Online*, 15(6) :1263–1280, 2003.

[20] S. A. Sinclair and U. Krämer. The zinc homeostasis network of land plants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(9) :1553 – 1567, 2012. Cell Biology of Metals.

[21] G. Schaaf, U. Ludewig, B. E. Erenoglu, S. Mori, T. Kitahara, and N. von Wirén. ZmYS1 functions as a proton-coupled symporter for phytosiderophore- and nicotianamine-chelated metals. *Journal of Biological Chemistry*, 279(10) :9091–9096, 2004.

[22] E. P. Colangelo and M. L. Guerinot. Put the metal to the petal : metal uptake and transport throughout plants. *Current Opinion in Plant Biology*, 9(3) :322 – 330, 2006. Physiology and metabolism / edited by Eran Pichersky and Krishna Niyogi.

[23] M. J. Haydon and C. S. Cobbett. Transporters of ligands for essential metal ions in plants. *New Phytologist*, 174(3) :499–506, 2007.

[24] C. Curie, G. Cassin, D. Couch, F. Divol, K. Higuchi, M. Le Jean, J. Misson, A. Schikora, P. Czernic, and S. Mari. Metal movement within the plant : contribution of nicotianamine and yellow stripe 1-like transporters. *Annals of Botany*, 103(1) :1–11, 2009.

[25] S. Lee, U. S. Jeon, S. J. Lee, Y.-K. Kim, D. P. Persson, S. Husted, J. K. Schjørring, Y. Kakei, H. Masuda, N. K. Nishizawa, and G. An. Iron fortification of rice seeds through activation of the nicotianamine synthase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51) :22014–22019, 2009.

[26] H. Masuda, Y. Ishimaru, M. S. Aung, T. Kobayashi, Y. Kakei, M. Takahashi, K. Higuchi, H. Nakanishi, and N. K. Nishizawa. Iron biofortification in rice by the introduction of multiple genes involved in iron nutrition. *Science Reports*, 2, 2012.

[27] D. Douchkov, C. Gryczka, U. W. Stephan, R. Hell, and H. Bäumlein. Ectopic expression of nicotianamine synthase genes results in improved iron accumulation and increased nickel tolerance in transgenic tobacco. *Plant, Cell and Environment*, 28(3) :365–374, 2005.

[28] A. Pich, R. Manteuffel, S. Hillmer, G. Scholz, and W. Schmidt. Fe homeostasis in plant cells : Does nicotianamine play multiple roles in the regulation of cytoplasmic Fe concentration ? *Planta*, 213(6) :967–976, 2001.

[29] A. Trampczynska, H. Kupper, W. Meyer-Klaucke, H. Schmidt, and S. Clemens. Nicotianamine forms complexes with Zn(II)in vivo. *Metallomics*, 2 :57–66, 2010.

[30] S. Kim, M. Takahashi, K. Higuchi, K. Tsunoda, H. Nakanishi, E. Yoshimura, S. Mori, and N. K. Nishizawa. Increased nicotianamine biosynthesis confers enhanced tolerance of high levels of metals, in particular nickel, to plants. *Plant and Cell Physiology*, 46(11) :1809–1818, 2005.

[31] K. Pianelli, S. Mari, L. Marquès, M. Lebrun, and P. Czernic. Nicotianamine overaccumulation confers resistance to nickel in arabidopsis thaliana. *Transgenic Research*, 14(5) :739–748, 2005.

[32] L. Zheng, Z. Cheng, C. Ai, X. Jiang, X. Bei, Y. Zheng, R. P. Glahn, R. M. Welch, D. D. Miller, X. G. Lei, and H. Shou. Nicotianamine, a novel enhancer of rice iron bioavailability to humans. *PLoS ONE*, 5(4) :e10190, 04 2010.

[33] E. Shimizu, A. Hayashi, R. Takahashi, Y. Aoyagi, T. Murakami, and K. Kimoto. Effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitor from ashitaba (*Angelica keiskei*) on blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 45(3) :375–383, 1999.

[34] E. Kinoshita, J. Yamakoshi, and M. Kikuchi. Purification and identification of an angiotensin I-converting enzyme inhibitor from soy sauce. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 57(7) :1107–1110, 1993.

[35] R. C. Hider, E. Yoshimura, H. Khodr, and N. Von Wirén. Competition or complementation : the iron-chelating abilities of nicotianamine and phytosiderophores. *New Phytologist*, 164(2) :204–208, 2004.

[36] G. Anderegg and H. Ripperger. Correlation between metal complex formation and biological activity of nicotianamine analogues. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pages 647–650, 1989.

[37] I. Beneš, K. Schreiber, H. Ripperger, and A. Kircheiss. Metal complex formation by nicotianamine, a possible phytosiderophore. *Experientia*, 39(3) :261–262, 1983.

[38] Y. Sugiura, H. Tanaka, Y. Mino, T. Ishida, N. Ota, M. Inoue, K. Nomoto, H. Yoshioka, and T. Takemoto. Structure, properties, and transport mechanism of iron(III) complex of mugineic acid, a possible phytosiderophore. *Journal of the American Chemical Society*, 103(23) :6979–6982, 1981.

[39] Y. Mino, T. Ishida, N. Ota, M. Inoue, K. Nomoto, T. Takemoto, H. Tanaka, and Y. Sugiura. Mugineic acid-iron(III) complex and its structurally analogous cobalt(III) complex : characterization and implication for absorption and transport of iron in gramineous plants. *Journal of the American Chemical Society*, 105(14) :4671–4676, 1983.

[40] Y. Mino, T. Ishida, N. Ota, M. Inoue, K. Nomoto, H. Yoshioka, T. Takemoto, Y. Sugiura, and H. Tanaka. Molecular structure and spectroscopic properties of a copper(II) complex with mugineic acid, a novel amino acid from gramineous plants. *Inorganic Chemistry*, 20(10) :3440–3444, 1981.

[41] Y. Sugiura, Y. Mino, T. Iwashita, and K. Nomoto. Unusual configuration and low iron-uptake ability of isomugineic acid produced from chlorotic gramineous plants. *Journal of the American Chemical Society*, 107(16) :4667–4669, 1985.

[42] A. Mijovilovich, B. Leitenmaier, W. Meyer-Klaucke, P. M. H. Kroneck, B. Götz, and H. Küpper. Complexation and toxicity of copper in higher plants. II. different mechanisms for copper versus cadmium detoxification in the copper-sensitive cadmium/zinc hyperaccumulator thlaspi caerulescens (ganges ecotype). *Plant Physiology*, 151(2) :715–731, 2009.

[43] S. Kawai, Y. Sato, S. I. Takagi, and K. Nomoto. Separation and determination of mugineic acid and its analogs by high-performance liquid-chromatography. *Journal of Chromatography*, 391(1) :325–327, 1987.

[44] S. Hiradate and K. Inoue. Determination of mugineic acid, 2'-deoxymugineic acid, 3-hydroxymugineic acid, and their iron complexes by ion-pair hplc and colorimetric procedures. *Soil Science and Plant Nutrition*, 42(3) :659–665, 1996.

[45] J. A. Howe, Y. H. Choi, R. H. Loeppert, L. C. Wei, S. A. Senseman, and A. S. R. Juo. Column chromatography and verification of phytosiderophores by phenylisothiocyanate derivatization and uv detection. *Journal of Chromatography A*, 841(2) :155–164, 1999.

[46] V. Vacchina, S. Mari, P. Czernic, L. Marquès, K. Pianelli, D. Schaumlöffel, M. Lebrun, and R. Łobiński. Speciation of nickel in a hyperaccumulating plant by high-performance liquid chromatography−inductively coupled plasma mass spectrometry and electrospray MS/MS assisted by cloning using yeast complementation. *Analytical Chemistry*, 75(11) :2740–2745, 2003.

[47] D. Schaumloffel, L. Ouerdane, B. Bouyssiere, and R. Lobinski. Speciation analysis of nickel in the latex of a hyperaccumulating tree sebertia acuminata by hplc and cze with icp ms and electrospray ms-ms detection. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 18(2) :120–127, 2003.

[48] S. Mari, D. Gendre, K. Pianelli, L. Ouerdane, R. Lobinski, J. F. Briat, M. Lebrun, and P. Czernic. Root-to-shoot long-distance circulation of nicotianamine and nicotianamine-nickel chelates in the metal hyperaccumulator thlaspi caerulescens. *Journal of Experimental Botany*, 57(15) :4111–4122, 2006.

[49] Y. Xuan, E. B. Scheuermann, A. R. Meda, H. Hayen, N. von Wiren, and G. Weber. Separation and identification of phytosiderophores and their metal complexes in plants by zwitterionic hydrophilic interaction liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1136(1) :73–81, 2006.

[50] M. Dell'mour, G. Koellensperger, J. P. Quirino, P. R. Haddad, C. Stanetty, E. Oburger, M. Puschenreiter, and S. Hann. Complexation of metals by phytosiderophores revealed by ce-esi-ms and ce-icp-ms. *Electrophoresis*, 31(7) :1201–1207, 2010.

[51] E. Bakkaus, R. N. Collins, J. L. Morel, and B. Gouget. Anion exchange liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry detection of the co2+, cu2+, fe3+ and ni2+ complexes of mugineic and deoxymugineic acid. *Journal of Chromatography A*, 1129(2) :208–215, 2006.

[52] Y. Sugiura and K. Nomoto. Phytosiderophores structures and properties of mugineic acids and their metal-complexes. *Structure and Bonding*, 58 :107–135, 1984. Abp57 Times Cited :73 Cited References Count :50.

[53] P. T. M. Kenny and K. Nomato. Tandem mass-spectrometric investigation of the phytosiderophores mugineic acid, deoxymugineic acid and nicotianamine. *Analyst*, 119(5) :891–895, 1994.

[54] R. Rellán-Álvarez, J. Abadía, and A. Álvarez Fernández. Formation of metal-nicotianamine complexes as affected by pH, ligand exchange with citrate and metal

exchange. A study by electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 22(10) :1553–1562, 2008.

[55] B. M'barek. *Nouvelle synthèse totales de la nicotianamine et d'analogues non naturels.* PhD thesis, Université de Montpellier II, 2008.

[56] M. Bouazaoui, M. Larrouy, J. Martinez, and F. Cavelier. Efficient synthesis of nicotianamine and non-natural analogues. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(34) :6609–6617, 2010.

[57] E. Schrödinger. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Phys. Rev.*, 28 :1049–1070, Dec 1926.

[58] D. R. Hartree. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part I. Theory and methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24 :89–110, 1 1928.

[59] D. R. Hartree. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24 :111–132, 1 1928.

[60] D. R. Hartree. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part III. Term values and intensities in series in optical spectra. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24 :426–437, 7 1928.

[61] J. C. Slater. Note on Hartree's method. *Phys. Rev.*, 35 :210–211, Jan 1930.

[62] C. C. J. Roothaan. New developments in molecular orbital theory. *Rev. Mod. Phys.*, 23 :69–89, Apr 1951.

[63] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, 136 :B864–B871, Nov 1964.

[64] W. Kohn and L. J. Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, 140 :A1133–A1138, Nov 1965.

[65] A. D. Becke. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7) :5648–5652, 1993.

[66] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frisch. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(45) :11623–11627, 1994.

[67] Y. Zhao and D. G. Truhlar. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements : two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3) :215–241, 2008.

[68] T. Yanai, D. P. Tew, and N. C. Handy. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, 393(1–3) :51 – 57, 2004.

[69] J. G. Ángyán. Common theoretical framework for quantum chemical solvent effect theories. *Journal of Mathematical Chemistry*, 10(1) :93–137, 1992.

[70] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics*, 55(1) :117 – 129, 1981.

[71] M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, and V. Barone. New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *The Journal of Chemical Physics*, 117(1) :43–54, 2002.

[72] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, and M. J. Frisch. Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(40) :16098–16104, 1996.

[73] A. Klamt and G. Schuurmann. COSMO : a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, pages 799–805, 1993.

[74] A. Klamt, V. Jonas, T. Bürger, and J. C. W. Lohrenz. Refinement and parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(26) :5074–5085, 1998.

[75] V. Barone and M. Cossi. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(11) :1995–2001, 1998.

[76] R. Casasnovas, D. Fernández, J. Ortega-Castro, J. Frau, J. Donoso, and F. Muñoz. Avoiding gas-phase calculations in theoretical pK a predictions. *Theoretical Chemistry Accounts*, 130(1) :1–13, 2011.

[77] J. R. Pliego and J. M. Riveros. Theoretical calculation of pKa using the cluster−continuum model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(32) :7434–7439, 2002.

[78] Y. Fu, L. Liu, R.-Q. Li, R. Liu, and Q.-X. Guo. First-principle predictions of absolute pKa's of organic acids in dimethyl sulfoxide solution. *Journal of the American Chemical Society*, 126(3) :814–822, 2004.

[79] R. A. Abramson and K. K. Baldridge. Defined-sector explicit solvent in continuum cluster model for computational prediction of pKa : Consideration of secondary functionality and higher degree of solvation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 9(2) :1027–1035, 2013.

[80] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox. Gaussian 09 Revision C.01. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.

[81] Manuel d'utilisation de Gaussian 09 : mot clé Opt. www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_opt.htm.

[82] H. B. Schlegel. Estimating the hessian for gradient-type geometry optimizations. *Theoretica chimica acta*, 66(5) :333–340, 1984.

[83] C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 17(1) :49–56, 1996.

[84] M. P. Andersson and P. Uvdal. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple-ζ basis set 6-311+g(d,p). *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(12) :2937–2941, 2005.

[85] I. M. Alecu, J. Zheng, Y. Zhao, and D. G. Truhlar. Computational thermochemistry : Scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(9) :2872–2887, 2010.

[86] C. J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry, Second edition.* John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

[87] Manuel d'utilisation de Gaussian 09. www.gaussian.com/g_tech/g_ur/g09help.htm.

[88] M.l D. Tissandier, K. A. Cowen, W. Y. Feng, E. Gundlach, M.l H. Cohen, A. D. Earhart, J. V. Coe, and T. R. Tuttle. The proton's absolute aqueous enthalpy and gibbs free energy of solvation from cluster-ion solvation data. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(40) :7787–7794, 1998.

[89] J. Ho and M. L. Coote. pKa calculation of some biologically important carbon acids - an assessment of contemporary theoretical procedures. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 5(2) :295–306, 2009.

[90] N. von Wirén, H. Khodr, and R. C. Hider. Hydroxylated phytosiderophore species possess an enhanced chelate stability and affinity for iron(III). *Plant Physiology*, 124(3) :1149–1158, 2000.

[91] T. Le Bahers, C. Adamo, and I. Ciofini. Theoretical determination of the pKas of the 8-hydroxyquinoline-5-sulfonic acid : A DFT based approach. *Chemical Physics Letters*, 472(1–3) :30 – 34, 2009.

[92] J. Ho and M. L. Coote. First-principles prediction of acidities in the gas and solution phase. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Molecular Science*, 1(5) :649–660, 2011.

[93] A. M. Toth, M. D. Liptak, D. L. Phillips, and G. C. Shields. Accurate relative pKa calculations for carboxylic acids using complete basis set and Gaussian-n models combined with continuum solvation methods. *The Journal of Chemical Physics*, 114(10) :4595–4606, 2001.

[94] M. Larrouy. *Nouvelles synthèses totales de la nicotianamine et d'analogues.* PhD thesis, Université de Montpellier II, 2010.

[95] R. Rios-Font, M. Sodupe, L. Rodriguez-Santiago, and P. R. Taylor. The role of exact exchange in the description of $Cu^{2+}-(h2o)_n$ (n = 1−6) complexes by means of DFT methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(40) :10857–10863, 2010.

[96] A. Bérces, T. Nukada, P. Margl, and T. Ziegler. Solvation of Cu^{2+} in water and ammonia. Insight from static and dynamical density functional theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(48) :9693–9701, 1999.

[97] F. Neese. Prediction of electron paramagnetic resonance g values using coupled perturbed Hartree–Fock and Kohn–Sham theory. *The Journal of Chemical Physics*, 115(24) :11080–11096, 2001.

[98] A. Van Yperen-De Deyne, E. Pauwels, V. Van Speybroeck, and M. Waroquier. Accurate spin-orbit and spin-other-orbit contributions to the g-tensor for transition metal containing systems. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14 :10690–10704, 2012.

[99] F. Neese. The ORCA program system. *Wiley Interdiscip. Rev. : Comput. Mol. Sci.*, 2 :73–78, 2012.

[100] K. M. Lancaster, M.-E. Zaballa, S. Sproules, M. Sundararajan, S. DeBeer, J. H. Richards, A. J. Vila, F. Neese, and H. B. Gray. Outer-sphere contributions to the electronic structure of type zero copper proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 134(19) :8241–8253, 2012.

[101] F. Neese. Prediction and interpretation of the 57Fe isomer shift in Mössbauer spectra by density functional theory. *Inorganica Chimica Acta*, 337(0) :181–192, 2002.

[102] S. Sinnecker, L. D. Slep, E. Bill, and F. Neese. Performance of nonrelativistic and quasi-relativistic hybrid DFT for the prediction of electric and magnetic hyperfine parameters in 57Fe Mössbauer spectra. *Inorganic Chemistry*, 44(7) :2245–2254, 2005.

[103] P. C. Lebrun, W. D. Lyon, and H. A. Kuska. Crystal structure of bis(2,4-pentanedionato)copper(II). *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research*, 16 :889–893, 1986.

[104] M. A. Hitchman, L. Kwan, L. M. Engelhardt, and A. H. White. Electron spin resonance and electronic spectra and crystal and molecular structures of copper(II) amino acid complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, pages 457–465, 1987.

[105] J. J. Bonnet and Y. Jeannin. Etude cristallographique du perchlorate de dishistamino-cuivre(II). *Acta crystallographica B*, 26, 1970.

[106] N. Okabe and H. Saishu. Bisaquabis(8-hydroxyquinolinato-N,O)copper(II). *Acta Cryst.*, 57 :251–252, 2001.

[107] J.V. Zanchetta, B. Deroide, B. Asri, and J.C. Giuntini. Electron spin resonance study of copper acetylacetonate adsorbed on clays. *Microporous Materials*, 4 :187–193, 1995.

[108] I. Eliezer and I. Adato. Effect of the solvent on the ESR parameters of copper acetylacetonate. *J. Chem. Phys.*, 54 :1472–1476, 1971.

[109] D. Shopov N.D. Yordanov, M. Stankova. EPR study of bis(8-quinolinethiolato) copper(II) and bis(8-quinolinolato) copper(II) complexes. *Chemical Physics Letters*, 39 :174–176, 1976.

[110] T. Szabo-Planka, A. Rockenbauer, L. Korecz, and D. Nagy. An electron spin resonance study of coordination modes in the copper(II)–histamine and copper(II)–L-histidine systems in fluid aqueous solution. *Polyhedron*, 19 :1123–1131, 2000.

[111] A. S. Fernandes, M. F. Cabral, J. Costa, M. Castro, R. Delgado, M. G. B. Drew, and V. Félix. Two macrocyclic pentaaza compounds containing pyridine evaluated as novel chelating agents in copper(II) and nickel(II) overload. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(3) :410 – 419, 2011.

[112] P. Torkington. The general solution of the secular equation of second degree, with application to the class A1 vibrations of the symmetrical triatomic molecule. *The Journal of Chemical Physics*, 17(4) :357–369, 1949.

[113] W. J. O. Thomas. The parallel vibrations of linear triatomic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 19(9) :1162–1166, 1951.

[114] Y. Morino and K. Kuchitsu. A note on the classification of normal vibrations of molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 20(11) :1809–1810, 1952.

[115] J. M. L. Martin and C. Van Alsenoy. Gar2ped, 1995. University of Antwerp, Belgium.

Glossaire

Analyse NBO : L'analyse NBO (*natural bond orbital*) est une méthode d'analyse consistant à construire des orbitales localisées sur les atomes et liaisons du système par combinaison linéaire des orbitales canoniques.

Classique : En chimie quantique, on appelle classique un système ou une méthode pour lesquels la description des propriétés fait appelle uniquement à la mécanique newtonienne.

EDTA : L'acide éthylène diamine tétraacétique (en anglais *Ethylenediaminetetraacetic acid*) est un ligand organique hexadentate possédant de fortes propriétés de chélation avec les métaux et très utilisé en chimie et biochimie.

Hexadenticité : La denticité est le nombre d'atome d'un ligand pouvant se lier à un atome central dans un complexe. Un ligand hexadentate est donc un ligand qui peut se lier à un atome central par six de ses atomes.

Homéostasie : L'homéostasie d'une espèce chimique est l'ensemble des mécanismes biologique permettant de controler et réguler la concentration de cette espèce au sein d'un organisme vivant.

Méthodes composites : Les méthodes quantiques composites sont des méthodes qui mêlent des méthodes de DFT et des méthodes post Hartree-Fock pour calculer la géométrie et l'énergie d'une molécule. Elle prennent souvent pour base une optimisation de géométrie au niveau DFT à laquelle elles associent des corrections énergétiques de niveau post Hatree-Fock sur des bases de différentes tailles. Ces méthodes sont un bon intermédiaire entre la précision d'une méthode post Hartree-Fock et la rapidité d'une méthode DFT.

Pentadentate : Voir **hexadenticité**.

Phloème : Le phloème est un tissu végétal contenant de la sève qui permet de transporter les nutriments des racines vers les feuilles.

Phytoremédiation : La phytoremédiation est une technique de dépollution, des sols, des eaux usées ou de l'air, qui utilise des plantes pour absorber le polluant et décontaminer le milieu.

Phytosidérophore : Un phytosidérophore est un ligand organique capable de complexer le fer qui est sécrété par les plantes graminacées en cas de carrence en fer.

Plante graminée : La famille des graminées ou poacées est une famille de plantes qui regroupe la plupart des herbes et céréales.

Principe d'exclusion de Pauli : Le principe de Pauli est la règle selon laquelle deux fermions ne peuvent pas avoir le même nombre état quantique. Dans le cas des électron, cela signifie que deux électrons de même spin ne peuvent pas être localisé au même point de l'espace, ce qui limite le nombre d'électrons dans chaque orbitale à deux : un de chaque spin.

Réaction isodesmique : On appelle réaction isodesmique une réaction chimique au cours de laquelle de nombre et le type des liaisons chimiques sont conservés, comme par exemple la réaction : $CH_3COOH + H_O^- \rightleftharpoons CH_3COO^- + H_2O$. Ces réactions sont utilisées pour le calcul quantique des propriétés thermodynamique, car elle permettent un maximum de compensation d'erreur entre les réactifs et les produits.

Spectrométrie EXAFS : La spectroscopie EXAFS (Extended X-Ray Absorption Fine Structure) est une technique d'analyse par absorption de rayons X qui renseigne sur l'environnement chimique d'un élément donné et est applicable à tout type d'échantillon (solide, liquide, gazeux, ou un mélange).

Spectrométrie Mössbauer : La spectrométrie Mössbauer est une technique d'analyse par absorption de rayonnement gamma qui renseigne sur le degré d'oxydation et l'environnement chimique d'un élément.

Spectrométrie RPE : La spectroscopie par résonance paramagnétique électronique est une méthode d'analyse de l'environnement chimique est espèces radicalaires et complexes de métaux de transition. Elle est décrite en détails dans le chapitre 4.

Système haut-spin : Les cation des métaux de transition peuvent parfois présenter plusieurs états de spins différents. Si l'état de spin est tel que le nombre d'électrons célibataires soit maximal, le système sera dit haut-spin. Au contraire, si d'électrons célibataires est minimal, le système sera dit bas-spin.

UAHF : Le rayon de cavité UAHF (*united atom Hartree-Fock*) est un rayon de cavité pour les modèles solvants implicites semblable au rayon UAKS, mais optimisé pour des calculs de type Hartree-Fock plutôt que DFT.

Xylème : Le xylème est un tissu végétal contenant de la sève qui permet de transporter les nutriments des zones de stockage vers les zones de croissance.

Zwitterion : Un zwitterion est une espèce chimique qui possède des charges positives et négative séparées sur sa structure. La charge totale du système peut être nulle, positive ou négative.

Résumé

La nicotianamine est une molécule naturelle qui joue un rôle essentiel dans la régulation des concentrations en métaux de transition dans les plantes. Sa structure comprend trois acides carboxyliques et trois fonctions amines. L'objectif du travail présenté dans ce manuscrit est d'établir un protocole permettant de reproduire les propriétés de chélation de cette molécule grâce à des calculs de chimie quantique. L'intérêt est d'appliquer ce protocole à des analogues synthétiques de la nicotianamine, afin de prédire leurs propriétés.

Le protocole que nous avons mis au point s'articule autour de quatre axes : le calcul des pK_a, l'étude des propriétés de chélation, le calcul de tenseur g de résonance paramagnétique électronique et l'analyse des propriétés vibrationnelles. Ces différents points ont nécessité le développement de méthodes de calcul et d'outils innovants. Les calculs de chimie quantique qui ont été effectués sont basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité. On a utilisé des fonctionnelles hybrides, associées à un modèle de solvant implicite ou semi-explicite qui permet de prendre en compte l'effet du milieu.

Nous avons proposé une méthode graphique originale adaptée à la nicotianamine permettant le calcul de ses six pK_a ainsi que celui des pk_a des complexes formés avec les métaux de transition. Cette méthode conduit à une bonne précision sur les calcul de pK_a dans l'intervalle de pH physiologique. Ces pK_a renseignent sur le comportement de la nicotianamine dans différents milieux végétaux. Nous avons aussi envisagé plusieurs protocoles pour l'étude des propriétés de chélation de la nicotianamine.

Pour compléter l'étude des complexes de la nicotianamine, nous avons paramétré une méthode simple et rapide de calcul du tenseur g de systèmes moléculaires contenant du cuivre paramagnétique. Enfin, nous avons développé un programme graphique permettant l'analyse des modes de vibration infrarouges de systèmes moléculaires comme les complexes métal-nicotianamine étudiés.

Mots-clefs : chimie quantique, nicotianamine, cations métalliques, acides aminés, pK_a, chélation.

Quantum study of metal sites in model peptides ans proteins

Abstract

Nicotianamine is a triamino acid that plays an essential role in regulation and transportation of transition metals in plants by a chelation process. Functional analogues of this molecule have already been synthesised that we hope to use for selective soil decontamination thanks to their property changes with respect to nicotianamine. Therefore, the aim of the present work is to find a predictive protocol for the chelating properties of these analogues, using the know example of nicotianamine.

We worked out a predictive protocol focusing on the four following points : pK_as, chelation, EPR tensors and vibrational properties. It uses quantum chemistry methods such as hybrid DFT functionals and implicit solvent models.

The pK_a calculations for nicotianamine and metal-nicotianamine complexes were performed using a novel graphical method well suited to these systems. The pK_as are useful to understand the effect of the various plants pHs on the complexes. Then we computed the chelation constants and the structures of metal-nicotianamine complexes. As a complement to the study of these complexes, we set up protocols to calculate the EPR tensors of the copper-nicotianamine complex and to analyse the infra-red vibrations of the complexes, using respectively a parametrised method and a local code.

Keywords : quantum chemistry, nicotianamine, metal ions, amino acids, pK_a, chelation.