Curriculum vitæ détaillé

Fabienne Alary
Fonctions : Maître de Conférences à l'Université Paul Sabatier depuis septembre 1994 en section CNU 31.
Date de naissance : 9 avril 1965 à Toulouse
Nationalité : Française
Adresse professionnelle : Laboratoire de Physique Quantique, IRSAMC
118 route de Narbonne
31062 Toulouse Cedex 4
Tel : 0561556467
Mel : fabienne.alary@irsamc.ups-tlse.fr

Cursus universitaire

Doctorat : 1990-1994, effectué sous la direction de Jean Durup au Laboratoire de Physique quantique, soutenu le 7 février 1994 - Mention très honorable avec les félicitations du Jury.
« Dynamique moléculaire d'un complexe Antigène-Anticorps, à l'état cristallin et en solution, avec traitement explicite des molécules d'eau »
DEA : Chimie des biomolécules et applications – 1990 - Major Mention Bien
Maîtrise de Biochimie - mention Bien - et Maîtrise de Biologie Moléculaire –1989
Licence de Biochimie - mention Bien - et Licence de Biologie Cellulaire et Physiologie - mention assez Bien - 1988

Enseignement

- Ancienne Habilitation

Cours
1-Thermodynamique et Cinétique chimique (16h) en première année de DEUG science de la vie et de la terre. (1993-2003).
Principes de la thermodynamique, le deuxième principe et réaction chimique, constante d'équilibre et perturbations.
Cinétique d'ordre 0,1,2. Méthodes expérimentales de détermination des ordres de réaction. Loi d'Arrhenius et énergie d'activation.
2-Modélisation moléculaire (8h) en DEA de Chimie des biomolécules et applications.1996-2003. Surface d'énergie potentielle, Champs de force, énergie cinétique, équation de Newton et dynamique moléculaire.
3-Modélisation moléculaire (16h) .Troisième année élèves ingénieurs INSA Toulouse.1996-1997. Surface d'énergie potentielle, champs de force, dynamique moléculaire, méthodes d'analyse d'une trajectoire de dynamique moléculaire.
4-Modélisation Moléculaire (10h). Maîtrise de Biochimie.1995-1997. Surface d'énergie potentielle, champs de force, dynamique moléculaire, méthodes d'analyse d'une trajectoire de dynamique moléculaire, modes normaux de vibrations, distribution de Boltzmann.

Travaux dirigés

1-Eléments de Thermodynamiques et Cinétiques chimiques (39h) en licence de chimie chimie.(1993-2003).

Potentiel Chimique. Diagramme de phase du corps pur. Energie de Gibbs. Mélange et solutions idéales. Ecart à l'Idéalité. Diagrammes binaires.

Vitesse d'une réaction, réactions parallèles, théorie des collisions, réactions par stade, réactions en chaîne, théorie de l'état stationnaire, cinétique Michaelienne.

2-Chimie physique (36h) en première année de DEUG science de la matière.1996-1999.

Thermodynamique chimique, Chimie des solutions (pH, produit de solubilité, équilibre de complexation), oxydoréduction, cinétique chimique

3-Chimie physique (18h) en première année science de la matière.2000-2003.

Thermodynamique chimique, Chimie des solutions (pH, produit de solubilité, équilibre de complexation)

4-Chimie physique (18h) en première année DEUG science de la vie.2000-2003.

Thermodynamique chimique, Cinétique chimique.

5-Dynamique et Thermodynamique de la réaction chimique (16h) en licence de chimie et licence de chimie physique.1996-1997.

Thermodynamique statistique, fonction de partition, distribution de Boltzman, dynamique réactionnelle et spectroscopies.

6-Structure et réactivité en chimie organique (15h) en maîtrise de chimie et maîtrise de chimie physique.1994-2003

Méthodes des orbitales de fragment, diagramme de corrélation, approximation des orbitales frontières, réactions pericycliques et règles de Woodward et Hoffmann.

7-Encadrement de séminaires d'intérêt général en DEA des biomolécules et applications. Thèmes encadrés : Prion , Sida, GFP(phénomène de luminescence), Chiralité, Puces à ADN, ribonucléases et réductases, apoptose, membrane biologique, complexe Actine-Myosine.

8-Théorie des orbitales moléculaires (6h) en deuxième année DEUG science de la matière.

Théorie de Lewis, VSEPR, diagramme moléculaire de diatomique (O_2, HF, LiF).

Travaux pratiques

1- Mécanique quantique et liaison chimique en licence de chimie physique (30h).1993-1997.

Spectroscopie d'émission (hydrogène et sodium), méthode de Hückel, symétrie moléculaire, magnétisme de complexes organo-métalliques en solution, théorie des champs des ligands et théorie des orbitales moléculaires dans le cas de complexes de métaux de transition de symétrie octaédrique.

2-Atomistique, liaison chimique et spectroscopie (50h) en licence de Chimie. Spectroscopie Infra-Rouge, Ultra-Violette, d'émission (hydrogène), théorie des groupes, méthode de Hückel.

3-Modélisation moléculaire (16h) en maîtrise de biochimie.1995-1997.

Initiation à la programmation fortran et simulation d'une dynamique Monte-Carlo.

●Nouvelle Habilitation

Cours

•*L1-S1*

-Atomistique, liaison chimique et chimie du solide.

atome d'hydrogène, atomes polyélectronique, modèle de Lewis, théorie VSEPR, réseau hexagonal compact, réseau cubique faces centrées, cubique centré, cubique simple, alliage de substitution et d'insertion.

•*L1-S2*

-Liaison chimique.
Fonctions d'onde atomique, approximation LCAO, fonctions d'onde moléculaire, diagramme d'orbitales moléculaire, diatomiques homonucléaires, diatomiques hétéronucléaires, méthodes des orbitales de fragment, théorie du lien de valence.

•*L2*
-Thermodynamique chimique et cinétique chimique.
Premier principe, second principe, potentiel chimique et électrochimique, évolution spontanée d'une réaction.
Cinétique formelle, réaction d'ordre 0,1,2. Loi d'Arrhénius.

•*L3*
-Photochimie théorique et facteurs orbitalaires en réactivité chimique.
Etats électroniques, règles de sélection. Diagrammes de corrélation et théorie des orbitales frontières. Applications et limites de la théorie des orbitales frontières (Réactions péricycliques et règles de Woodward et Hoffmann).

Travaux dirigés
•*L1*
-Atomistique, liaison chimique et chimie du solide.
Atome d'hydrogène, atomes polyélectroniques, modèle de Lewis, théorie VSEPR, réseau hexagonal compact, réseau cubique faces centrées, cubique centré, cubique simple, alliage de substitution et d'insertion
•*L2*
-Thermodynamique chimique, chimie des solutions, oxydoréduction, cinétique chimique en science et vie de la terre.

•*L3*
-Thermodynamique et cinétique en L3 de chimie. Thermodynamique statistique, Potentiel chimique du corps pur, Mélanges et solutions, Transformations physiques des mélanges, affinité chimique et équilibre chimique.
Vitesse de la réaction chimique, AEQS, AER, réactions par stade, réactions en chaîne.
-Atomistique en L3 chimie. Méthode de Hückel, Théorie des orbitales frontières, Méthodes des fragments, fondements de techniques spectroscopiques.
-Atomistiques en L3 Sciences Physiques. L'atome d'hydrogène, la classification périodique, Théorie LCAO,les diatomiques, méthode de Hückel,
Travaux pratiques
•*L3*
Atomistiques en L3 de chimie. Spectre d'émission de l'hydrogène et du sodium, Spectroscopie UV, Spectroscopie IR,Spectroscopie Raman, Propriétés magnétiques, Symétrie moléculaire, densité radiale et diagramme polaire d'OA, Hückel, Hückle étendu, diagramme de corrélation des OM.

Activités Administratives

- Responsable de la spécialité chimie-physique en L3 depuis 2003-Elaboration du nouveau programme de la spécialité chimie-physique en L3 de chimie dans le cadre de la nouvelle Habilitation (LMD)

- Membre du bureau du conseil scientifique de L'UFR PCA (1995-1998)
- Membre élu du conseil du Laboratoire de Physique Quantique (1999-2004)
-Membre représentant du groupe éléments d&f au conseil de Laboratoire de physique Quantique
- Membre nommé du conseil de L'IRSAMC (1999-2002)
- Membre nommé du conseil de L'IRSAMC depuis janvier 2005
- Membre de la commission de Spécialiste en 31 ième section au titre de suppléante (1999-2004)
- Membre de la commission de Spécialiste en 31 ième section au titre de titulaire depuis 2005
-Membre du conseil de formation du DEA Chimie des biomolécules et applications (1998-2003)

Publications dans revue à comité de lecture

1-Molecular study of the hydration structure of an antigen-antibody complex.
F.Alary, J.Durup and Y.H Sanejouand. J.Chem.Phys 1993,97,13864-.

2-Effective Group Potentials.1. Method.
R.Poteau, I.Ortega, F.Alary, A.Ramirez-Solis, J.C.Barthelat and J.P.Daudey. J.Phys.Chem A. 2001,105,198-205.

3-Effective Group Potential.2.Extraction and transferability for chemical groups involved in covalent or donor-acceptor bonds. R.Poteau, F.Alary, H Abou El Makarim, J.L Heully, J.P Daudey. J.Phys.Chem A; 2001,105,206-214.

4-Recent progress in atomic and chemical group effective potentials. L.Maron, C.Teichteil, R.Poteau and F.Alary. J.Chem.Inf and Comp.Sci, 2001,41,206-214.

5-Modelling C_5H_5 with atoms or effective group potential in Lanthanide complexes : Isolobality not the determining Factors. L.Maron, O.Eisenstein, F.Alary and R. Poteau. J.Phys.Chem A, 2002,106,1797-1801.

6- The effective Group Potential, a new method for the study of spectrum in very large molecules : Tests and perspectives. J.L. Heully, R.Poteau, S Berasaluce and F.Alary.J.Chem.Phys.2002, 116, 4829-4836.

7-Effective Group Potentials : a powerful tool for QM/MM methods ? F.Bessac, F.Alary, Y.Carissan, J.L Heully, J.P Daudey and R.Poteau. Theochem.2003,632,43-59.

8-Using effective group potential methodology for the prediction of organometallic complex properties. F.Alary, J.L Heully, R.Poteau, L Maron, G.Trinquier and J.P Daudey. J.Am.Chem.Soc.2003,125,11051-11061.

9-Modeling a carbonyl group taking into account back-donation effects through the effective group potential (EGP) method. F.Bessac, F.Alary, R.Poteau, J.L Heully and J.P Daudey. J.Phys.Chem A. 2003,107,9393-9402.

10-Calculation of the ground and excited states of a mixed valence compound $[Fe_2(OH)_3(NH_3)_6]^{2+}$.Y. Carissan, J.L.Heully, F.Alary, and J.P Daudey. Inorg.Chem.2004, 43, 1411-1420.

11-A study of the correlation effects upon the modelization of the double exchange phenomenon Y. Carissan, J.L.Heully, N. Guihéry and F.Alary J.Chem.Phys..2004,121,9453-9460.

Communications orales ayant données lieu à des actes dans revue à comité de lecture

1-A new methodology for modelling spectator groups in ab-initio calculations : Effective Group Potentials.
F.Alary, R.Poteau, J.L. Heully, J.C. Barthelat and J.P. Daudey. Theo.Chem.Acc. 2000,104,174-178.

2-What can we do with an effective group potential? Y.Carissan, F.Bessac, F.Alary, J.L Heully and R.Poteau acceptée à Int. J.Quant.Chem

Communications orales ayant données lieu à des actes dans des ouvrages collectifs

1-Molecular dynamics simulation of an antigen-antibody complex : Hydration structure and dissociation dynamics. Statistical mechanics, Protein Structure and Protein-Substrate interaction. J.Durup and F.Alary, ed S.Doniach, Plenum Press, New York-1994.

2-Molecular dynamics of the dissociation of an Antigen-Antibody complex in solution. F.Alary and J.Durup ed A.Pullman et al, Kluwer Academics Publishers-1995

3-Model computation of hydration structure and forces between biopolymers in aqueous solution. Hydration processes in Biology. F.Alary and J.Durup, ed M-C Bellissent Funel, NATO Science series, Vol.305-1999.

Communications orales sur invitation

1-« Dynamique moléculaire de l'eau d'hydratation » Colloque GDR « structure et dynamique de l'eau inter faciale ». Saclay-1996-Conférence Invitée
2-« Hydratation et stabilité d'un complexe Antigène-Anticorps » Montpellier-1996-Invitée

Communications orales choisies par un comité de sélection

1-« Etude théorique de l'association antigène-anticorps : Premiers résultats ». Laboratoire de Chimie de coordination, Toulouse-1993.

2-« Dynamique et structure d'hydratation d'un complexe antigène-anticorps » IX ième Journée de chimie biologie, Toulouse-1993.

3-«Substitution de groupement chimique spectateur par un potentiel de groupe». XXV Congrès international des chimistes théoriciens d'expression latine. Naples –1999.

4-«Modélisation théorique de la catalyse homogène : prolégomènes». Laboratoire de Chimie de Coordination.Toulouse-2000.

5-«Potentiels de Groupe et applications». Laboratoire de structures et dynamiques de systèmes moléculaires et solides.Montpellier-2000-Conférence invitée

6-«Substitution of chemical group by an effective group potential». Université de Marburg-2004-Allemagne

7- «Substitution of chemical group by an effective group potential». 5th European Conference on Computational Chemistry. Juin 2004. La Londe les Maures-France.

8-« Photoréactivité de complexes de ruthénium : premiers pas ». Première journée Théorie-Expérience. Juin 2005. Université Paul Sabatier. Toulouse.

Communications par affiche

1-«Molecular dynamics modelling of Lysozyme-FabD1.3 complex in crystal and in solution» F.Alary, J.Durup and Y.H Sanejouand. Peptides models & immunological recognition, concepts & methods. 1st La grande Motte International Meeting-1992.

2-«Etude par les méthodes de dynamique moléculaire d'un complexe antigène-anticorps, en solution, dans le cristal : structure d'hydratation, mutagénèse et dissociation» F.Alary, J.Durup and Y.H Sanejouand. IX ième journées de chimie Biologie, Toulouse-1993.

3-« Dynamique moléculaire d'un complexe antigène-Anticorps» F.Alary, J.Durup and Y.H Sanejouand. Congrès international de la société française de Physique, Toulouse-1993.

4-« Molecular dynamics simulation of the dissociation of a Antibody-Antigen complex in water» F.Alary and J.Durup. Faraday Discussion 103 : Hydration processes in biology Sheffield-1996.

5-«Une nouvelle méthode pour modéliser des groupements chimiques spectateurs : potentiels de groupe effectifs» F.Alary, S. Berasaluce, J.L Heully, R. Poteau, J.C.Barthelat and J.P. Daudey. Congrès international des chimistes théoriciens d'expression latine. Naples-1999.

6-«A new methodology for modelling spectator groups in ab-initio calculations : Effective Group potentials». F.Alary, S.Berasaluce, J.L. Heully, R.Poteau, J.C.Barthelat and J.P. Daudey. X ICQC.Menton.2000.

7-Photoréactivité de complexes de ruthénium : premiers pas ». Première journée Théorie-Expérience. L.Bijeire, P.Vicendo, F. Alary, J-L. Heully. Juin 2005. Université Paul Sabatier. Toulouse.

Encadrement

●Stage de maîtrise, filière chimie

-Jérôme Cuquel, « Pseudopotentiels de groupe », co-encadrement avec R.Poteau-1998.

●Stage de DEA

-Yannick Carissan, « Modélisation de gros ligands grâce aux pseudopotentiels de groupe : Théorie et Application », en collaboration avec J.L.Heully, DEA de Physico-Chimie théorique, 2001.

●Thèse
Fabienne Bessac, «Etude théorique de gros systèmes : analyse de liaison et modélisation ». Thèse en cotutelle entre l'Université Paul Sabatier et L'Université de Marburg (Allemagne). Directeur de thèse allemand : Professeur Gernot Frenking.
Dérogation à l'habilitation à diriger les recherches attribuée par l'école doctorale de chimie en septembre 2001.

Collaborations

-Alain Igau. Complexe $Cp_6Zr_3O_4$. Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse.
-Jorge Hernandez Cobos. Tentative de modélisation de molécule d'eau par la méthode des potentiels de groupe. Centro de Ciencias Fisicas, Cuernavaca, Mexico.
-Odile Eisenstein. Effets de la modélisation du ligand cyclopentadienyl sur l'activation de la liaison H-H par des complexes de Lanthanide (Cp_2LnH). Université Montpellier II.Montpellier.
-Patricia Vicendo. Photoréactivité de complexes de Ruthénium. Laboratoire des IMRCP. Université Paul Sabatier, Toulouse.

Congrès

Membre du comité d'organisation du XXVII ^{ième} CHITEL (congrès des chimistes théoriciens d'expressions latine) .Toulouse- septembre 2001

Stage

Examinatrice du stage de :
Anne-Lise Bottalla, « Purification et analyse d'un nouveau métabolite de la capecitabine » (Groupe RMN Biomédicale, LSPCMIB)

Correspondante de stage de :
-Stephanie Maitia, « Mesure de l'agression solaire du cheveu » (Laboratoire Pierre Fabre Dermo-Cosmétique-Vigoulet -Auzil).

Synthèse de mes travaux de recherche

Prologue et explications de texte

Mes activités de recherche au sein du laboratoire de Physique Quantique se sont articulées autour de deux axes bien distincts.
Au cours de mes études de biochimie mon intérêt s'est très vite dirigé vers l'aspect microscopique des processus régissant les propriétés des biomolécules. Décortiquer les mécanismes réactionnels mis en jeu par la triade catalytique dans les protéases à sérine était pour moi un jeu d'esprit tout a fait passionnant. La proposition d'entamer une thèse sous la direction de Jean Durup sur les mécanismes de reconnaissance moléculaire mis en jeu dans les complexes antigène-anticorps me séduisit donc immédiatement. J'ai ainsi découvert le monde de la modélisation moléculaire de gros systèmes biologiques à l'aide de champs de force empirique. La puissance de ces méthodes théoriques alliée à la dynamique moléculaire n'est plus à prouver lorsqu'il s'agira d'étudier des systèmes biologiques à l'équilibre ou/et est d'une aide précieuse dans la détermination de structure tridimensionelle par rX ou RMN. Mais il faut bien l'avouer, l'impossibilité de décrire la rupture ou la formation d'une liaison, de discuter de transfert d'électron s'apparente quelquefois à une forte frustration, surtout lorsqu'on est entouré par des chimistes quanticiens qui corrèlent. J'ai profité d'un an de délégation au CNRS (1997-1998) pour commencer une reconversion vers le domaine des applications à la chimie Quantique. L'exhumation du projet « Potentiels de Groupe » des tiroirs du Laboratoire de Physique quantique m'a permis d'affronter cette reconversion sereinement. J'ai été aidé en cela par Romuald Poteau et Jean-Louis Heully.
Outre les chercheurs déjà mentionnés Fabienne Bessac et Yannick Carissan, tous deux étudiants en thèse depuis septembre 2001, ont contribué activement aux résultats présentés plus loin. Ces résultats concernent l'application de la méthode des potentiels de groupe effectifs (Effective Group Potential =EGP) à des molécules de la chimie organique et plus fréquemment à des molécules de la chimie inorganique.
L'émergence des méthodes dites mixtes, méthodes couplant mécanique moléculaire et mécanique quantique, nous a très vite laissé entrevoir des potentialités nouvelles de la méthode des EGP. L'étude d'un site actif d'enzyme et de la séquence de mécanismes impliqués dans un acte catalytique avec une méthode *ab-initio* originale est devenu un objectif réaliste.

Chapitre I : Dynamique et Thermodynamique d'un complexe Antigène-Anticorps

L'objectif de ce travail, commencé en Octobre 1990 sous la direction de J.Durup au laboratoire de Physique Quantique, était de tester par le calcul, des modèles dynamiques décrivant l'association d'un complexe Antigène-Anticorps. Nous espérions parvenir ainsi à une meilleure compréhension du processus d'association spécifique qui intervient dans ces phénomènes de reconnaissance entre macromolécules. La complémentarité entre deux partenaires préexiste t-elle lorsque les deux entités sont séparées ou bien se fait t-elle lors de l'association grâce à une grande flexibilité ? La compréhension de ces phénomènes requiert la connaissance du rôle des mouvements atomiques, c'est à dire que l'on doit déterminer la nature, la vitesse et l'amplitude de ces mouvements. C'est exactement ce que se propose de faire les méthodes de dynamique moléculaire. C'est ainsi que la détermination d'un chemin théorique de dissociation du complexe étudié devrait apporter un éclairage fondamental dans ces problématiques de reconnaissance spécifique.
Les outils de base que nous avons utilisés est le code de calcul CHARMM 20. Le complexe que nous avions choisi d'étudier est le complexe FabD1.3-Lysozyme dont les coordonnées cristallographiques nous avaient été fournies par les cristallographes de l'Institut Pasteur. Pour la première fois, des molécules d'eau stabilisées avaient été localisées à proximité ou dans l'interface, ce qui nous donnait l'occasion d'étudier la possibilité d'un lien entre la présence de ces molécules d'eau et l'affinité des deux partenaires du couple antigène-anticorps.

I-Modélisation du complexe protéique solvaté

Nous avons fait le choix de traiter explicitement les molécules du solvant et les contre-ions. Ce choix partait d'un souci de simplicité, compte tenu de ce que, dans les dynamiques des protéines les molécules d'eau jouent des rôles divers allant du microscopique (co-substrat, co-enzyme) au macroscopique (milieu de fortes chaleur spécifique, constante diélectrique, viscosité) en passant par leur fonction de liant direct et /ou indirect, tout cela s'étendant sur des échelles de temps différentes. De plus la tendance dominante chez les chercheurs plus anciens que nous dans ce domaine était alors aussi celle du traitement explicite des molécules de solvant. Les auteurs de modélisation d'acide nucléiques insistaient eux aussi fortement sur la nécessité d'utiliser des modèles d'eau explicites pour éviter l'effondrement de leur simulation.
Rappelons qu'une simulation en solution consiste à décrire une macromolécule entourée de molécules de solvant. La taille finie du système est à l'origine d'effets de bords. C'est pourquoi, en grande majorité, les simulations en solutions sont effectuées en utilisant des conditions périodiques aux frontières destinées à mimer l'environnement infini de la macromolécule à simuler. La périodicité est en général appliquée à une boite cubique rectangulaire ou hexagonale. Dans notre cas, l'emploi de conditions périodiques en plaçant notre complexe protéique dans une boite rectangulaire aurait nécessité l'introduction d'un trop grand nombre de molécules d'eau ; nous aurions alors franchi les limites de taille dictées par les moyens informatiques de l'époque. Pour simuler le complexe Fab D1.3-HEL en solution, nous avons donc choisi de développer un modèle original que nous avons appelé le modèle de « l'œuf ».
Le modèle de l'œuf, figure 1, est en fait un ellipsoïde tronqué divisé en 4 zones distinctes
-Zone 1 : le complexe protéique+eau explicite+contre-ions explicites ;
-Zone 2 : eau+contre-ions explicites

-Zone 3 et Zone 4 : molécule eau et contre-ions virtuels dont les coordonnées sont obtenues par des opérations d'inversion et de symétrie appliquées aux coordonnées des atomes des molécules d'eau et des contre-ions de la zone 2.
Les molécules d'eau qui sont les paramètres du problème sont les molécules d'eau de la zone 1 et 2. Les molécules d'eau de la zone 3 et 4 ne subissent pas de dynamique, leur mouvement sont ceux de leurs images dans la zone 2.

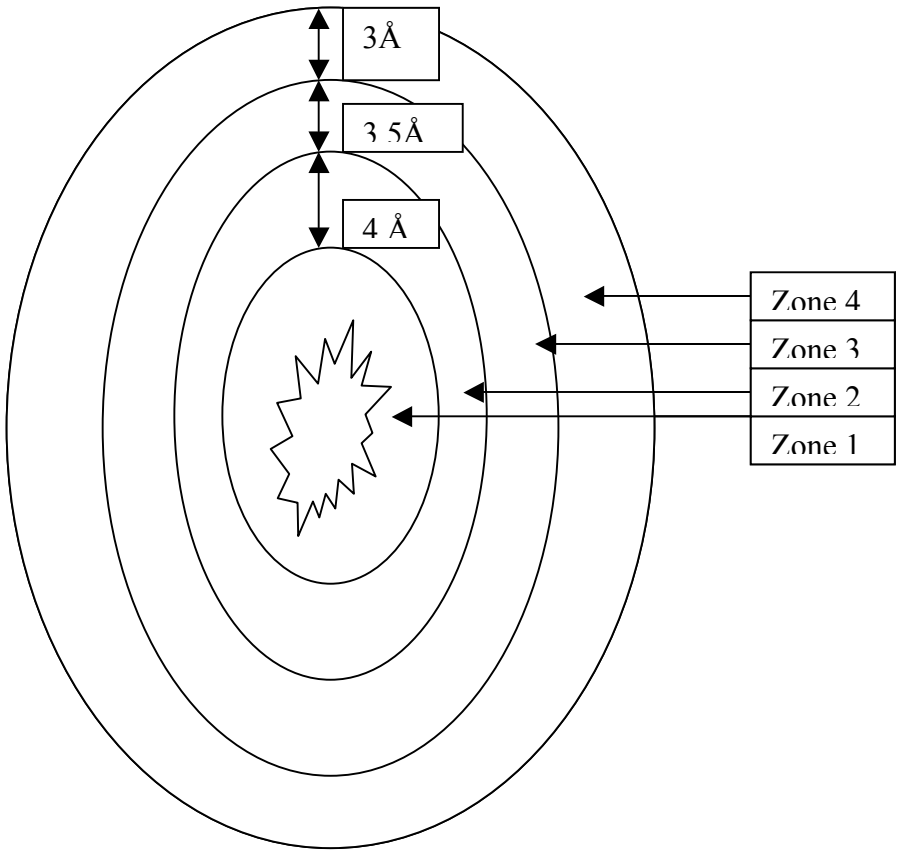


Figure 1 : représentation schématique du modèle de solvatation appelé « modèle de l'œuf ».

Ce modèle avait l'ambition d'équivaloir, dans le cas d'un système isolé au milieu de son environnement, à la stratégie des conditions périodiques aux frontières dans le cas du traitement d'une maille cristalline dans la mesure où les molécules de solvant sont libres de franchir les frontières du modèle, en réapparaissant de l'autre côté. En effet au cours de la trajectoire de dynamique moléculaire des molécules d'eau explicites peuvent changer de zone. Par exemple une molécule d'eau qui diffuse de la zone 2 vers la zone 3 voit son image de la zone 3 la remplacer dans la zone 2.
Le système obtenu était d'une taille tout a fait respectable pour les moyens informatiques de l'époque. Il comptait le complexe protéique (5348 atomes), 9154 molécules d'eau, 56 ions dihydrogénophosphate et 38 ions potassium. Après une période de 0,6 picosecondes de thermalisation, le système atteint son état d'équilibre au bout de 76.4 ps d'équilibration. La dynamique de fluctuation, période sur laquelle les analyses de trajectoires sont favorables, a duré 16 ps.

II-Nos principaux résultats :

La confrontation de notre modèle de « l'œuf » avec des données expérimentales existantes ou avec des traitements antérieurs ne laissait apparaître aucun désaccord majeur.
Les résultats les plus significatifs de notre étude concernaient la relation complexe protéique-solvant :

•augmentation de la densité de l'eau au voisinage de la protéine et apparition concomitante de cavité dans le bulk.

•émergence d'une première couche d'hydratation bien caractérisée, suivie d'une seconde couche s'étendant continûment jusqu'au bulk.

•sensibilité de cette première couche d'hydratation à la nature locale de la protéine qui, se traduit par des orientations différentes des molécules d'eau en fonction de la nature de l'atome.

•variation des coefficients de transport (diffusion, relaxation orientationelle) avec la distance à la protéine.

•présence importante de l'eau dans les réseaux de liaisons hydrogène participant à le rigidité de l'association antigène-anticorps.

Les trois premiers points sont longuement commentés et analysés dans l'article publié en 1993 dans le Journal of Physical Chemistry[1] inclus à la fin de ce mémoire.
Le tableau 1 donne un bref aperçu de la dépendance des coefficients de diffusion, en fonction de la nature locale de la protéine et à la distance à l'enveloppe van der Walls du complexe protéique.

D en $10^{-5}cm^2.s^{-1}$	Atome Apolaire	Atome positivement chargé	Atome négativement chargé
Première couche (0-3Å)	3.04	2.71	2.49
Deuxième couche(3-6Å)	2.95	2.80	2.98
Troisième couche>6Å	3.36	3.27	3.80

Tableau 1 : Coefficient de diffusion des molécules d'eau en fonction de la distance à la protéine et de la nature des atomes à la surface de la protéine.

Le coefficient de diffusion du modèle d'eau pure que nous avons utilisé a comme valeur 4.7 $10^{-5}cm^2.s^{-1.}$
Par référence à cette valeur, on constante que la mobilité des molécules d'eau diminue lorsqu'on s'approche de la protéine. Par contre la nature de l'atome solvaté ne semble n'avoir que peu d'influence sur le coefficient de diffusion. Des résultats aux conclusions tout à fait comparables ont été obtenus avec les taux de relaxation rotationnelle.
Commentaires : Il faut noter que la comparaison de ces résultats avec d'autres valeurs données dans la littérature était assez décourageante, il était impossible de dégager une tendance générale, les résultats obtenus étant très dépendants de la nature du modèle utilisé et du temps de la simulation.
Néanmoins, nos résultats laisse penser qu'il existe bien des molécules d'eau liées à la protéine et que, plus on s'éloigne de celle-ci plus les molécules d'eau se comportent comme des molécules d'eau en phase homogène. Une étude[2] , très récente, similaire à la notre confirme cette tendance. Le tableau 2 rassemble quelques éléments de comparaison avec le même

[1] F.Alary, J.Durup and Y.H Sanejouand. J.Chem.Phys 1993,97,13864-.
[2] Dastidar, S.G and Mukhopadhyay. Phys. Rev. E. 68, 2003, 021921-1-021921-9.

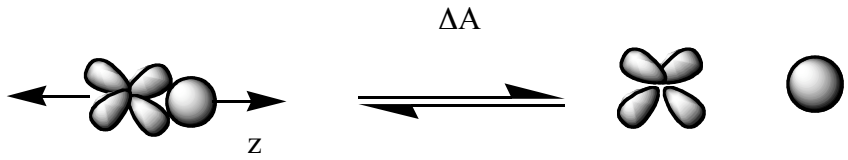
modèle d'eau (TIP3P) autour d'une petite protéine appelée ubiquitine. Les calculs des coefficients de diffusion sont réalisés à partir d'une trajectoire d'une nanoseconde.

	Référence 2	Nos résultats
0-4 Å	49,7%	53%
0-6 Å	65%	58%
0-8 Å	73%	66%

Tableau 2. Effet de la distance à la protéine sur la constante de diffusion exprimée en pourcentage de la constante de diffusion du modèle d'eau pure à 298°K.

Enfin, en ce qui concerne la présence importante de l'eau dans la zone interfaciale, certaines observations obtenues en étudiant notre trajectoire de dynamique moléculaire nous ont laissé penser que, dès lors qu'une certaine complémentarité est réalisée entre zone de reconnaissance du complexe, tout défaut à cette complémentarité sera en grande partie corrigé par des ponts aqueux. Nous avons en effet détecté la présence de molécules d'eau dans des sites bien spécifiques de l'interface. Ces molécules d'eau s'y glissent durant la dynamique. Quelques mois plus tard des données rX du même complexe obtenues avec une meilleure résolution ont confirmé la présence de molécules d'eau dans ces mêmes sites.
Il faut préciser que le premier point mis en évidence lors de notre travail, à savoir la présence d'un gradient de densité d'eau autour de la protéine a été très discuté et a donné lieu à polémique ; beaucoup de nos collègues y ont vu un artefact de notre modèle de l'œuf. Mais depuis de nombreuses expériences et d'autres simulations ont validé nos observations[3].

III-Etude thermodynamique



Représentation très schématique d'un chemin d'équilibre de dissociation Antigène-Anticorps.

Confiants dans notre modèle de l'œuf, nous avons entrepris, à la suite de cette simulation de dynamique moléculaire à l'équilibre, la détermination d'un chemin théorique de dissociation du complexe FabD1.3-Lysozyme et ceci dans l'espoir d'améliorer notre compréhension du processus de reconnaissance moléculaire spécifique entre un messager chimique et sa cible.
Lorsqu'on s'intéresse à ce type de problème on s'aperçoit très vite que les données expérimentales disponibles sont la constante d'équilibre d'association et plus rarement les constantes de vitesse d'association et de dissociation, mais qu'il n'existe que très rarement de données expérimentales sur le chemin suivi dans l'espace de configuration du système, ni sur le profil d'énergie libre correspondant. Dans un premier temps nous avons construit un chemin de séparation en ajoutant au complexe équilibré 93 ps de très petites impulsions dans le sens de la dissociation. Cette stratégie permet ensuite de calculer point par point la dérivée de l'énergie libre par rapport à la coordonnée de dissociation Z (Z est la distance séparant les centres de masse des deux partenaires du complexe, figure 1) en utilisant la méthode de perturbation thermodynamique. Nous avons réalisé ce calcul pour le complexe non dissocié (Z=43,7Å), pour le complexe dissocié (Z=72,5 Å) ainsi que pour trois points intermédiaires

[3] Pal, S.K., Peon, J., Bagchi. B., Zewail, A.H.,*Jour. Phys. Chem.B*, **2002,**12376

du chemin de dissociation. La figure 2 montre les valeurs de dA/dZ obtenues ainsi que la durée de la dynamique de fluctuation effectuée sur chacun des points.

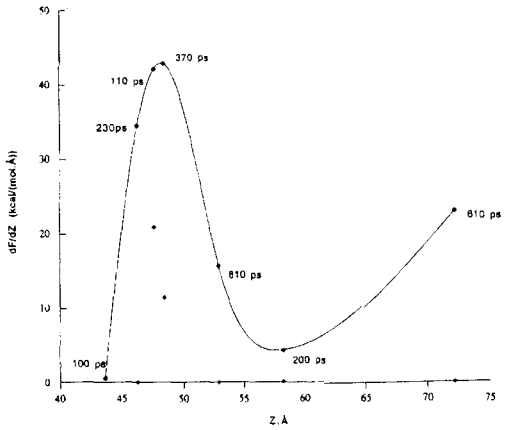


Figure 2 : Evolution de la force moyenne entre le lysozyme et le FabD1.3 en fonction de la distance entre les 2 centres de masse des 2 partenaires. Les temps de simulation sont indiqués à coté de chaque point.

L'aire délimitée par cette courbe nous donne la valeur de l'énergie libre calculée. Cette valeur, de l'ordre de 150 kcal.mol^{-1}, est à comparer avec une valeur expérimentale d'énergie libre de dissociation de 11kcal.mol^{-1}. Il fût pour nous très difficile d'interpréter ce désaccord. A notre connaissance personne n'avait alors jamais tenté ce type de calcul par la méthode de perturbation thermodynamique pour un complexe protéique. Dans quel biais étions nous tombés ? Une réponse possible et la plus simple est que notre chemin théorique de dissociation n'est absolument pas représentatif de la réalité biologique. En effet le chemin de séparation a été construit en séparant le complexe selon un seul axe de coordonnée en l'occurrence l'axe z, il décrit donc uniquement les mouvements s'effectuant vis à vis des deux partenaires et ignore ceux, que l'on peut imaginer plus complexes, qui peuvent se produire latéralement selon les coordonnées x et y.

Chapitre II : Modélisation de groupements chimiques

I-Etat des lieux

Laissons, pour le moment, de coté les macromolécules d'intérêt biologique et leur champ de force empirique. Notons juste à ce propos la convivialité de ces méthodes et la facilité avec laquelle on peut entreprendre des études de dynamique moléculaire, explorer la surface d'énergie potentielle, la surface d'énergie libre et la possibilité de calculer des grandeurs thermodynamiques.
Laissons de côté l'étude de molécules de petite taille (diatomique, triatomique..) où des méthodes multiconfigurationelles utilisées avec grand savoir faire sont nécessaires.
Ce qui va nous occuper ici c'est le traitement de système de taille intermédiaire dont l'étude implique que l'on repousse sans cesse les limites des moyens des calculs ab-initio.
Un seul mot d'ordre : il faut gagner du temps calcul tout en conservant intactes les possibilités d'analyse du problème que l'on s'est posé. Par exemple garder la possibilité d'obtenir des informations qualitatives à partir d'un spectre d'orbitales moléculaires On se souvient du tort porté aux méthodes de fonctionnelle de la densité lorsque le statut des orbitales Kohn-Sham était sujet à forte caution.[4]
Rappelons que le temps calcul sera proportionnel, N^m, à la taille du système et plus précisément à la dimension N de la base de fonctions atomique décrivant l'espace sur lequel se feront les combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Le nombre m dépendra de la qualité du type de calcul envisagé. Pour un calcul Hartree-Fock ou DFT m vaut 3. Dans le cas d'un calcul avec des méthodes incluant la corrélation électronique par perturbation m varie de 5 (MP2) à 7 (CCSD(T)).
Pour gagner du temps calcul, l'évidence consiste à diminuer la taille du système à traiter en toute rigueur après abandon des contributions négligeables. La diversité des méthodes réside dans la manière où sont faites les discriminations.
C'est ainsi que conjugués à la puissance sans cesse croissante des ordinateurs, de nombreux efforts méthodologiques plus ou moins fructueux ont vu le jour ces dernières années.
Discrimination Arithmétique (on diminue m) :
-Les méthodes dites de Linear Scaling[5] qui permettent d'atteindre des temps calculs proportionnel à $N^{1,3}$. Grâce à l'information donnée par un calcul de la matrice densité, de très nombreux termes dont la contribution à l'énergie (et par suite à la fonction d'onde) est faible, sont éliminés au delà d'un seuil de précision préalablement choisi.
-Les méthodes de type « divide and conquer » [6]où un système est divisé en sous systèmes.
-Les méthodes qui reposent sur des calculs préalables d'orbitales localisées[7,8]. Une de ces méthodes est mise au point au Laboratoire de Physique Quantique de Toulouse par Stefano Evangelisti et Daniel Maynau[8] où l'utilisation d'orbitales localisées permet d'inclure la corrélation dynamique à bas prix.
Discrimination géographique (on diminue N) :

---

[4] Stowasser,R., Hoffmann, R.,*J.Am.Chem.Soc,***1999***,* 121,3414.
[5] Scuseria. GE, J.Phys.Chem. A 103, **1999**, 4782-4790.
[6] Lee T-E,Lewis J.P and Yang W. Comput Mat Science, 12, **1998**, 259-277.
[7] Polly R, Werner HJ, Manby FR, Knowles PJ, *Mol. Phys,* **2004 ,**102, 2311.
[8] Maynau, D., Evangelisti, S., Guihéry, N., Calzaldo, C.J., Malrieu J.P., *J. Chem. Phys*, 116, **2002** ,10060.

-Les potentiels moléculaires dignes descendants des potentiels atomiques. En général il s'agira de fragmenter une molécule en partie active et en partie spectatrice. La partie spectatrice va être simplifiée, le nombre d'électrons et de noyaux sera réduit. L'effet de la partie spectatrice sur le reste d'une molécule sera restitué par l'intermédiaire d'un potentiel moléculaire effectif. La famille des potentiels moléculaires est grande, il existe en effet plusieurs variantes.

Il y a les potentiels moléculaires chargés d'intervenir dans des liaisons intermoléculaires de type complexe van der Walls. De nombreuses applications sont présentées dans les travaux d'Ohta[9], de Peyerimhoff[10] ou de Sanz[11]. La plupart de ces potentiels n'ont jamais été très utilisés. Ce n'est pas le cas des EFP [12,13,14,15](effective fragment potentials) développés par l'équipe de Stevens et par l'équipe de Jensen. Ces potentiels, capables de mimer l'effet de molécules de solvant ou de groupements chimiques impliqués dans des liaisons covalentes, font toujours l'objet d'améliorations méthodologiques. Leur spectre d'application est sans cesse élargi surtout dans le champ des problématiques liées aux macromolécules biologiques. La catégorie des potentiels moléculaires capables de mimer l'effet de groupements moléculaires impliqués dans des liaisons covalentes est moins riche, même si très récemment un potentiel moléculaire modélisant la liaison Si-H a été élaboré par Abarenkov[16] pour saturer les liaisons pendantes dans des clusters de silicium.

Les potentiels de groupe effectifs que nous avons développé au laboratoire de Physique Quantique de Toulouse font partie de cette catégorie de potentiel moléculaire intramoléculaire. Ils sont capables de mimer l'effet de groupements chimiques spectateurs mis en jeu dans des liaisons covalentes ou des liaisons de type donneur–accepteur. La suite de ce mémoire leur est consacrée.

-Les méthodes hybrides ou mixtes.

Ces méthodes, à l'origine, reposent sur l'hypothèse que seul un petit nombre d'atomes participe activement à la fonction d'une (bio)molécule, le reste de la molécule pouvant être considéré comme une zone spectatrice. On peut donc diviser le système de départ en deux parties de taille inégale. Une partie de petite taille qui demande une ultime précision et qui sera donc traitée avec un niveau d'approximation le plus bas possible. Le reste du système est modélisé par une méthode de moindre coût. On peut aller jusqu'à la mécanique moléculaire dans les études de macromolécules ou bien pour traiter le solvant. Depuis les années 1970 ces méthodes ont connu un succès grandissant, leur développement et leur application sont à la source de très nombreux travaux même si les questions liées au traitement de l'interaction entre les deux zones, la frontière, restent ouvertes. A ce propos nous pensons que les EGP peuvent aider à régler ces problèmes de frontière. Les premiers résultats obtenus sont encourageants[17].

---

[9] Otha, K.; Yoshioka,Y.; Morokuma, K.; Kitaura, K. *Chem. Phys. Lett.***1983**,*101*,12.
[10] von Arnim M. ; Peyerimhoff S.D.; Theo Chim Acta, **1993**, 87, 41-57.
[11] Mejias,J.A.; Sanz,J.F. *J.Chem.Phys.* **1993**, *99*, 1255.
[12] Wladkowski,B.D.; Krauss,M.; Stevens, W.J. *J.Am.Chem.Soc.***1995**,117,10537.
[13] Gordon, M.S.; Freitag, M.A.; Bandyopadhyay, P.; Jensen J.H.; Visvaldas, K.; Stevens, W.J. *J.Phys.Chem. A* **2001**,*105*,293.
[14] Kairys,V.;Jensen, J.H. *J.Phys.chem. A* **2000**,104,6656.
[15] Nemukhin, A.V ; Grigorenko, B.L. ;Rogov, A.V., Topol, I.A. ; Burt S.K Theor Chem Acc. **2004**, 111, 36-48.
[16] Abarenkov, I.V.; Tupitsyn I.I. *Russ.J.Phys. Chem.* **2001**,*75*,1485.
[17] Bessac, F.; Alary, F.; Carissan, Y.; Heully J-L; Daudey J-P; Poteau, R. Theo Chem, 2003, 632, 43-59.

II-Etat d'esprit

Merci à Messieurs Kleiner et McWeeny[18] -Séparabilité de système à plusieurs électrons

Le lien qui existe entre les potentiels atomiques et les potentiels moléculaires n'est plus à démontrer. Dans une molécule, on peut distinguer une partie active siège de la réactivité chimique et une partie inactive ou spectatrice qui peut conférer à la molécule certaines caractéristiques mais qui n'est pas modifiée directement lors de la réaction chimique. Nous nous proposons de remplacer la partie spectatrice par un système fictif portant électrons et potentiel moléculaire. On va demander au potentiel moléculaire de restituer l'information chimique disparue lors de la réduction du système chimique de départ, exactement comme l'on demande au potentiel atomique de restituer l'effet des électrons de cœur disparus sur les électrons de valence. Il existe néanmoins une différence de taille. Dans un atome la séparabilité spatiale, énergétique, des électrons de cœurs envers les électrons de valence est stricte, dans une molécule une telle séparabilité n'existe plus. La conception d'un potentiel de groupe transférable sera plus complexe. On peut garder en tête que l'élaboration d'un EGP se fait dans un cadre beaucoup moins défini que l'élaboration d'un potentiel atomique. Pourtant ce potentiel moléculaire sera plus exposé car chargé de reproduire par le biais des orbitales moléculaires toutes les caractéristiques du groupement chimique importantes pour la description de la réactivité physico-chimique d'une molécule. Tout manquement sera immédiatement visible.
Le cœur de la méthode que nous utilisons aujourd'hui, même si nous avons fourni quelques efforts méthodologiques, a été mis au point par Jean Claude Barthelat, Jean Pierre Daudey et Ivan Ortega à la suite de propositions faites par Jean Paul Malrieu et Philippe Durand[19].
Les potentiels de groupe effectifs que nous fabriquons sont donc constitués d'un atome fictif auquel est associé le nombre d'électrons adéquat et un potentiel. Par exemple l'EGP pour le groupement ammoniac NH_3 (figure 3) est un atome fictif d'azote N^f portant

- 2 électrons actifs
- un potentiel.

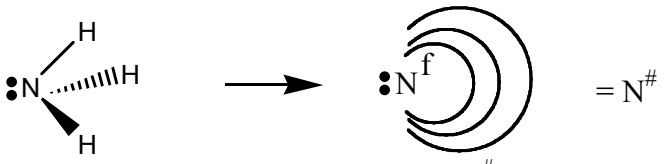


Figure 3 : Schématisation d'un EGP pour l'Ammoniac $N^{\#}$: Atome fictif d'azote portant 2 électrons et un potentiel moléculaire

Pourquoi en est –il ainsi ?

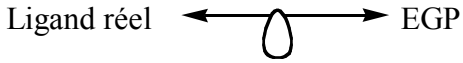
Le ligand NH_3 est un ligand impliqué dans des liaisons de type donneur-accepteur. Une HOMO doublement occupée haute en énergie lui confère son caractère base de Lewis. Les deux électrons qui lui sont associés correspondent au doublet libre de l'azote responsable de la chimie du ligand NH_3. Nous ferons, par contre l'hypothèse que tous les électrons et toutes les orbitales moléculaires impliqués dans la description des trois liaisons N-H ne participent pas directement à la chimie du ligand NH_3 .

[18] Kleiner ,M.; McWeeny, R. *Chem.Phys.Lett*. **1973**, *19*,476.

[19] Durand. P ; Malrieu. J-P Adv in Chem Phys, vol LXVII, part I, 321-412. Wiley, New York, **1987**.

Nous garderons donc deux électrons sur l'azote et nous nous débarrasserons des 6 électrons restant ainsi que des trois atomes d'hydrogène. D'un système à 8 électrons de valence et 4 noyaux, nous passons à un système à 2 électrons et 1 noyau. Nous passons, pour un calcul en base minimale, de 7 orbitales moléculaire à une orbitale hybride sp. Voilà pour le gain en électrons, en noyaux, et en dimension d'espace. Nous déterminerons ensuite un potentiel chargé de recréer l'effet des électrons disparus sur les deux électrons restant, de telle sorte que n'importe quel fragment chimique accroché à ce potentiel les prennent pour deux électrons d'un groupement NH_3.
Notons que l'EGP est un objet chimique avec une existence qui lui est propre. En l'occurrence ici une HOMO qui sera doublement occupée, de la même symétrie, de la même forme et d'énergie identique à celle du ligand NH_3.
Le ligand cyclopentadienyl est un ligand majeur de la chimie organométallique. On ne connaît pas de métaux qui ne forme de complexe avec un ligand Cp. Il se lie au métal, en l'oxydant, par l'intermédiaire de son système π. Trois orbitales de symétrie π sont impliquées dans cette liaison. Un EGP du ligand Cp ($Cp^{\#}$) devra être capable de se comparer au ligand réel, autrement dit, produire trois orbitales moléculaire de symétrie, forme, énergie, occupation correcte. La figure 3 montre que ce cahier des charges est parfaitement rempli.
Les deux premières colonnes représentent les trois orbitales moléculaires impliquées dans la liaison métal-ligand, le système π, ainsi que leurs énergies associées. La troisième et quatrième colonne représentent les orbitales moléculaires ainsi que l'énergie du $Cp^{\#}$. Tous les critères énoncés plus haut sont complètement respectés : symétrie, forme, énergie, occupation.

Nous avons mis quelques temps en fait à nous apercevoir que tous ces critères n'étaient rien d'autres que ceux décrits par Roald Hoffmann par son principe d'Isolobalité[20] : « We will call two fragments isolobal if the number, symmetry properties, approximate energy and shape of the frontier orbitals and the number of electrons in them are similar-not identical, but similar. »
Des EGP pour le ligand CO, les radicaux CH_3, SiH_3 ont été obtenus en respectant ces critères d'isolobalité.



III - Conception d'un EGP : Le $CO^{\#}$

La méthode d'élaboration d'un EGP est détaillée dans l'article paru en 2001 dans le Journal of Physical Chemistry[21] . Les principales étapes sont toutefois rappelées ici. L'élaboration d'un EGP pour le groupement CO va nous servir d'exemple.
Le CO est un petit ligand alors quel intérêt ?
Très souvent les complexes des métaux de transitions en contiennent plusieurs, la réduction du nombre d'électrons est alors appréciable. Dans le cas de $Fe(CO)_5$, le calcul avec ECP est un calcul à 66 électrons. L'utilisation des EGP permet de lancer un calcul à 26 électrons. Cette réduction même modeste peut rendre possible un calcul qui ne l'était pas. Nous en reparlerons plus loin lors de l'étude des propriétés magnétiques d'un complexe à valence mixte du Fer.

[20] Hoffmann, R. *Angew. Chem.***1982**, *21*, 711.

[21] Poteau,R.; Ortega,I.; Alary,F.; Ramirez-Solis; A.; Barthelat; J.C.; Daudey, J.P. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 198.

Le deuxième intérêt est plus fondamental. Comme le montre la figure 5 le CO est un ligand π accepteur. Les orbitales virtuelles seront donc des orbitales à reproduire si l'on veut prétendre mimer correctement un ligand CO

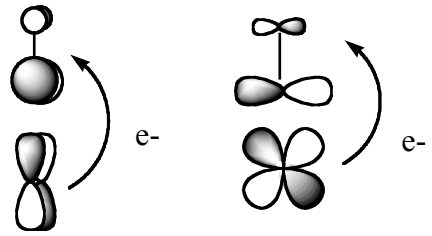


Figure 5: Schématisation du phénomène de retro-donation entre les orbitales d d'un métal et les orbitales π* du ligand CO.

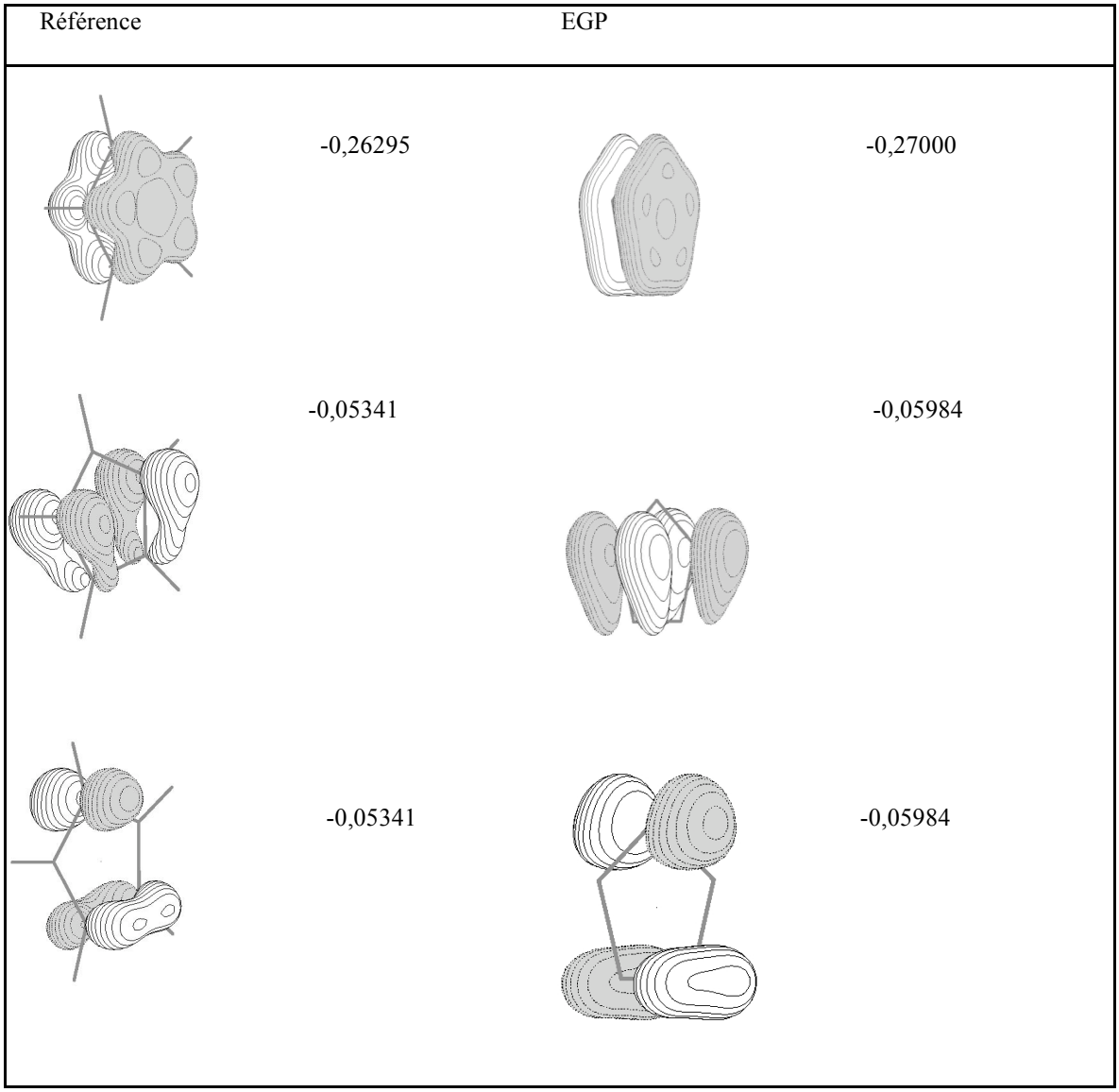


Figure 4. Représentation et valeurs propres (en au) des orbitales π de l'anion cyclopentadienyl et de celles obtenues par l'EGP $Cp^{\#}$.

Les potentiels moléculaires extraits jusqu'à présent n'agissaient que sur un type d'orbitale ; σ pour SiH_3, CH_3 et NH_3, π pour le ligand Cp ou le ligand C_8H_8. Pour le CO il faudra reproduire des orbitales occupées σ et des orbitales virtuelles π.

-Calcul de référence –

La première étape consiste à choisir un système d'extraction.
Cette étape n'est pas aussi anodine que ce que l'on pourrait croire. Le choix du système d'extraction est crucial car tous les paramètres de l'EGP seront déterminés pour reproduire les informations portées par ce système. Des problèmes liés à la transférabilité du potentiel peuvent apparaître par la suite. Au début de nos travaux, les potentiels étaient extraits à partir de systèmes moléculaires renfermant le ligand que nous voulions modéliser. Par exemple le premier EGP extrait pour le $Cp^{\#}$ avait été extrait sur le complexe $CpTaH_4$. Son utilisation dans des systèmes chimiques différents, en particulier avec un degré d'oxydation du métal différent, nous a vite montré ses limites. De la même façon, les résultats obtenus lors de l'étude des états excités du complexe $[Cr(NH_3)_6]^{3+}$ avec un EGP pour NH_3, extrait à partir de BH_3NH_3, étaient très médiocres. Que se passait-il ? Tout simplement un problème de transférabilité. La distance Cr-NH_3 dans le complexe est de 2.09 Å. L'EGP NH_3 avait été extrait à partir de l'adduit BH_3NH_3 avec une distance B-NH3 égale à 1.7 Å. Lorsque nous avons utilisé dans nos calculs un EGP NH_3 extrait à partir de GaH_3NH_3 où la distance Ga-N de 2.195 Å est très proche de celle utilisée dans le complexe, nos résultats sont devenus tout à fait satisfaisants comme je le montre un peu plus loin.
Dorénavant pour nous affranchir des problèmes de transférabilité et dès que nous le pouvons nos potentiels sont extraits sur le système isolé, c'est une extraction principielle. Le $Cp^{\#}$ dont les performances sont présentées plus loin a été extrait sur l'anion cyclopentadienyl, le $CO^{\#}$ présenté dans cette section a été extrait sur le ligand neutre CO. Présenté de la sorte on pourrait croire que l'extraction principielle s'apparente à la solution miracle. Mais tout n'est pas si clair et tout serait plutôt question de compromis. Un EGP CO a été extrait sur BH_3CO et son utilisation s'est révélée très satisfaisante. Dans ce dernier cas le potentiel a été extrait à partir d'une situation riche en information sur le mode de liaison de CO. Plus le lot d'informations à reproduire est important, plus riche sera le potentiel extrait. Par contre, il transporte des informations spécifiques de la molécule d'extraction qui peuvent entraver la transférabilité. Ces problèmes sont illustrés en détail dans la publication présentant nos résultats sur le CO incluse à la fin de ce mémoire[22].

[22] Bessac, F.; Alary, F.; Poteau, R.; Heully J-L.; Daudey, J.P J.Phys.Chem.A 2003, 107,9393-9402.

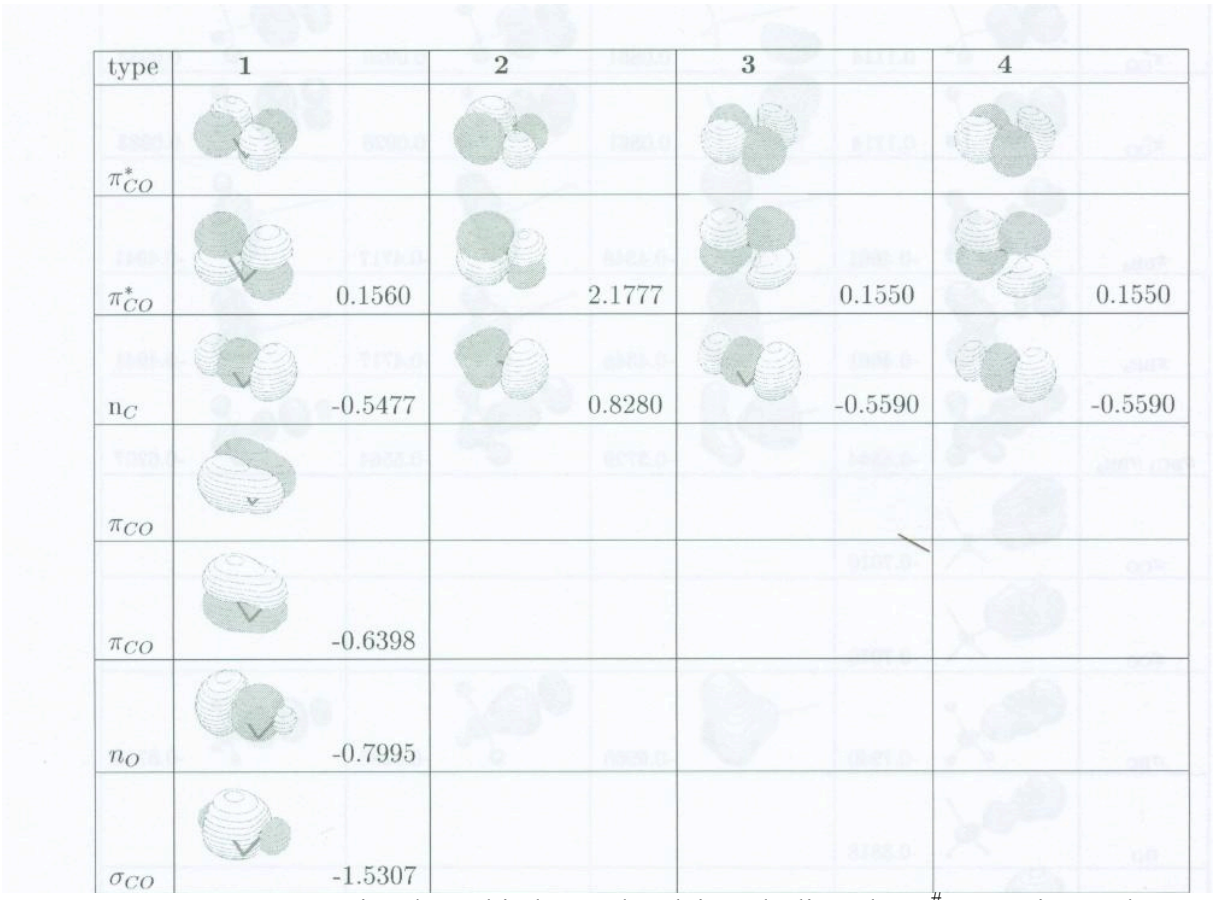


Figure 6 : Formes et énergies des orbitales moléculaires du ligand $CO^{\#}$. Première colonne : OM de référence ; Deuxième colonne : OM obtenues avec le système fictif, 2 électrons dans une hybride sp ; Troisième colonne : MVPO obtenues dans la base optimisée ; Quatrième colonne : OM obtenues avec l'EGP.

Une fois le système d'extraction choisi, nous réalisons un calcul Hartree-Fock. Ce calcul nous permet de définir un opérateur de Fock de référence, noté $\hat{F}_{ref}$, d'identifier les orbitales moléculaires $\{\phi_{ref}\}$ ainsi que leurs énergies, $\{\varepsilon_{ref}\}$, qui seront à reproduire par l'EGP. L'opérateur de Fock travaille dans une base de dimension n_{ref}. Cette étape est aussi celle qui permet de nous familiariser avec le groupement chimique que nous cherchons à modéliser.
L'absence de séparabilité énergétique rend quelquefois nécessaire une étape de localisation pour isoler et identifier les OM à reproduire. Cette étape est inutile dans le cas du Cp où il existe une séparabilité due à la symétrie du système σ exclu et du système π conservé.
Par contre cette étape est indispensable dans le cas de SiH_3, pour séparer les orbitales moléculaires du fragment SiH_3 de la partie active de celles de la partie inactive.
La forme et l'énergie d'une partie des OM issues du calcul de référence sur le groupement CO sont indiquées dans la première colonne de la figure 5. La HOMO, très reconnaissable car très marquée par son caractère paire libre portée par l'atome de carbone, est l'OM responsable de la liaison du ligand CO dans les complexes organométalliques. Elle est de symétrie σ, elle confère au CO son qualificatif de donneur σ. Les deux orbitales $\pi*$ sont quand à elles responsables du caractères π accepteur du ligand CO. Ces orbitales sont le siège de phénomènes de retrodonation (figure 5) très importants lorsqu'on veut expliquer certaines singularités structurales (liaisons métal-carbone courte) ou spectroscopiques (écart e_g-t_{2g} augmenté dans les complexes octaédriques) de complexe de métaux de transitions.
Le $CO^{\#}$ devra être capable de reproduire ces trois OM.

-Base tronquée-

En présentant très rapidement les EGP, j'ai fait mention d'un système fictif portant des électrons. Qui dit électron dit base. Cette deuxième étape sera celle de la détermination de la base tronquée. La base tronquée aura pour dimension n_{tr}, avec n_{tr} inférieur à n_{ref} . Cette base est celle qui doit permettre de reproduire au mieux les orbitales moléculaires de valence.
Ici, le système fictif est constitué de 2 pseudos atomes, un pseudo atome de carbone et un pseudo atome d'oxygène. Le pseudo atome de carbone portera un ECP de carbone, une base et 2 électrons. Pour assurer la rétrodonation dans les virtuelles, une base est associée au pseudo atome d'oxygène. Les exposants de la base seront optimisés pour obtenir les meilleures pseudos orbitales moléculaires de valence ou Molecular Valence Pseudo Orbital (MVPO). Ces MVPO sont les OM obtenues par projection des OM de référence dans la base tronquée. Un processus itératif permet de déterminer les exposants de la base et les MVPO. Le recouvrement entre les OM de valence obtenues lors du calcul de référence et les MVPO doit être maximal. Une reproduction correcte des charges de Mulliken sur les éléments constituant le système fictif peut aussi être impliquée dans la recherche des exposants. L'importance de ce critère dans la recherche des exposants les plus performants est plus faible que le critère de recouvrement, car l'influence de la base sur le calcul des charges de Mulliken n'est plus à démontrer. Lorsque nous avons déterminé la base tronquée et les MVPO, nous pouvons construire par projection de $\hat{F}_{ref}$ dans la base des MVPO un opérateur de Fock tronqué noté $\hat{F}_{tr}$. Ici la base tronquée génératrice des MVPO présentées dans la quatrième colonne de la figure 6 est construite à partir d'une fonction s (exposant 0,17), de deux fonctions p (exposants 0,8 ; 0,51) sur le carbone et une fonction p (exposant 0 ,8993) sur l'oxygène. Ces trois MVPO ont des formes et des énergies tout à fait comparables aux trois OM de référence que nous voulions reproduire.
La deuxième colonne représente les OM obtenues par un calcul dans la base atomique tronquée sur le système fictif. Evidemment formes et énergies sont très éloignées des trois OM que nous voulons reproduire. Ce système fictif n'est rien d'autre à ce stade là qu'un atome d'hélium associé à un ECP de carbone.

-Fock effectif et Extraction du potentiel –

Dans cette troisième étape il s'agira de déterminer un opérateur de Fock effectif , noté $\hat{F}_{eff}$ qui devra reproduire les solutions du $\hat{F}_{tr}$ et qui travaillera avec les électrons du système fictif n_{act}.
On ne sait pas déterminer directement cet opérateur. On va procéder en deux temps.
Dans un premier temps, on va déterminer la matrice représentative de l'opérateur dans la bases des MVPO grâce à l'équation 1.

$$F_{eff} = F_{ref} - F_{tr} \qquad (1)$$

Cette différence représente la différence entre le système de référence et le système fictif . C'est la part qui devra être restaurée par l'opérateur. On peut l'appréhender en comparant les deuxième et troisième colonnes de la figure 6.
Cette différence nous fournit l'opérateur sous sa forme matricielle. On ne transfère pas une matrice représentative d'un opérateur. Pour pouvoir transférer l'information contenue on va donner à cette matrice une forme analytique grâce à un opérateur non local, noté $\hat{W}_{EGP}$
Dans un deuxième temps, cet opérateur, sous forme de projecteur, est développé comme une combinaison linéaire de projecteurs gausiennes g_n .

$$\hat{W}_{EGP} = \sum_n \sum_m \alpha_{nm} |g_n\rangle\langle g_m| \qquad (2)$$

Comme le montre la relation 2, pour mener à bien l'extraction du potentiel W_{EGP} nous avons besoin d'un jeu de gausiennes, $\{g_n\}$ et d'une méthode qui permette de déterminer les coefficients α_{nm}.

Le choix des gausiennes est arbitraire, leurs exposants sont pré-définis. Même si rien ne nous y oblige, nous avons toujours placé ces gausiennes sur le(s) centre(s) du système fictif. Nous avons remarqué, au cours de nos différentes tentatives que l'opérateur W_{EGP} devait être un opérateur à courte portée pour agir directement et uniquement sur les électrons du système fictif et non pas directement sur le système électronique de la partie active lors de l'utilisation de l'EGP.

Le point délicat est la détermination des coefficients α_{nm} de l'opérateur. Ce sont eux qui permettent de minimiser la différence entre l'opérateur de Fock effectif et l'opérateur EGP. C'est une méthode mise au point par Ginette Nicolas et Philippe Durand [23]qui nous permet de déterminer ces coefficients. Cette méthode peut être identifiée à une méthode de fit par moindre carré.

$$\left\| Feff - W_{EGP} \right\|^2 \to 0 \qquad (3)$$

Cette dernière étape, loin d'être routinière, est difficile à rationaliser. De nombreuses tentatives sont souvent nécessaires afin de trouver le bon compromis entre gausiennes de la base tronquée et gausiennes de l'opérateur. Il faut éviter les recouvrements trop importants. Néanmoins la phase la plus problématique reste l'obtention des coefficients, processus de fit qui nécessite la diagonalisation d'une matrice à grande dépendance linéaire. C'est une phase à forte instabilité numérique, instabilité d'autant plus importante que la quantité et la qualité d'information à reproduire est en pratique assez faible. On peut donc se retrouver très facilement avec des solutions sans aucune pertinence chimique. La dernière colonne de la figure 6 montre que l'action de $\hat{W}_{EGP}$ sur le système fictif est bien celle que nous attendions. Le potentiel corrige le mauvais comportement du système fictif tout seul. La forme et l'énergie des OM obtenues avec le $CO^{\#}$ sont tout à fait comparables à la forme et à l'énergie des OM que nous voulions reproduire.

IV-EGPThèque

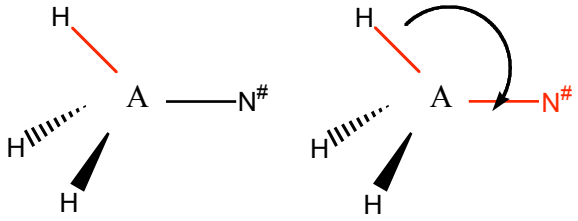
Les trois étapes présentées dans le paragraphe précédent sont suivies d'une phase intensive de test. Les EGP ainsi obtenus sont mis en situation. Nous analysons alors la forme, l'énergie des orbitales moléculaires issues d'un calcul avec EGP et nous les comparons avec celles issues d'un calcul tous électrons de valence (calcul de référence). Nous vérifions aussi la pertinence des populations de Mulliken sur la partie active, même si les limites bien connues de cette analyse n'en fait pas un critère de fiabilité primordial. Pour les EGP extraits à partir d'une molécule nous vérifions la transférabilité de l'EGP en lui proposant un large éventail de situations chimiques. Le tableau 3 rassemble la famille de tests que nous mettons en œuvre pour vérifier la robustesse et la transférabilité d'un EGP, ici le groupement NH_3.

[23]Nicolas, G.; Durand, Ph. *J.Chem.Phys*. **1980**,*72*,453.

Cet EGP a été extrait sur BH_3NH_3. Des tests de transférabilité sont effectués avec des congénères A, ici le Bore et le Tellure. Des paramètres géométriques (longueurs de liaison ou angles de valence) sont calculés avec le pseudo de groupe et comparés avec les valeurs issues du calcul de référence. Nous procédons de même avec la détermination de constantes de force associées à 2 degrés de liberté de la partie active (constante de force de liaison et constante de force d'angle de valence). Les résultats des calculs MP2 et B3LYP présentés tableau 3 montrent, que bien qu'extrait à un niveau Hartree-Fock, le potentiel supporte parfaitement les méthodes corrélées.

		A-H (Å)		H-A-N (degré)		k_{AH} (mdyn.Å^{-1})		$k_{H\text{-}A\text{-}N}$ (mdyn.Å^{-1}.rd^{-2})	
		AH_3-NH_3	AH_3-$N^{\#}$	AH_3-NH_3	AH_3-$N^{\#}$	AH_3-NH_3	AH_3-$N^{\#}$	AH_3-NH_3	AH_3-$N^{\#}$
HF	A=B	1.219	1.231	104.0	103.2	3.63	3.44	0.92	0.66
	A=Tl	1.735	1.739	95.0	95.6	1.87	1.84	0.46	0.44
MP2	A=B	1.225	1.235	104.3	103.2	3.55	3.42	0.85	0.59
	A=Tl	1.756	1.758	95.2	95.9	1.71	1.70	0.43	0.41
B3LYP	A=B	1.227	1.230	104.1	103.4	3.38	3.32	0.81	0.77
	A=Tl	1.750	1.748	95.0	93.9	1.70	1.73	0.41	0.38

Tableau 3 : Paramètres géometriques et constantes de force d'adduits AH_3NH_3 avec A=B,Tl et à des niveaux HF, MP2, B3LYP.



Pour les EGP principiels, C_5H_5= $Cp^{\#}$ à partir $C_5H_5^-$ ou C_8H_8=$COT^{\#}$ à partir de $C_8H_8^{2-}$, les problèmes de transférabilité ne sont plus à craindre. Ils sont mis en situation directement.
7 groupements modélisés par des EGP sont actuellement disponibles : SiH_3, CH_3, NH_3, PH_3, C_5H_5, C_8H_8, CO.
Le tableau 4 donne les principales caractéristiques de certains d'entre eux impliqués dans des liaisons de différentes natures. SiH_3 est destiné à intervenir dans des liaisons covalentes, NH_3 est impliqué dans des liaisons de type donneur-accepteur, C_5H_5 et CO sont impliqués dans des liaisons métal-ligand.

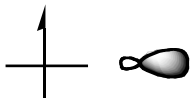
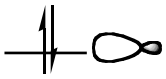
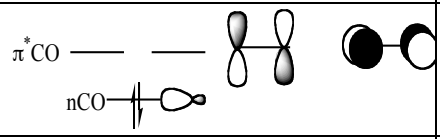
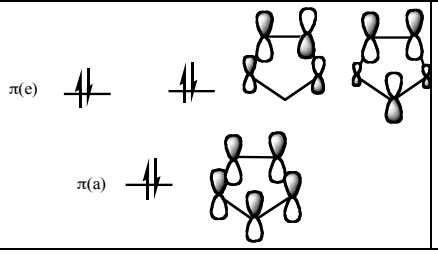
	n_{act}	base tronquée	MVPO	Remarques
SiH_3 ⟷ $Si^{\#}$	1	s : 0.170 p : 0.160	 σSiH_3	extrait sur Si_2H_6
NH_3 ⟷ $N^{\#}$	2	s:1.760 p:1.376 p:0.1346	 nNH_3	extrait sur GaH_3NH_3
CO ⟷ $CO^{\#}$	2	s_c:0.17 p_c:0.8 p_c:0.5101 p_O:0.8993	 π^*CO nCO	Principiel présence d'OM virtuelle parmi MVPO opérateur W_{EGP} bicentrique
C_5H_5 ⟷ $Cp^{\#}$	5	p: 0.3124	 $\pi(e)$ $\pi(a)$	Principiel $C_5H_5^-$, Pentagonal parfait opérateur W_{EGP} multicentrique

Tableau 4 : Caractéristiques principales de certains pseudopotentiels de groupe. n_{act} est le nombre d'électron actif porté par le système fictifs.

V- Quelques résultats

Notre objectif est de faire des EGP un outil prédictif capable d'aider à la compréhension de la structure ou de la réactivité d'une molécule

Toute extraction d'EGP est suivie d'une période de tests intensifs pour vérifier la validité et la robustesse du potentiel obtenu et ceci en balayant des situations les plus différentes possibles.

Nous demandons tout d'abord à un EGP de reproduire correctement la surface de potentiel (PES) de l'état fondamental de la partie active de la molécule et ceci quelque soit le niveau de calcul. Rappelons ici que nous extrayons au niveau Hartree-Fock et que nous demanderons à notre potentiel d'être opérationnel à des niveaux de calcul plus évolués (MP2,DFT,CASSCF). De plus lorsque l'EGP donne satisfaction (géométries, énergies) sur des problèmes relevant de l'état fondamental, il est testé sur des problèmes impliquant des états excités. L'étude des états excités demande des niveaux de calcul toujours très coûteux en temps cpu et en mémoire. Les performances des EGP sont alors très appréciables. Le tableau 5 laisse présager des gains en temps calcul et en mémoire qu'apporte l'utilisation des EGP lors de l'étude des états excités d'un complexe métallique comme le complexe $Cu(NH_3)_4^{2+}$ avec deux méthodes corrélées.

Modèle	Cu	N	H	fonctions de base	primitives	nombre d'électrons actifs	N_{conf} CIS	N_{conf} CISD
$Cu(NH_3)_4^{2+}$	6s5p3d	2s2p	1s	80	207	50	803	1134083
$Cu(N^{\#})_4^{2+}$	6s5p3d	1s2p		67	84	26	576	239262
facteur de Gain (CPU)							1.5	11

Tableau 5 : Paramètres de calcul du complexe $Cu(NH_3)_4^{2+}$

La suite de ce mémoire est consacrée à la présentation des principaux résultats obtenus en utilisant les EGP. Il sera question de l'utilisation des EGP dans l'exploration des surfaces de potentiel de l'état fondamental et des capacités de ceux-ci à estimer les barrières d'énergie potentielle rencontrées le long d'un chemin réactionnel. Le calcul d'énergies de transition pour divers complexes contenant des ligands NH_3 montrera que les EGP sont tout à fait adaptés à l'étude de molécule dans leurs états excités. Ces études rentrent dans le cadre de l'approximation séparation partie active-partie spectatrice. Le métal baigne dans un champ de ligands NH_3 que l'on pourrait considérer comme des charges ponctuelles.

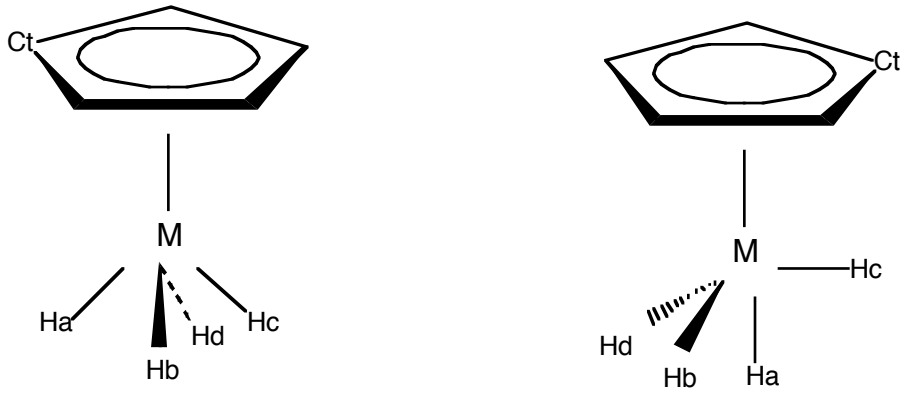
V-1- Où il est question de l'état fondamental

Le premier EGP du groupement cyclopentadienyl avait été extrait sur une molécule « Tabouret de piano » : $CpTaH_4$. A cette époque c'était une molécule qui nous avait parue suffisamment « neutre » pour extraire un $Cp^{\#}$, un métal d^0 et des ligands hydrure petits, et qui comme un groupement Cp sont assignés d'une charge –1 dans les décomptes formels d'électrons des complexes organométalliques. Les résultats obtenus avec cet EGP ont été présentés dans un article paru dans le Journal of Physical Chemistry[24]. Les géométries étaient correctement reproduites et un test de transférabilité à un complexe où le tantale était remplacé par un atome de niobium s'était révélé satisfaisant. Cela s'est dégradé lorsque nous avons voulu appliquer notre EGP à l'étude d'un phénomène d'échange quantique entre 2 hydrogènes dans des complexes de la forme Cp_2NbH_3. Les calculs réalisés avec le $Cp^{\#}$ donnaient des résultats complètement erronés. Nous avons mis ce mauvais comportement sur le compte d'une incapacité de notre EGP à supporter un changement de degré d'oxydation du métal durant le processus d'échange quantique. Il fallait se débarrasser de l'imprégnation de l'EGP par la molécule d'extraction. Nous nous sommes alors engagé dans la voie de l'extraction principielle. Nous avons extrait un nouvel EGP pour le groupement cyclopentadienyl sur l'anion cyclopentadienyl. Les principaux résultats obtenus avec le $Cp^{\#}$ sont exposés en détail dans l'article publié dans The Journal of the American Chemical Society joint à ce mémoire. Le prochain paragraphe met en relief les points forts qui montrent à quel point notre méthode est prometteuse.

V-1-1-EGP et Géométries

Les complexes $CpMH_4$, M un métal du groupe V, nous intéressent car leur surface d'énergie potentielle est plate. On parle aussi de molécule fluxionnelle. C'est donc un test sévère pour nos EGP. Il faudra qu'ils soient capables de reproduire la surface d'énergie potentielle de la partie active de ces complexes, ici MH_4.
Ces complexes existent sous deux conformations : Pyramide à base carrée et bipyramide trigonale (figure 7). Une Pseudorotation de Berry[25] permet d'envisager la conversion d'un isomère (PC) en un autre (BPT). L'énergie impliquée dans cette isomérisation peut être très faible. Un diagramme de Walsh décrivant l'interconversion illustre parfaitement l'importance de la configuration électronique formelle du métal sur la stabilité relative des deux isomères. De plus la valeur de l'énergie dépend de la taille des ligands. De gros ligands rendent difficiles l'interconversion. Nos complexes sont des complexes d^0 possédant un ligand peu encombrant, de tels éléments devraient légèrement favoriser l'isomère BPT.

[24] Poteau, R.; Alary, F.;H Abou El Makarim; Heully, J.L; Daudey, J.P. *J.Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 206
[25] Kubacek, P.; Hoffmann,R.; Havlas,Z. *Organometallics.* **1982**,*1*,180.



PC BPT

Figure 7 : Les deux conformations possibles pour les complexes tabouret de pianos. Pyramide à base carrée : PC, bipyramide trigonale : BPT. Ct est un carbone du Cp nécesaire à la définition des angles dièdres.

Les calculs ont été faits sur les métaux du groupe V : Vanadium, Niobium, Tantale et à divers niveaux de calculs : HF, MP2, B3LYP. Des calculs de référence sont systématiquement réalisés pour vérifier les calculs effectués avec EGP. Dans tous nos calculs nous avons trouvé que la géométrie BPT était la structure la plus basse en énergie. De plus un calcul de fréquences de vibration a permis de vérifier que les deux isomères (PC et BTP) étaient des minima. Nous avons montré que les paramètres géométriques sont biens reproduits par notre EGP (erreur maximale de 0.04 Å sur les longueurs de liaison, de 4° degré pour les angles de valence et 8° sur les angles dièdres). L'utilisation du $Cp^{\#}$, extrait à un niveau HF, dans des calculs incluant la corrélation électronique tels que MP2 et B3LYP et les très bon résultats obtenus permettent de faire deux commentaires :

● L'utilisation des EGP ne perturbe pas de façon significative le spectre des orbitales moléculaires virtuelles

● L'utilisation des EGP n'altère pas la densité électronique de la partie active de la molécule.

● Pour finir le calcul des fréquences de vibration a montré que l'utilisation du potentiel n'empêchait pas l'identification de points singuliers identiques à ceux obtenus avec le calcul de référence même sur une surface de potentiel particulièrement plate.

Quelques frayeurs :

Lorsque nous avons commencé notre étude sur les molécules « Tabouret de piano », la seule structure dont nous étudiions les paramètres structuraux pour nos tests était l'isomère PC.

A notre grande surprise les premières optimisations de géométrie réalisées avec le $Cp^{\#}$ principiel nous conduisaient non pas vers une structure PC comme précédemment mais dans tous les cas vers une structure BPT, cette structure se révélant être de plus basse énergie. Un calcul de fréquences réalisé sur cet isomère a identifié ces géométries comme étant des minima absolus. Nous avons donc effectué à fortiori des calculs tous électrons de valence pour voir ce qu'il en retournait. Partant de la géométrie EGP, tous les calculs tous électrons de valence ont confirmé les résultats obtenus avec les EGP : la géométrie BPT est l'isomère le plus stable dans tous les cas, exception faite du complexe $CpVH_4$.

En effet l'optimisation de géométrie à un niveau HF avec le Vanadium nous a mené à une structure particulière très différente de ce que l'on peut attendre pour un complexe pentacoordonné, $CpML_4$. La structure obtenue est schématisée figure 8. C'est la seule structure obtenue pour $Cp^{\#}VH_4$ au niveau HF. Ce complexe non classique disparaît au niveau

MP2 et DFT et n'est pas observé pour les complexes avec le Niobium et le Tantale. La stabilisation de ce complexe qui montre clairement l'existence d'un complexe η_2-H_2 est certainement due au petit rayon métallique du Vanadium en comparaison de celui du Niobium et du Tantale et à la faible rétro-donation des électrons métalliques du Vanadium vers une orbitale H_2 antiliante. Ici encore nous avons effectué le calcul tous électrons de valence pour éliminer tout biais dû aux EGP.

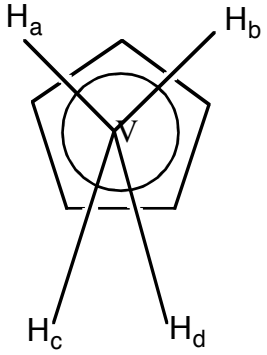


Figure 8 : Structure de l'isomère η_2-H2 obtenue avec le Vanadium

Dans ce cas extrême ce sont les calculs avec les EGP qui nous ont permis d'explorer des parties de la SEP qu'aucun calcul de référence n'avait exploré.

V-1-2- Exemple d'utilisation d'un EGP

Un de nos objectifs est de produire un outil prédictif, facilement utilisable et qui permette d'obtenir des résultats fiables rapidement. Une discussion avec Laurent Maron, maître de conférence au Laboratoire de Physique Quantique, nous a fourni un problème idéal pour justement savoir si ce premier objectif était atteint. Il s'agissait ici de tirer au clair des données expérimentales contradictoires concernant des complexes de lutétium, $Cp_6Lu_3H_3$ et $Cp_6Lu_3H_4^-$, et d'analyser des liaisons Lu-H de longueurs tout à fait inhabituelles. Comme le montre la figure 9, les 6 groupements cyclopentadienyl leur confèrent une taille importante ce qui en fait pour nous des sujets d'études idéaux. Un calcul tous électrons de valence avec un code de calcul parallèle sur des machines performantes est tout en fait envisageable, même si il est alors conseillé de travailler en tenant compte de la symétrie du problème. Le calcul des fréquences de vibration reste néanmoins encore très coûteux. Ici des calculs tous électron de valence ont été effectués en parallèle jusqu'à un niveau LDA pour vérifier nos résultats avec EGP. Des calculs avec une fonctionnelle hybride telle que B3PW91 en tous électrons de valence reste encore trop coûteux pour d'aussi gros systèmes. Avec notre modèle de Cp un calcul B3PW91 suivi d'un calcul de fréquence à ce même niveau de calcul est réalisé très facilement.

Avant de rentrer dans le vif du sujet, le tableau 6 nous rappelle le gain sur la dimension des paramètres de calcul suite à l'introduction des EGP pour le complexe $Cp_6Lu_3H_3$.
Le complexe décrit figure 10-a a été cristallisé en 1991 par Knjazhanskij et al[26]. De symétrie C_{2v}, il présente 2 liaisons Lu-H d'une longueur égale à 1.56 Å au lieu d'une valeur, plus classique, attendue autour de 1.95 Å et un atome d'hydrogène central tricoordonné.

[26] Knjazhanskij, S.Y.; Bulychev, B.M.; Kireeva, O.K.; Belsky, V.K.; Soloveichik G.L. *J.Organomet.Chem*. **1991**,*414*,11.

D'autres questions intéressantes concernent l'anion $Cp_6Lu_3H_4^-$. D'un coté des coordonnées cristallographiques[27] (10-c) dévoilant un complexe de symétrie Cs, de l'autre coté une étude

Model	ECP on Lutetium	ECP+EGP
Atoms	66	36
Electrons	246	66
Basis set functions	563	201

Tableau 6: Diminution de la taille des paramètres de calcul lors de l'utilisation des EGP pour le complexe $Cp_6Lu_3H_3$.

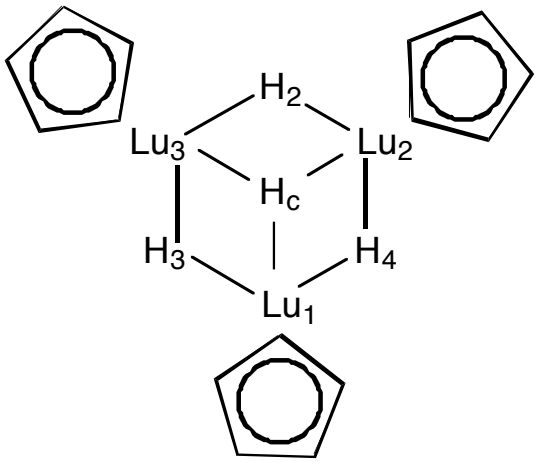


Figure 9 : Représentation schématique du complexe $Cp_6Lu_3H_4$

par RMN du carbone et RMN du proton [28] conduisent à structure de symétrie D_{3h} (10-d) . Notons de plus dans la structure Cs la présence d'une liaison Lu-H de longueur inhabituelle puisque égale à 2.75 Å. L'optimisation de géométrie du complexe H_3 à partir des coordonnées cristallographiques a convergé vers la structure D_{3h} schématisée sur la figure 10-b. Nous n'avons pu confirmer la présence de liaisons Lu-H de valeur 1.56 Å.

Pour l'anion H_4 l'optimisation de géométrie a convergé vers la structure 10-d qui est la structure de symétrie D_{3h} proposée par Evans lors de l'étude de ce complexe par RMN. Ici non plus il nous a été impossible de confirmer la présence de longueur de liaisons à 2.75Å.

Dans les deux cas les structures 10-b et 10-d sont des minima absolus sur la SEP. Comment expliquer ce désaccord systématique entre les données issues des rX et nos calculs ? Le désaccord aurait t-il une origine commune ? C'est ce que nous pensons. Les structures cristallographiques seraient issues de la contribution de deux fragments stabilisés par liaisons hydrogènes ; contribution des fragments $[(Cp_2Lu)_2H]^+$ et $[Cp_2LuH_2]^-$ pour le complexe H_3 et

[27] Protchenko,A.V.; Fedorova, E.A.; Bochkarev, M.N.; Schumann,H.; Loebel,J.; Kociok-Köhn,G.; *Izvestia. Akademii. Nauk.Rossijskaa. Akademia. Nauk. Seria. Himiceskaa.* **1994**,*11*,2027

[28] Evans, W;J.; Meadows, J.H ; Wayda, A.L; Hunter, W.E ; Atwood,J.L. *J.Am.Chem.Soc.* **1982**,*104*,2015.

contribution des fragments $(Cp_2LuH)_2$ et $[Cp_2LuH_2]^-$ pour l'anion H_4. Cette hypothèse, illustrée par la figure 11, a été étayée par des données expérimentales concernant le dimère de Cp2LuH. En effet si l'on examine la structure cristallographique proposée en 10-c, deux éléments sont frappants. Le premier concerne la dissymétrie de la partie supérieure de l'anion qui rappelle exactement la structure dissymétrique du dimère publiée en 1986 par Schumann et al. Le deuxième point concerne la présence de liaison Lu-H de dimension inhabituelle.

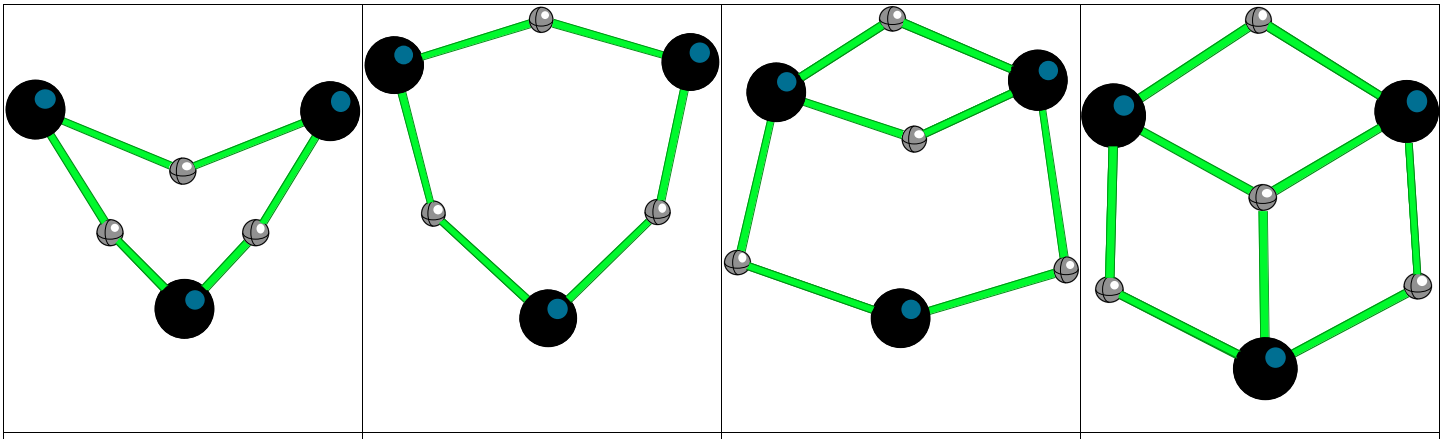


Figure 10: Représentation schématique des complexes de Lutetium. Les ligands Cp ne sont pas représentés pour souci de clarté. Les quatres structures sont planes.

Dans notre hypothèse, cette liaison s'apparenterait plutôt à une liaison hydrogène qui relierait dans ce cas un fragment neutre et fragment chargé. Des liaisons hydrogènes plus courtes (2 .13Å), car reliant deux fragments de charges opposées, seraient alors à l'origine de la structure expérimentale déterminée pour le complexe H_3.
Il serait intéressant de poursuivre cette étude en faisant des calculs à partir des fragments, mais se posera certainement alors le problème du traitement des liaisons hydrogènes par la méthode de la fonctionnelle de la densité. L'application de la méthode des EGP à ce problème structural montre que nos modèles permettent d'interpréter des résultats issus d'un calcul de chimie quantique comme en veut l'usage. Un calcul tous électrons de valence n'aurait permis aucune interprétation supplémentaire; au contraire l'identification des points singuliers par le calcul des fréquences de vibration à un niveau DFT seraient restés difficile à atteindre.

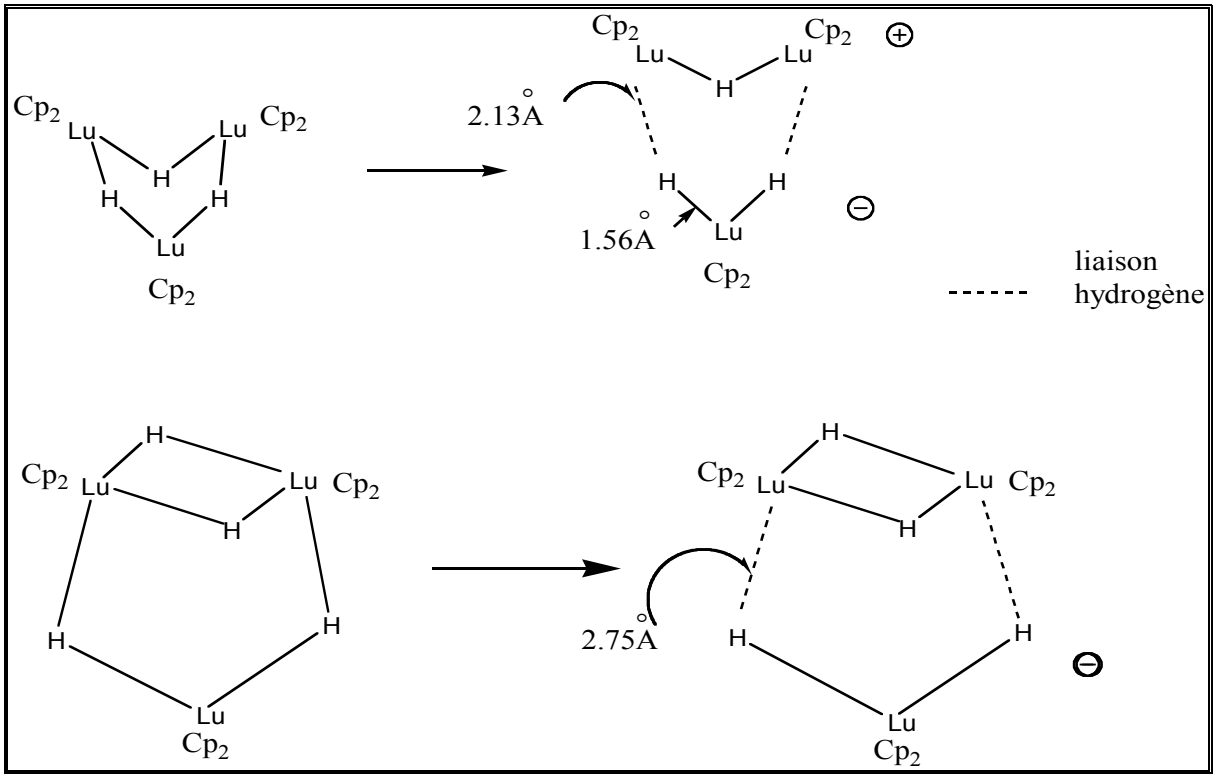


Figure 11 : Schématisation de l'hypothèse pouvant expliquer les désaccords entre données cristallographiques et les résultats de nos calculs dans le cas des complexes $Cp_6Lu_3H_3$ et $Cp_6Lu_3H_4^-$

V-1-3-Sans Filet

Fort de la confiance en nos EGP, nous avons essayé de résoudre un problème soulevé par Jean Pierre Majoral, Chercheur au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) à Toulouse. Il a soumis le problème à Georges Trinquier qui dans un premier temps lui a fourni une réponse qualitative basée sur des arguments d'orbitale de symétrie sur lesquels nous allons revenir. Connaissant notre travail Georges Trinquier nous à alors proposé d'expérimenter nos EGP sur ce problème. L'équipe de Majoral avait réussi à cristalliser au cours d'un travail de synthèse avec un très faible rendement un complexe neutre et plan de Zirconium : $[\{(\eta_5\text{-}C_5H_5)_2\ Zr\text{-}O\}_3(\mu_3\text{-}O)]$[29]. Nous nommerons ce complexe le complexe O_4 plan. Il est représenté figure 12.

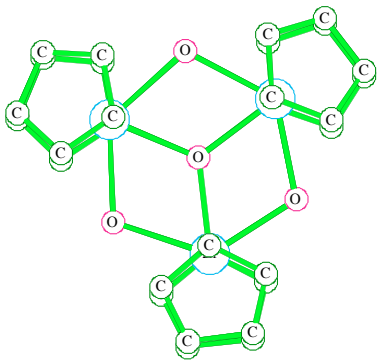


Figure 12 : Représentation schématique du complexe plan $[\{(\eta_5\text{-}C_5H_5)_2\ Zr\text{-}O\}_3(\mu_3\text{-}O)]$

[29] Boutonnet,F.; Zablocka,M.; Igau,A.; Jaud, J.; Majoral,J.P; Schamberger,J.; Erker, G.; Werner, S., Kruger, C. *J.Chem.Soc. Chem.Commun*.**1995**,823

La publication des coordonnées cristallographiques de ce complexe a provoqué une vive controverse. Pour certains spécialistes du domaine ce complexe ne peut exister, à moins d'imaginer un nombre d'oxydation fractionnaire pour l'oxygène central et/ou les oxygènes de la couronne. De plus certaines valeurs de longueurs de liaison et d'angles de valence ne faisaient qu'envenimer une situation assez tendue. Une analyse à l'aide d'un diagramme d'interaction d'orbitales de fragments permet pourtant d'avancer quelques arguments en faveur de l'existence possible d'un tel complexe. La construction du diagramme d'interaction entre un fragment représentant le système π de la couronne d'oxygène O_3 et l'orbitale atomique p_π de l'atome d'oxygène central permet en effet de discuter de la stabilisation de la forme O_4 à partir de la forme O_3 et de l'oxygène central. Ceci n'est pas sans rappeler la construction du système π du triméthylèneméthane (TMM) à partir du système π du trimère de CH_2 étoilé avec une orbitale atomique p_π d'un atome de carbone.

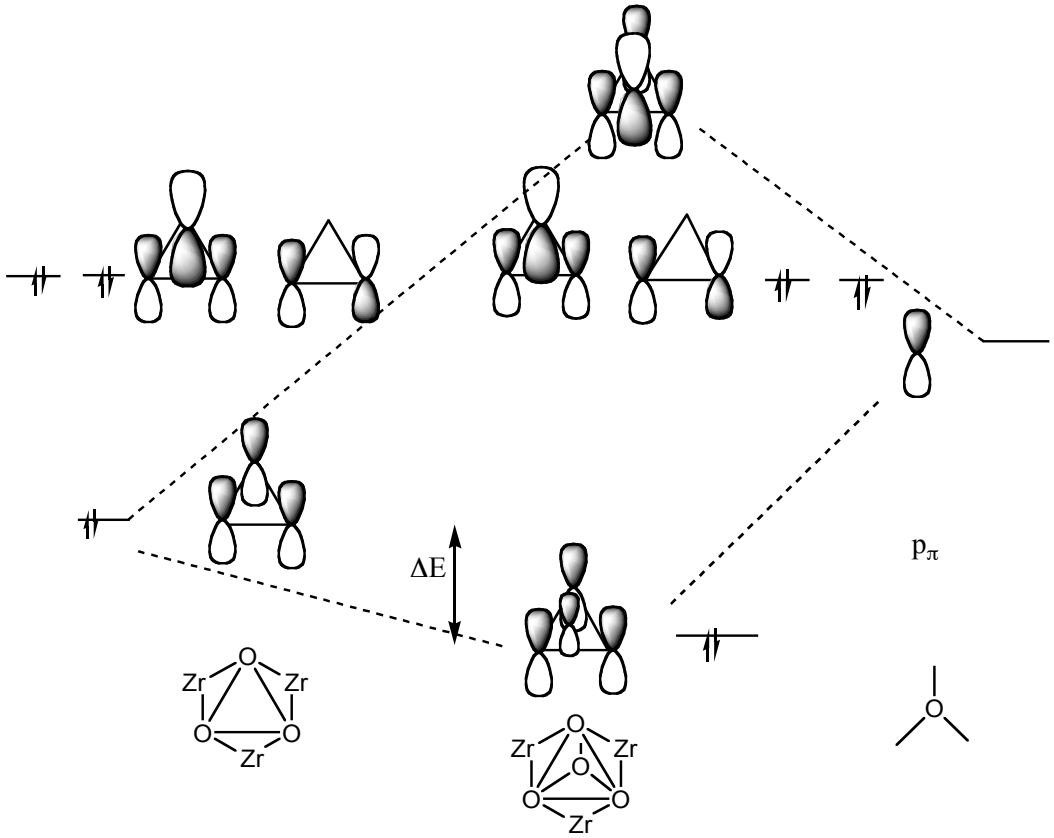


Figure 13. Diagramme de O_4 plan construit à partir du fragment O_3 et de l'atome d'oxygène.

Le diagramme d'interaction de la couronne O_3 avec ses 6 électrons π et de l'orbitale p_π vide de l'atome central est présenté ci-dessus (figure 13). La structure O_4 plane ainsi obtenue est décrite à l'aide de 4 OM : une OM liante doublement occupée d'énergie plus basse, d'une quantité ΔE, que les OMs des fragments de départ dont elle est issue par combinaison linéaire ; deux OM globalement antiliantes dégénérées elles aussi doublement occupées et une OM antiliante vide. Ce qui nous intéresse ici c'est la quantité d'énergie ΔE. Ce ΔE représente la stabilisation de l'OM liante par rapport à l'énergie de l'OM de fragment de départ la plus basse et reflète la stabilisation du système O_4 par rapport aux fragments séparés. Les deux autres OM occupées ne jouent aucun rôle dans ce bilan énergétique, leur énergie ne variant pas au cours de la formation de complexe O_4 plan. Si l'on s'en tient à ce que nous révèle le diagramme d'interaction l'existence du complexe O_4 plan est tout à fait envisageable.

Nos calculs avec EGP ont montré que ce complexe était en fait un point selle sur la surface d'énergie potentielle. Quelques paramètres structuraux du complexe O_4 sont donnés tableau 7.

		Expérience	EGP-HF	EGP-B3PW91
$Cp_6Zr_3O_4$	ZrO	2.21	2.22	2.20_5
	$ZrO_{central}$	2.09	2.10	2.09
	Zr-O-Zr	108.5	110.3	110.3

Tableau 7: Paramètres géomètriques de la structure optimisée de O_4 plan à différent niveau de calcul (HF et DFT)

Lorsque nous suivons la direction indiquée par le vecteur associé à la valeur de la fréquence de vibration imaginaire, nous obtenons une structure que nous avons appelée structure « transat » et qui est représentée sur la figure 12. L'oxygène central sort du plan et on observe le pliage de la couronne O_3. Ces transformations structurales sont à l'origine de l'apparition d'un motif O_2, dont la distance de liaison est comparable à celle d'une molécule O_2^{2-}. Cette structure transat est un minimum absolu sur la surface d'énergie potentielle.

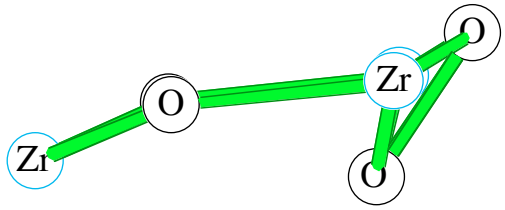


Figure 14 : Représentation schématique du complexe transat $[\{(\eta_5\text{-}C_5H_5)_2\ Zr\text{-}O\}_3(\mu_3\text{-}O)]$

Une analyse comparative de la population de Mulliken a permis de redistribuer des degrés d'oxydation formels plus conformes à nos connaissances.
Pourquoi l'hypothèse de stabilisation par « effet TMM » était-elle erronée ? Tout simplement parce qu'elle reposait sur l'existence d'interactions stabilisantes entre le système π de la couronne d'oxygène dans le complexe O_3 et une orbitale p_π de l'atome d'oxygène, ces interactions sont absentes du spectre d'orbitale moléculaire obtenu avec nos calculs. Les seules interactions présentes se font avec les orbitales d des Zirconium. Il nous a été difficile de rationaliser les facteurs qui concourraient à la stabilité de la forme « transat ». Néanmoins en comparant le spectre d'orbitales moléculaires de la structure plane et de la structure transat nous nous sommes aperçus que la forme « transat » possède des OM qui montrent des interactions favorables ; stabilisation entre les OM du fragment O_2 et les orbitales d des Zirconium, ou bien encore stabilisation entre des OM du fragment O_2 et les deux oxygènes restant. Quelque unes de ces OM sont rassemblés dans l'article à la fin de ce mémoire.
Les calculs effectués avec les EGP ont permis de retrouver la structure cristallographique. Elle existe mais ce n'est pas un minimum. Peut–on relier cette dernière caractéristique au fait que les expérimentateurs n'ont obtenu cette molécule qu'une seule fois avec un très faible rendement ? Précisons qu'une autre équipe de cristallographe, a obtenu une structure très proche de celle du complexe O_4 plan pour une molécule dont les trois oxygènes de la couronne sont protonés et complexés à trois molécules de tétrahydrofurane.

V-1-4-Et les énergies dans tout ça ?

En collaboration avec Laurent Maron et Odile Eisenstein[30] nous avons utilisé le pseudo-Cp dans une étude comparant la performance de plusieurs systèmes modèle pour évaluer les capacités du $Cp^{\#}$ à reproduire des caractéristiques énergétiques. Rappelons à cette occasion qu'il y a encore une dizaine d'années les ligands cyclopentadienyl jugés trop coûteux en temps calcul étaient très souvent remplacés par des atomes de chlore. Cette substitution est validée par certains des critères qui définissent l'analogie isolobale. Cependant la faiblesse de l'analogie isolobale entre le chlore et le ligand Cp a déjà mené à des conclusions incorrectes dans des calculs où des ligands cyclopentadienyl étaient substitués par des atomes de chlore[31]
La réaction examinée est une réaction d'échange d'hydrogène dans un complexe de lanthanide.

$$Cp_2LnH^{*}+H_2=Cp_2LnH+H\text{-}H^{*} \quad (1)$$

où Ln est un élément de la série des Lanthanide.

La grandeur que nous cherchons à reproduire est l'énergie d'activation $E^{\#}$ de la réaction (1)
L'état de transition de cette réaction représenté figure 15 peut être considéré comme un ligand H_3^- quasiment linéaire fortement complexé à un fragment Cp_2Ln^{+}, (32)

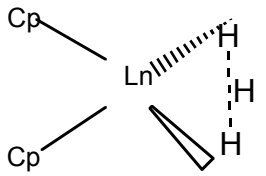


Figure 15 :Représentation schématique de l'état de transition

Les calculs ont été effectués au niveau DFT(B3PW91). Les valeurs des énergies d'activation sont comprises entre 0.5 et 8 $kcal.mol^{-1}$. Ce sont des valeurs faibles, ce qui indique que la surface d'énergie potentielle selon cette coordonnée de réaction est plate. C'est donc un test important pour notre méthode puisque après avoir prouvé leur performance dans la reproduction de paramètres structuraux il fallait absolument vérifier la crédibilité de notre méthode dans le calcul de grandeurs thermodynamiques.

[30] Maron, L.; Eisenstein, O.; Alary, F.; Poteau, R. *J.Phys.Chem.A* **2002**, *106*,1797.
[31] Barthelat, J.C.; Chaudret,B.; Daudey,J.P.; de Loth, Ph.; Poiblanc,R. *J.Am.Chem.Soc.***1991**,*113*,9896.

[32] Maron, L.; Eisenstein, O. J.Am.Chem. Soc **2001**,123,1036-

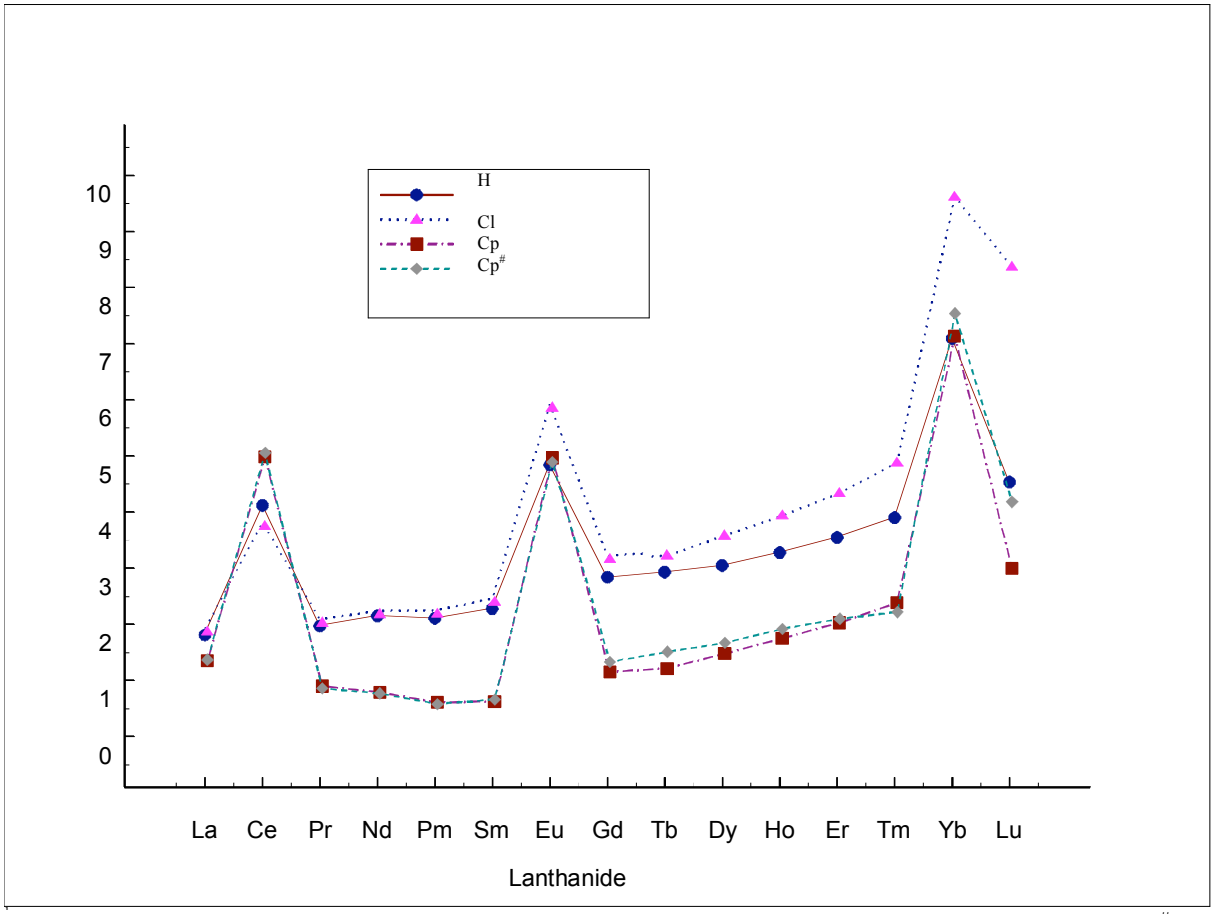


Figure 16 : Barrière d'activation de la réaction (1) pour la série des Lanthanides. ($E^{\#}$ en $kcal.mol^{-1}$)

Les figures 16 et 17 montrent que le pseudo-Cp est un modèle tout à fait pertinent qui

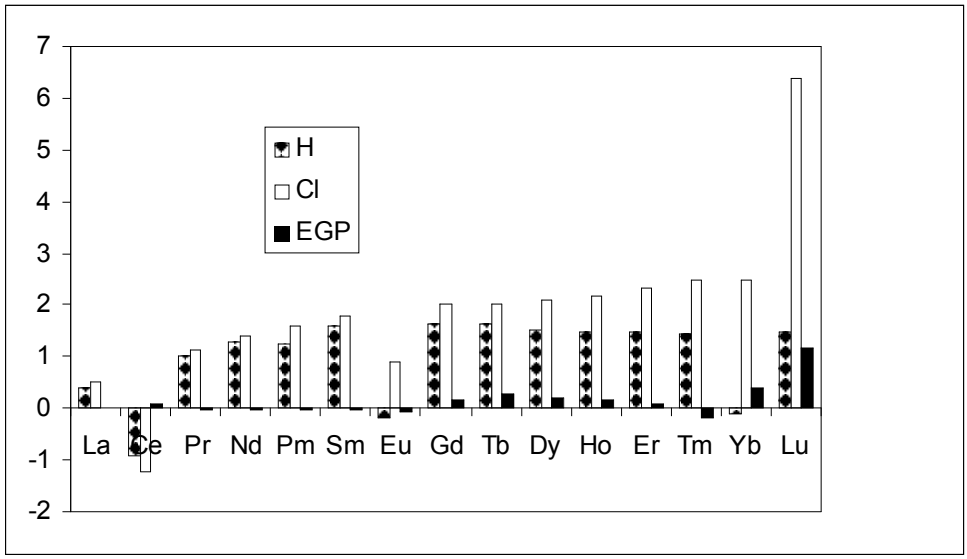


Figure 17 : En ordonnée $\Delta E^{\#} = E_{ref}^{\#} - E_{mod}^{\#}$ en kcal/mol pour toute la série de lanthanide. $E_{ref}^{\#}$ est l'énergie d'activation obtenue avec le ligand réel ; $E_{mod}^{\#}$ est l'énergie d'activation obtenue avec les différents modèles de ligands H, Cl, $Cp^{\#}$.

reproduit avec une très bonne précision la valeur de $E^{\#}$. C'est sans conteste le meilleur des trois modèles. L'utilisation des EGP induit l'erreur moyenne sur la valeur de $E^{\#}$ la plus faible, 0.4 kcal.mol^{-1} à comparer à 2 et 3 kcal.mol^{-1} pour l'hydrogène et le chlore, les valeurs extrêmes sont elles aussi parfaitement reproduites ; l'énergie d'activation du complexe avec le prométhium est la plus faible de la série, seul le calcul avec EGP reproduit cette prédiction.
Il est établi que des effets subtils de préhension/retro-donation sont impliqués dans ces réactions d'échange d'hydrogène. Peut-être pouvons nous expliquer le bon comportement du $Cp^{\#}$ par le fait qu'il permet les phénomènes de retro-donation, l'électronégativité trop importante du chlore interdit tout retour électronique des électrons du chlore vers les Orbitales du métal. L'analyse des charges de Mulliken montre qu'un Cp et un hydrogène sont des donneurs d'électrons de force équivalente. L'hydrogène ne serait alors tout simplement pas assez électronégatif.

V-2-Où il est question des états excités

L'utilisation des EGP dans l'étude des propriétés structurales de molécules de la chimie organométallique a donné entière satisfaction. Les caractéristiques de l'état fondamental, géométries et énergies, sont correctement reproduites. Les bons résultats obtenus avec les calculs MP2 réalisés sur les complexes du groupe V permettent à ce stade d'être optimiste sur la nature des orbitales virtuelles obtenues avec les EGP. Les performances des EGP lors de l'exploration des états excités allaient-elles être aussi satisfaisantes ? Allaient–ils résister aux « méthodes lourdes » de la chimie quantique ?
La publication parue en 2002 dans le Journal of Chemical Physic rassemble les premiers résultats que nous avons obtenus avec l'utilisation des EGP pour l'étude des états excités.
Trois molécules contenant un métal de transition (Cu, Cr, Ni) et entourées de ligands NH_3 ont fait l'objet de notre étude. A cette occasion nous avons pu prouver que nous pouvions attribuer la même confiance aux EGP pour traiter qualitativement des problèmes de spectroscopie que pour traiter des problèmes de l'état fondamental. Le tableau 8 rassemble la valeur des shifts obtenus lors de calculs réalisés soit à un niveau SCI soit à un niveau SDCI (SC^2) sur les énergies de transitions métal-métal pour le complexe plan carré $Cu(NH3)_4^{2+}$ et ceci avec ou sans EGP. L'ajout des doubles excitations dans la matrice d'interaction de configuration du calcul d'énergie de transition provoque un shift acceptable pour les deux types de potentiels.

$\Delta E_{(SDCI-SCI)}$ ECP	$\Delta E_{(SDCI-SCI)}$ EGP
4647	4056

Tableau 8 : Shift moyen observé lors du passage SCI →SDCI (SC^2) avec et sans EGP.

V-2-1- Spectroscopie de $[Cr(NH_3)_6]^{3+}$

L'exemple que j'ai choisi de détailler est la tentative de reproduction des énergies de transition du complexe $[Cr(NH_3)_6]^{3+}$. Ce problème est un problème à trois électrons dans trois orbitales. Cas d'étude parfait pour tester l'alliance EGP-méthodes corrélées. La figure 16 montre que le spectre expérimental est connu[33], les transitions assignées.

[33] Shiver, D.F.; Atkins, P.W.; Langford, C.H. Inorganic chemistry, 2nd ed. (Oxford University Press, Oxford, 1994)

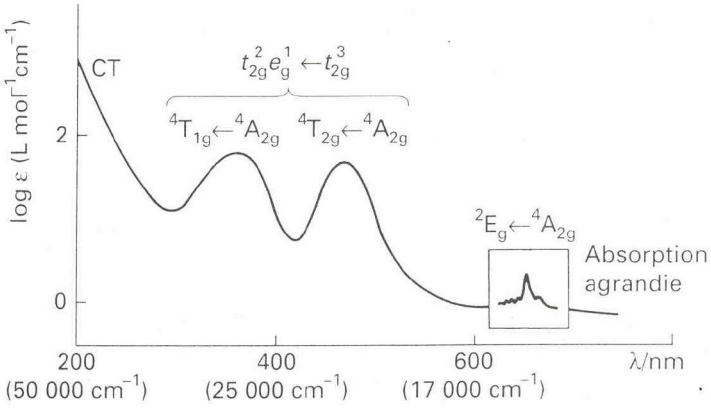


Figure 18 : Reproduction du spectre d'absorption expérimental de $[Cr(NH_3)_6]^{3+}$

Il existe :
-une transition interdite de spin vers 15300 cm^{-1}.
-deux pics à 21000 et 27600 cm^{-1}.
-une bande très large vers 50000 cm^{-1}.
Les trois premiers pics sont dus à des transitions entre orbitales métalliques (figure 19).

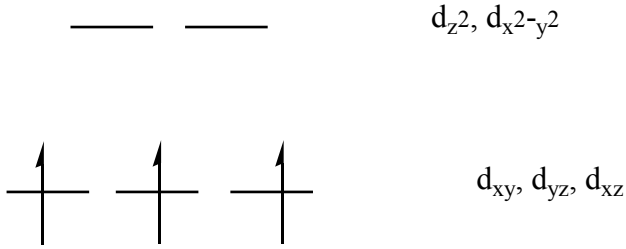


Figure 19 : représentation des orbitales du bloc d d'un complexe ML_6 octaédrique.

Nous avons remplacé les 6 ligands NH_3 par 6 ligands $N^{\#}$ ce qui permet une réduction de 36 électrons. Nous avons effectués des calculs CASSCF et des calculs CASPT2.
La figure 20 montre les résultats obtenus lors de calculs CASSCF avec un espace actif construit sur les 5 orbitales d pour 3 électrons. Les résultats obtenus avec les EGP sont en parfait accord avec les résultats des calculs avec ECP et les données expérimentales. Un écart de l'ordre de 4000 cm^{-1} entre valeurs expérimentales et calculs CASSCF (ECP et ECP+EGP) est obtenu pour la transition interdite de spin. L'introduction de la corrélation dynamique par l'intermédiaire d'un calcul CASPT2 permet de diminuer l'écart à la valeur expérimentale comme le montre le tableau 9. La diminution est moindre dans le cas des EGP. Nous observons la même tendance lorsque nous comparons les valeurs du calcul tous électrons (TE) et du calcul avec ECP.

	CASSCF	CASPT2
TE	19104	15396
ECP	19611	17124
EGP	19718	17566
Exp	15300	15300

Tableau 9 : Energies de transition CASSCF et CASPT2 en cm^{-1} pour la transition interdite de spin.

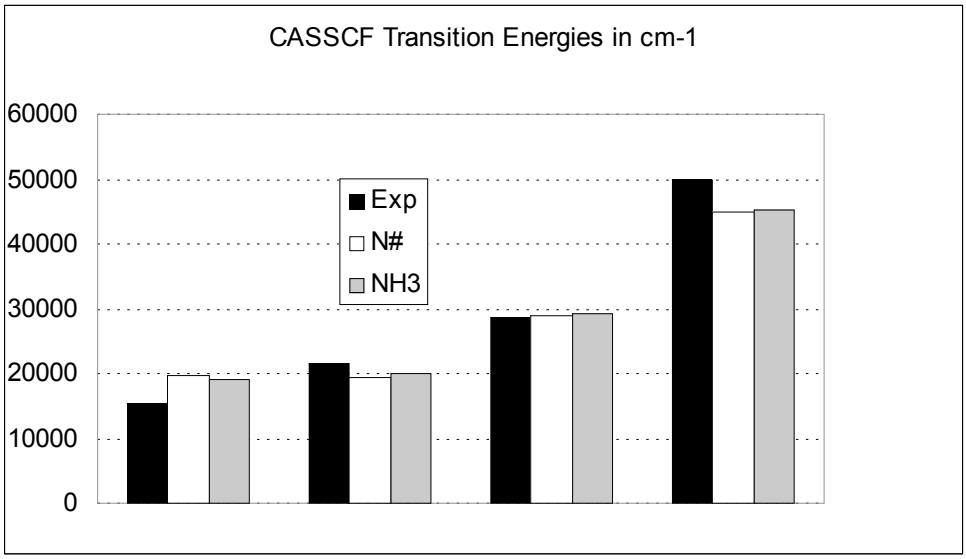


Figure 20 : Energies de transition obtenus avec des calculs CAS(3,5).

Le nombre important d'EGP dans cette molécule nous permet de discuter de l'influence du nombre d'EGP sur la qualité du calcul ab-initio. Le tableau 10 rassemble un exemple de résultats obtenus sur la transition. Le meilleur accord est observé pour le calcul avec 6 EGP et aucune déviation linéaire coopérative ou anticoopérative en fonction du nombre d'EGP n'est observée.

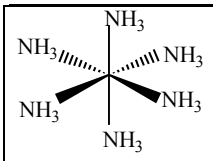
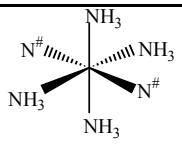
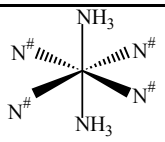
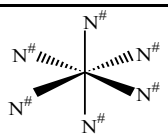
			
20332	20204	20199	20328

Tableau 10 : Comparaison de l'influence du nombre d'EGP sur la valeur d'une énergie de transition (en cm^{-1}) .

V-2-2- Etude théorique des propriétés magnétiques d'un complexe à valence mixte

Cette étude a été menée en collaboration avec Yannick Carissan et Jean Louis Heully.
Je me permets de l'intégrer dans ce mémoire car c'est à mon avis la meilleure illustration de ce que notre modèle peut apporter à des calculs de chimie théorique. Toutes les ressources de nos outils sont utilisées : description de l'état fondamental, description des états excités.
L'énième étude de validation des EGP a été reléguée au second plan et supplantée par le thème d'application ici les propriétés magnétiques d'un complexe du fer. Les EGP sont devenus de simples outils comme peuvent l'être les potentiels atomiques.
Notre intérêt s'est porté sur un complexe bimétallique du fer, le $[Fe_2(OH)_3(tmtacn)_2]^{2+}$(figure 21).

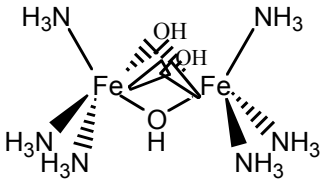


Figure 21: Représentation schématique du complexe magnétique $[Fe_2(OH)_3(NH_3)_6]^{2+}$

De nombreux éléments font de ce complexe un sujet d'étude attrayant :

•c'est un complexe symétrique à 11 électrons. Il faut donc envisager deux atomes fers à des degrés d'oxydation (DO) différents : un fer avec un DO de V et l'autre avec un DO de VI. Mais comment expliquer l'existence de deux atomes de fer équivalents affublés de 2 DO différents ?

•c'est un complexe à 11 électrons à répartir dans dix orbitales moléculaires. L'état fondamental est un décuplet à neuf couches ouvertes. L'étude d'un composé à neuf couches ouvertes reste un défi à relever quelque soit les méthodes utilisées. L'état fondamental ainsi que les OM sont représentées figure 20. Les OM très proches en énergie favorisent les échanges d'électrons, ce qui entraîne des changements de multiplicité de spin et/ou de parties d'espace. Ces phénomènes sont à l'origine des propriétés magnétiques de ce composé et des phénomènes de double échange[34], [35].

• on ne peut mentionner le double échange sans évoquer l'Hamiltonien modèle mis au point par Papefthymiou et al [36] et dont les valeurs propres sont données par l'expression suivante :

$$E_{\pm}(S) = \frac{J}{2}\left[S\left(S+1\right)\right] \pm B\left(S+\frac{1}{2}\right) \qquad (4)$$

où J et B sont appelées respectivement constante de super-échange et constante de double échange ou de délocalisation. Ce sont des termes énergétiques. J est relié au processus de super-échange, c'est à dire au renversement du spin d'un électron à la suite par exemple d'une interaction entre 2 atomes de métal possédant un électron célibataire. B est relié au transfert d'électron d'une orbitale moléculaire vers une autre orbitale moléculaire sans renversement de spin.

Expérimentalement, des spectres de dichroïsme circulaire et d'absorption électronique[37] ont permis d'estimer une valeur pour B ($B \approx 1350\ cm^{-1}$) et de donner une valeur limite à J ($|J| \leq 140\ cm^{-1}$). La transition la plus importante à $13500\ cm^{-1}$ est la transition entre l'état fondamental ou l'électron excédentaire se trouve dans l'OM liante issue de la combinaison dz^2+dz^2 (voir figure 22) et l'état excité où l'électron excédentaire se trouve dans l'OM antiliante dz^2-dz^2 .

Barone et al[38] ont étudié ce complexe en remplaçant les ligands cycliques tmtacn[39], trop volumineux, par des groupements NH_3 qu'ils ont contraints à rester fixes pour mimer la nature cyclique des ligands. Une étude DFT leur permet d'accéder à l'état fondamental (S=9/2) et en utilisant la méthode dite de Broken Symetrie,[40]d'atteindre l'état excité S=7/2. Ce calcul permet d'accéder à une valeur théorique de B ($B_{DFT}= 1369\ cm^{-1}$) et de J ($J_{DFT}=$

[34] Zener C. Phys. Rev, 82 (3): **1951**, 403-405.
[35] Anderson P.W., Hasegawa. H. Phys. Rev., **1955**, 100, 675.
[36] Papaefthymiou V., Girerd J.J., Moura I., Moura J.J.G., Münck. E, *J.Am.Chem.Soc*, **1987**, 109, 4703.
[37] Gamelin, D.R., Bominaar, E.L.,Kirk. M.L., Wiegherdt. K., Solomon. E.I., *J.Am.Chem.Soc.*,**1996**,118,8085.
[38] Barone. V., Bencini. A., Ciofini.I., Daul. D.A.,Totti.F.*J.Am.Chem.Soc.*,**1998**,120,8357.
[39] tmtacn pour N,N',N"-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane
[40] Noodelman. L., Norman.J.G., *J.Chem.Phys.*, **1979**,70,4903.

137 cm^{-1}) et de prévoir ainsi tout le spectre en utilisant l'expression 4. Notons le très bon accord entre les résultats publiés par Barone et l'expérience.

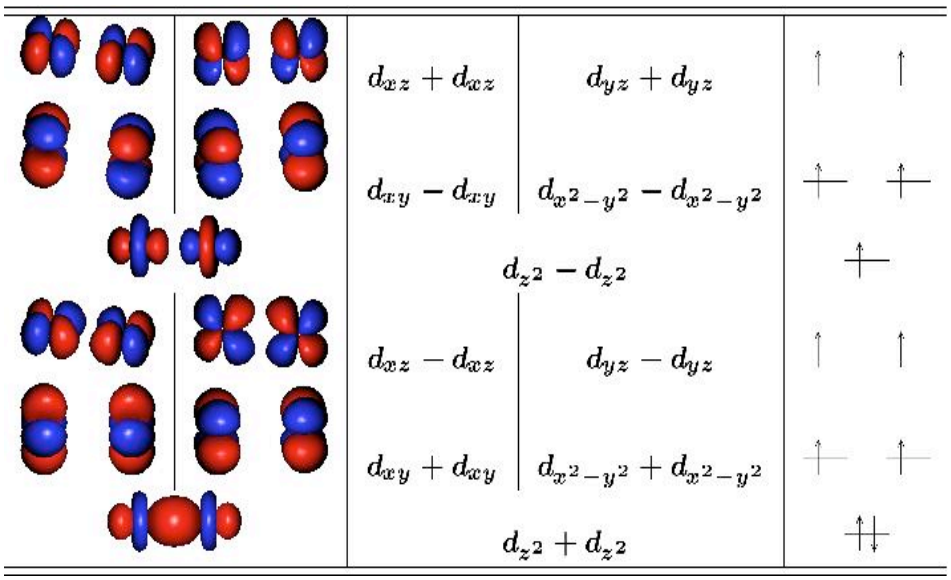


Figure 22: Occupations des Orbitales Moléculaires Magnétiques décrivant l'état fondamental décuplet.

Dans un premier nous avons effectué des calculs CASSCF sur les mêmes états que ceux décrits par Barone et al. Nous extrayons un B et un J que nous injectons dans la formule 4. Grâce à la réduction du nombre d'électron par le remplacement des six ligands NH_3 par 6 pseudopotentiels de groupe, nous pouvons calculer à un niveau CASSCF tous les états du spectre.Les résultats obtenus sont présentés figure 23.

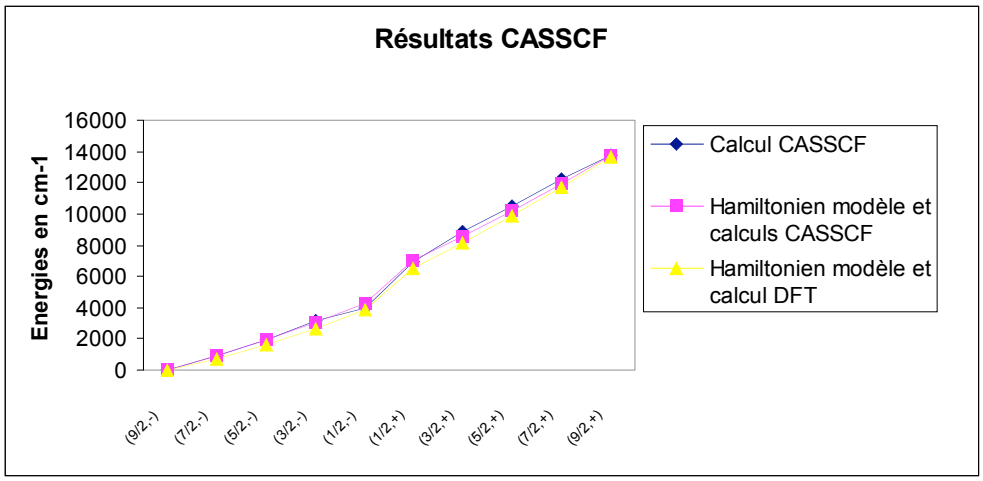


Figure 23 : Energie relative de la transition électronique à partir de l'état fondamental.

Nos résultats CASSCF sont en accord parfait avec
•les données expérimentales : J_{CASSCF}= 103 cm^{-1} ($|J| \leq 140$ cm^{-1}) et B_{CASSCF}=1379cm^{-1} ($B_{exp} \approx 1350$ cm^{-1})
•les résultats de Barone
De plus le spectre calculé et le spectre prévu par l'expression 4 montrent un accord parfait.

Dans un deuxième temps nous avons réalisé les mêmes calculs mais à un niveau CASPT2, ce qui est à l'extrême limite des capacités informatiques avec les vrais ligands NH_3.

Les résultats obtenus à un niveau CASPT2 sont consignés figure 24.
Nos résultats CASPT2 sont en accord parfait avec
•les données expérimentales : J_{CASPT2}= 58 cm^{-1} ($|J|\leq 140$ cm^{-1}) et B_{CASPT2}=1325cm^{-1} ($B_{exp}\approx 1350$ cm^{-1})
•les résultats obtenus par Barone et al.
Par contre l'introduction de la corrélation dynamique dans notre méthode de calcul a des conséquences importantes sur le spectre calculé. L'expression des valeurs propres correspondant à l'hamiltonien de double échange n'est pas capable de reproduire le spectre CASPT2 calculé. La méthode CASPT2 est une méthode sophistiquée reconnue pour se rapprocher des données expérimentales. Que se passe t-il ?
Un élément de réponse se trouve dans l'analyse et la comparaison des différentes contributions des excitations aux énergies CASSCF et CASPT2. Il apparaît qu'une interaction entre les orbitales 4s, 4d (Figure 25) et les orbitales magnétiques, conduisant à une corrélation locale sur chaque atome de fer, prend une part importante au niveau CASPT2. Ce que nous avions pris au départ pour un problème de corrélation dynamique absente au niveau CASSCF n'était en fait qu'un problème de définition du CAS minimal. Un CASSCF avec un CAS (11,11) permet de retrouver la majeure partie de l'énergie de corrélation observée au niveau CASPT2.

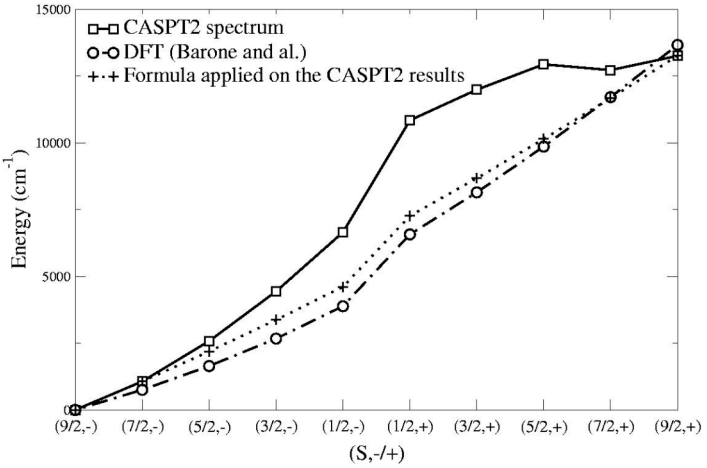


Figure 24 : Energie relative associée aux transitions électroniques à partir de l'état fondamental à un niveau CASPT2.

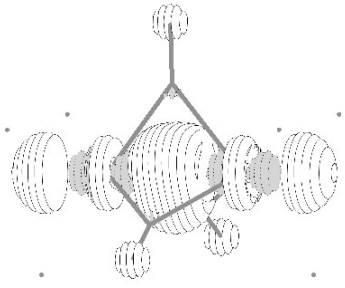


Figure 25 : Orbitale naturelle obtenue à partir des calculs CASPT2. Elle est construite sur les 4s et 4d des 2 atomes de Fer.

V-3- Bilan

Notre objectif était, je le répète, que l'on puisse utiliser les EGP de façon complètement routinière, comme on utilise les pseudoatomiques. Les exemples concernant l'étude de la structure et la réactivité des molécules à l'état fondamental - optimisation de géométrie, recherche et identification des points stationnaires- ont montré que l'exploration de la surface de potentiel de la partie active était à la portée de nos outils. Un pas, qui a priori ne doit pas poser trop de problème, reste à franchir pour étudier la surface d'énergie libre. Pour ce faire Christophe Raynaud, étudiant en thèse au laboratoire, est entrain d'introduire les EGP dans un code de calcul Carr-Parinello en base locale. La propagation des trajectoires coûte très chère, la réduction du nombre d'électron et du nombre de noyaux dans le système sera alors un apport très important pour l'accès aux grandeurs thermodynamiques.
Néanmoins il faut rester prudent : nous avons recensé quelques anomalies. Une d'entre elle, imprévisible, concerne, parfois, une réponse erronée à la fonctionnelle B3LYP. Une autre, beaucoup plus compréhensible, doit pouvoir trouver une antidote par addition d'effet répulsif mimant ce que l'on peut nommer par « effets stériques ».
Le premier écueil nous est apparu lors de l'étude d'un réaction d'échange d'hydrogène sur un complexe de trihydrure de Niobium (Cp_2NbH_3) avec un $Cp^{\#}$. Le chemin réactionnel couramment envisagé passe par un état de transition où apparaît un fragment dihydrogène $Cp_2NbH(\eta_2\text{-}H_2)$ (figure 26)plus ou moins étiré[41]. La figure 26 montre l'évolution de l'énergie en fonction de la distance séparant les 2 hydrogènes du fragment H_2, ceci avec des calculs ECP et des calculs EGP à divers niveaux de calcul. Nous avons effectué un calcul niveau Hartree-Fock connu pour son incapacité à reproduire le chemin réactionnel ; dans ce cas le complexe (η_2-H_2) est un minimum. L'introduction de la corrélation électronique (MP2, LDA=SVWN5, B3LYP et B3PW91) doit éliminer ce point stationnaire de la SEP. Les « scan » avec EGP supportent bien la comparaison avec les calculs avec ECP, exception faite du calcul avec la fonctionnelle B3LYP. Nous n'avons pas pu ou pas su expliquer cet artefact. Au vu des résultats obtenus en LDA avec B3PW91, on peut supposer que c'est le poids de la corrélation locale de la partie « LYP » qui s'accorde mal avec le $Cp^{\#}$ .La diminution du nombre d'électron, et donc de la densité électronique sur le $Cp^{\#}$, peut être à l'origine de ce désaccord. Il faut signaler que ce point stationnaire n'était pas un minimum absolu et qu'en suivant le vecteur associé à la fréquence imaginaire nous obtenions une structure en bon accord avec le calcul de référence.

[41] Camanyes S, Maseras F, Moreno M, et al. *Inorganic Chemistry*.**1998**,37, 2334.

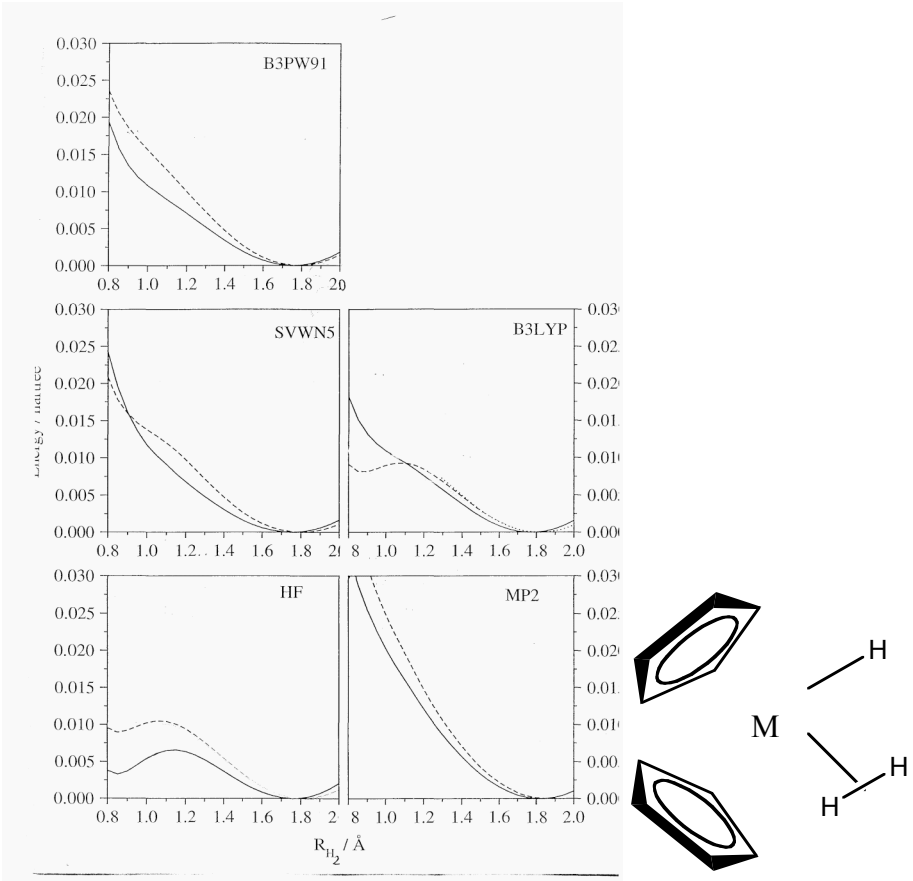


Figure 26: Variation de l'énergie en fonction de la longueur de liaison de H_2. Calculs de référence : traits pleins ; calculs avec EGP : traits en pointillés.

Des le départ nous avons été persuadé que nous pouvions reproduire avec nos EGP ce que communément nous appelons les effets électroniques. Dès le départ aussi nous avons été convaincu que nous aurions des problèmes avec les effets stériques. Je pense avoir prouvé que notre première sensation était bonne. Par exemple nous avons reproduit des effets très fins de retro-donation avec le $Cp^{\#}$ dans le cas des liaisons Al-Al du tétramère Cp_4Al_4. Et c'est aussi lors de l'étude de ce complexe que ce que nous avions pressenti quant aux effets stériques s'est vérifié. Le tableau 11 illustre l'ampleur des dégâts observés lors du calcul de l'énergie de tétramérisation de AlCp.

	Cp	$Cp^{\#}$
ΔE_{HF}	33.05	-121.46
ΔE_{MP2}	-160.00	-345.00
ΔE_{B3LYP}	-86.6	-261.00

Tableau 11: Energie de tétramérisation du complexe Al_4Cp_4. $\Delta E = E_{Al_4Cp_4} - 4\ E_{AlCp}$ en $kJ.mol^{-1}$.

A un niveau Hartree-Fock nos résultats avec le $Cp^{\#}$ indique que la formation du tétramère à partir de 4 monomères peut s'avèrer favorable d'un point de vue thermodynamique alors que notre calcul de référence contredit ce résultat. L'introduction de la corrélation électronique ne change absolument rien à cette observation. Dans les trois cas l'erreur commise se situe autour de 150 $kJ.mol^{-1}$. Le tétramère est toujours trop stable. Nous manquons de termes de répulsion. L'absence des hydrogènes et l'utilisation d'un Z_{eff} égale à 1 sur chaque carbone de chaque $Cp^{\#}$ provoquent une mauvaise estimation des termes d'énergie d'interaction entre 2

$Cp^{\#}$ lors de la formation du tétramère. L'addition d'un potentiel répulsif empirique pourrait résoudre ce problème.
Dernier point qui nous a chagriné mais qui finalement n'a jamais posé de problèmes majeurs et qui reste lié à l'existence du Z_{eff} et du pseudo-atome est le gel de la distance entre l' EGP et l'atome auquel il est lié pendant l'optimisation de géométrie. En effet il est toujours possible de fixer la distance durant l'optimisation de géométrie à une valeur donnée par les bases de données expérimentales. Cela n'aucune influence sur l'optimisation de géométrie de la partie active. Ici aussi l'ajout d'un potentiel empirique devrait pouvoir gommer cette contrainte il est vrai décevante.
Notre méthode a bien sur des limites. La première concerne la définition de la frontière entre partie active et partie inactive. Nous avons vu que cette frontière n'a pas besoin d'être trop stricte. Des allers-retours sont possibles. Les cas du $Cp^{\#}$ et du $CO^{\#}$ ont montré que nous étions capables de reproduire des effets de retro-donation. Par contre il est impossible d'utiliser nos potentiels dans un cas où par exemple un ligand Cp changerait d'hapticité. Une autre limitation est inhérente à la modélisation : pour bien modéliser il faut appréhender parfaitement le phénomène à modéliser, l'analogie isolobale est une pierre angulaire de notre méthode; une fois identifié les OM responsables de la réactivité du groupe à modéliser, nous pouvons croire alors que la partie théorique de notre travail est terminée. Quelquefois cela ne suffit pas. L'exemple du ligand $CO^{\#}$ dont nous pensions maîtriser la réactivité est la pour illustrer ces propos.
Rappelons pour cela (figure 27) les deux modèles en compétition pour décrire le système π des interactions Métal-CO dans les complexes organométalliques. Le premier est celui de Dewar-Chatt-Duncanson [42,43] (DCD). La liaison est décrite par une interaction à deux fragments entre une orbitale du métal et une orbitale π liante et π* antiliante du CO. Dans ce modèle la HOMO est une orbitale très développée sur la liaison métal-carbone avec une très faible contribution de l'oxygène du carbonyl. Dans le modèle plus récent de Nyberg[44] l'interaction métal-CO serait une interaction à trois fragments avec les mêmes types d'orbitale de fragment que dans le modèle DCD. Ici la HOMO est une OM où la contribution du carbone du carbonyl est complètement négligeable.
La figure 27 montre la densité électronique sur la liaison Ni-CO calculée à partir des OM Kohn-Sham obtenues avec la fonctionnelle B3LYP, à la fois pour un calcul avec ECP et un calcul avec EGP. Nous avons différencié ce qui se passait pour le système σ et le système π. Il n'y rien à signaler quant au comportement de notre EGP dans le plan σ. Par contre, si l'on examine les densités obtenues pour le système π, quelques remarques s'imposent. Le calcul avec ECP montre des densités électroniques importantes sur le métal et sur l'oxygène et une intensité très faible sur le carbone. Nous avons différencié ce qui se passait pour le système σ et le système π. Il n'y rien à signaler quant au comportement de notre EGP dans le plan σ. Par contre, si l'on examine les densités obtenues pour le système π, quelques remarques s'imposent. Le calcul avec ECP montre des densités électroniques importantes sur le métal et sur l'oxygène et une intensité très faible sur le carbone. Les caractéristiques de cette OM nous permettent de pencher pour le modèle à trois fragments de Nyberg.

[42] Dewar, M.J.S., *Bull.Soc.Chim.Fr.*,**1951,**18,C79.
[43]Chatt, J., Duncanson, L.A. *J.Chem.Soc* **1953**, 2929.
[44] Nyberg, M., M.S. Thèse, Université de Stockholm, Suède 2000.

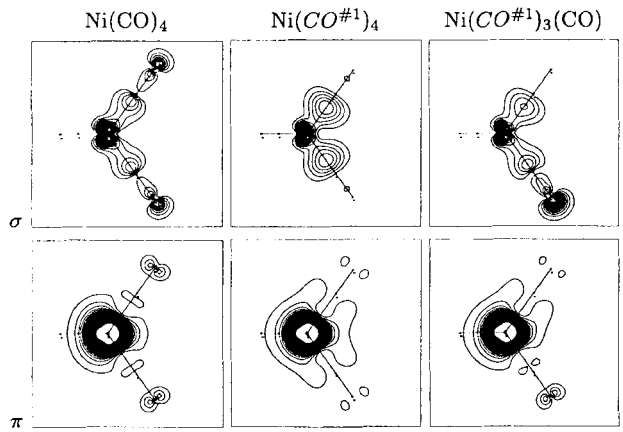


Figure 27 : Densité électronique s et p calculée à partir des Orbitales Kohn-Sham, les 4 plus hautes occupées pour la densité σ et les 5 plus hautes occupées pour la densité π.

Par contre, à la lumière des densités électroniques obtenues avec les EGP, nous pouvons conclure que nos potentiels moléculaires donnent aux OM des formes qui correspondent à celle proposées par le modèle DCD. Notre échec dans la reproduction de la partie π de l'interaction métal–CO est ici complètement prévisible. Notre EGP est un pseudo à 2 électrons et est construit pour reproduire les orbitales π* du CO, il est dans l'incapacité de satisfaire au modèle de Nyberg par construction. Nous n'avons pas intégré les orbitales π dans le lot des orbitales à reproduire. Pour cela il aurait fallu alors envisager un pseudo de groupe à 6 électrons. Le calcul avec un vrai ligand CO et ligands $CO^{\#}$ nous a permis de vérifier que cela n'avait pas de conséquence sur la partie active. La densité sur la partie active est comparable à celle obtenu dans le calcul de référence.

Chapitre III : Projet de recherche -Vers des problèmes d'intérêt biologiques : Photoréactivité d'un complexe de Ruthénium

III-1-Objectif et contexte

Le radical superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) est un bi-produit inévitable du métabolisme aérobie qui, s'il n'est pas éliminé, peut causer de graves dégradations cellulaires; de ce fait ce radical est impliqué dans de très nombreuses maladies. Afin d'éviter ces sinistres conséquences, tous les organismes aérobies possèdent des métallo-enzymes, les superoxydes dismutases (SOD) qui transforment le radical toxique $O_2^{\bullet -}$ en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée). Le site actif de ces superoxydes dismutases contient des métaux de transition tel que le fer, le manganèse, le cuivre ou le zinc. Si la superoxyde dismutase est altérée un tant soit peu, elle ne remplit plus son rôle qui est d'éliminer le radical superoxyde et de veiller à la mort naturelle des cellules (apoptose), par conséquent controler l'inhibition de la SOD de cellules cancéreuses pourrait provoquer la mort naturelles des cellules cancéreuses.

Par altération nous entendons une transformation aussi minime qu'une perte d'un électron par transfert d'électron vers une autre molécule présente dans l'environnement. Parmi les molécules susceptibles de causer de tels transferts d'électron, les complexes de ruthénium ont été beaucoup étudiés. Les complexes de ruthénium contenant des ligands polypyridilliques ont depuis longtemps passionné les chercheurs car ils interviennent dans beaucoup de photo-processus différents tels que les capteurs d'énergie, les matériaux opto-électroniques et surtout interagissent avec des biomolécules telles que l'ADN ou les protéines. Le point critique dans ces applications avec ces complexes est d'avoir une idée très précise de la nature des états excités qui sont formés lors de la photo excitation. Au niveau expérimental, beaucoup d'études ont porté sur les différent ligands entourant le ruthénium avec comme conclusion que quelque soit les ligands il faut atteindre un états bien particulier (MLCT) qui doit être assez isolé des autres états excités pour pouvoir avoir une durée de vie suffisante pour réagir ou pour interagir par exemple avec la SOD. Quoique ces conditions éliminent beaucoup de candidats, parmi ceux qui restent certains interagissent directement avec la SOD alors que d'autre n'ont pas d'activité directe, ceci semble être du au mécanisme d'interaction entre le complexe de ruthénium et certains acides aminés de la SOD. Cette interaction, qui conduit au transfert d'électron n'est pas connue expérimentalement.

L'objectif de ce travail est la compréhension du mécanisme d'interaction entre un complexe de ruthénium photo-activé et une super oxyde dismutase (SOD). Ce sujet m'a été proposé par Patricia Vicendo spécialiste de la photoréactivité de ces complexes à l'égard de biomolécules telles que l'ADN ou des protéines. Nous allons nous focaliser sur l'étude comparative de 2 complexes qui se différencient par leur ligand. Alors que le complexe avec des bipyridines est incapable d'inactiver la SOD directement, il a besoin d'oxygène, le complexe avec des bipyrazines inhibe la SOD sans aucun intermédiaire.

Outre leur photoréactivité prometteuse en photothérapie cancéreuse, ces complexes sont des objets d'études fondamentales très riches et forment une famille de composés aux propriétés remarquables. Ce sont des archétypes de Thexi state, nom que leurs a donné Adamson[45] dès les années 70 pour désigner ces états excités à l'équilibre thermodynamique, à la durée de vie très longue –supérieur à 100ns- et aux propriétés chimiques- en particulier redox- bien différentes de leur isomère fondamental. Formellement l'état excité réactif de ces complexes

[45] Adamson, A.W. Pure Appl.Chem, 24, **1970**,451. Adamson,A.W.,*J.Chem.Educ,***1983**,60,797.

peut être décrit par un métal oxydé et un ligand réduit. Kalyanasundaram[46] va jusqu'à considérer ces composés comme des composés à valence mixte, avec des ligand qui voient leur charge oscillée entre des valeurs égale à 0 ou -1.

III-2-Les protagonistes

III-2-1-La protéine

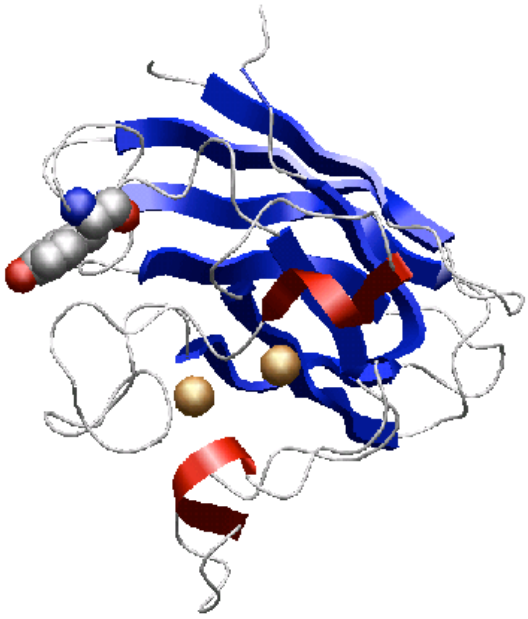


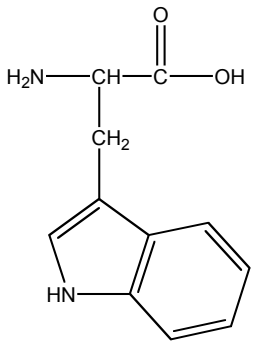
Figure 28. Représentation d'une SOD humaine. Les deux métaux du site actif et la tyrosine de surface sont en CPK.

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme qui catalyse la dismutation de l'ion superoxide ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène, elle est par son action impliquée dans la protection de l'organisme contre le radical superoxide agent intermédiaire du stress oxydatif responsable de l'altération ou la destruction de l'ADN de nos cellules.
Plusieurs SOD sont, à ce jour, caractérisées, elles se différencient par quelques acides aminés, et par les métaux impliqués dans le site actif. Celles qui nous intéresseront par la suite sont la SOD bovine et la SOD humaine. Ce sont des SOD à Cuivre et Zinc. Leur structure active est un dimère réuni par un pont disulfure. L'atome de cuivre est impliqué directement dans l'activité catalytique alors que le dication de Zinc semble avoir un rôle stabilisateur structurant[47]. Une représentation plus détaillée du site est donnée plus loin dans le texte figure 37. Toutes les SOD utilisent un mécanisme en 2 étapes de type ping-pong comme le montre le schéma réactionnel suivant :

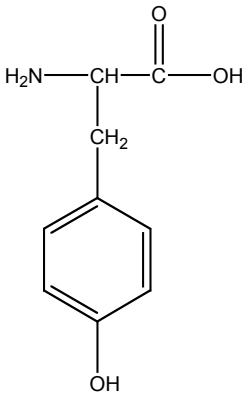
$$Cu^{2+} + O_2^{\bullet-} \rightarrow Cu^{+} + O_2$$
$$Cu^{+} + O_2^{\bullet-} + 2H^{+} \rightarrow Cu^{2+} + H_2O_2$$

[46] K. Kalyanasundaram, in Photochemistry of polypyridine an porphyrin complexes. Academic Press London. Chapitre II.
[47] Forman,H.,Fridovitch,I., J.Biol.Chem **1973**, 248, 2645.

L'interaction entre le complexe de ruthénium photoactivé et la protéine se fait par l'intermédiaire d'un tryptophane (Trp) de surface (le seul de la séquence primaire) dans le SOD humaine et par l'intermédiare d'une tyrosine (Tyr) de surface (la seul de la séquence primaire) dans le cas de la SOD bovine. Comment se fait cette interaction ? Par quels mécanismes la SOD est-elle inhibée par le complexe de ruthénium photoactivé ?



Trp



Tyr

III-2-2-Les complexes polypyridiliques de ruthénium

Le complexe tris-(2,2'-bipyridine) ruthénium II ou $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ est certainement l'espèce photoactive la plus étudiée. Si ces complexes ont fait l'objet d'un nombre d'étude expérimentale très important (des centaines de publications) et des articles de revues non moins nombreux[48], il n'en est pas de même pour les études théoriques. La taille de ces complexes, la présence d'un métal de transition exigeant l'utilisation de calculs corrélés en font encore actuellement des objets d'étude très coûteux en temps calculs. Pourtant de nombreuses observations expérimentales très spécifiques de ces complexes posent de nombreuses questions auxquelles il nous a semblé intéressant de réfléchir.
La figure 29 décrit un diagramme de Jablonski très épuré où ne figure que les états qui nous intéressent a priori car impliqués dans la photoréactivité de ces complexes. Rappelons en rapidement les étapes clefs. L'absorption d'un photon du domaine du visible par la molécule dans son état fondamental donne naissance à un état singulet où l'excitation provoque un transfert de charge métal ligand. Cet état ^{1}MLCT peut se concevoir comme une espèce où le métal a un DO formel de III, la couronne de ligand ayant gagné un électron. On considère que cet état est un état Franck-Condon autrement dit : il y a redistribution de charge sans modification de la structure moléculaire. Des phénomènes de relaxation vibrationnelle et de couplage spin-orbite vont provoquer l'apparition d'un état triplet ^{3}MLCT à partir du ^{1}MLCT. Cet état triplet à une durée de vie très longue qui dépend du solvant, de la température et qui peut atteindre 13μs[48].
Tout près de cet état ^{3}MLCT, se trouve un état triplet noté MC pour « metal centered ». Dans ces complexes de ruthénium les états ^{3}MC sont des états dissociatifs avec perte de ligands et possibilité de substitution de ces ligands par des atomes de solvant selon un mécanisme SN_2.
Ces états sont thermiquement accessibles, leurs niveaux d'énergie sont plus élevés mais très proches des niveaux ^{3}MLCT. A 298K, dans du dichlorométhane en présence de contre-

[48] Juris,A..,Balzani,V., Barigelletti,F.,Campana,S., Belser,P.,von Zelewsky,A.,*Coord. Chem.Rev.***1988**,84,85.

ions chlorure, après excitation à 455nm ce ^{3}MC du $[Ru(bpz)_3]^{2+}$ disparaît et on observe alors l'apparition de $[Ru(bpz)_2 Cl_2]$[49].

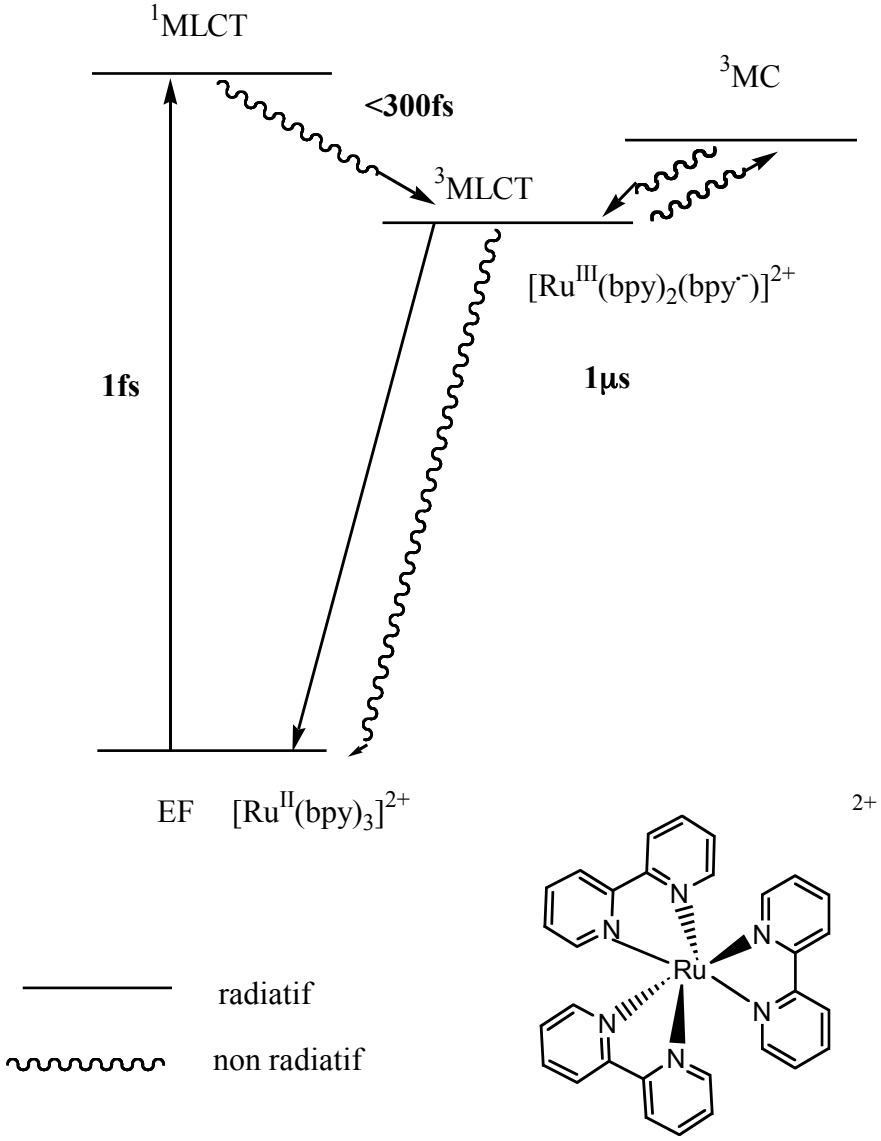


Figure 29 : Photophysique de $[Ru(bpy)_3]^{2+}$. En gras les échelles de temps impliquées dans les différentes étapes[50].

ETATS EXCITES LOCALISES OU DELOCALISES ?

Il est désormais admis qu'en solution, au cours de cette excitation, la symétrie D_3 de l'état fondamental se réduit à une symétrie C_2 dans l'état ^{3}MLCT avec localisation de l'électron sur un des ligands.
C'est une observation qui nous a tout d'abord surpris, mais de nombreuses évidences expérimentales convaincantes abondent dans ce sens :

[49] Durham, B.,Walsh,J.L, Carter,C.L., Meyer,T.J, *Inorg. Chem.* , **1980**, 19, 860.
[50] Damrauer,N.H., Cerullo,G.,Yeh,A.,Boussie,T.R., Shank,C.V., McCusker,J.K, Science, **1997**, 275, 54.

• Des mesures de spectroscopie ESR dépendante de la température ont montré qu'il y a apparition au cours de l'excitation d'une bande correspondant à la localisation d'une charge sur un ligand bpy[51].

• Des mesures de moment dipolaire ont montré une perte de la symétrie D_3 dans l'état excité, ce qui peut s'expliquer par une localisation de la charge sur un des ligands.[52]

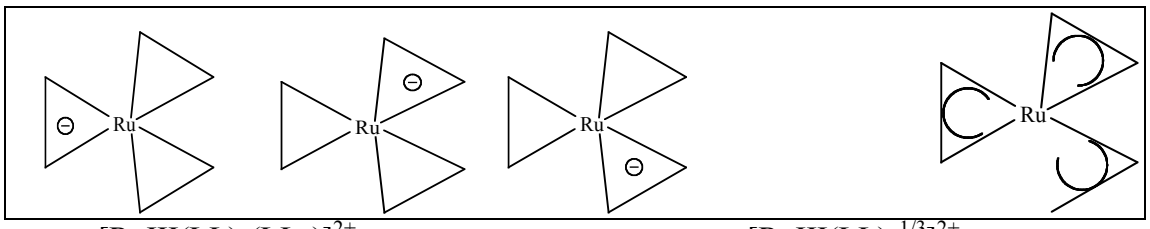
• Des études très complètes de spectroscopie Raman résolue en temps ont prouvé l'apparition de vibrations assignables aux vibrations d'un anion bpy^- dans l'état ^3MLCT[53,54,55].

• Des manipulations XAS et EXAFS ont confirmé l'existence d'un ruthénium à un DO de III dans l'état excité ^3MLCT[56].

• Des expériences pompe-sonde[57] offrent des indications temporelles. L'état triplet qui nous intéresse serait tout d'abord de symétrie D_3, puis au bout d'une durée de temps de l'ordre d'une centaine de femtosecondes (cela dépend du solvant), l'électron se localise sur un des ligands donnant naissance à un système qui s'apparente à un système à valence mixte, de symétrie C_2 (ou C_{2v}).

• Des études de rigidochromisme[58,59]permettent de soupçonner que la température provoque la localisation de la charge lors par exemple du changement de phase de fusion permettant de faire le lien entre les observations faites à l'état solide, c'est à dire charge délocalisée, et à l'état liquide, c'est à dire charge localisée.

•Dans un article de 2005, Wallin[60] et al estiment grâce à des expériences pompe sonde que l'électron change de ligand toutes les 1ps.



$[RuIII(LL)_2(LL^{\cdot-})]^{2+}$ $[RuIII(LL)_3{}^{1/3}]^{2+}$

Figure30 : A gauche l'électron peut être localisé sur un des ligands ; C'est le modèle de l'électron hopping[52]. A droite l'électron peut être délocalisé sur les trois ligands.

Comme je l'ai déjà souligné, nous avons trouvé très peu de référence théorique. Une étude des états excités effectuée par Daul[61] et al en DFT et en symétrie D_3 , sans optimisation des états, a permis de « débroussailler » la structure détaillée des différents états du complexe de $[Ru(bpy)_3]^{2+}$. Un travail utilisant la fonctionnelle B3LYP publié en 2002 par Zheng[62] et al sur

[51]Morris,D.E.,Hanck,K.W.,DeArmond,M.K., *J.Am.Chem.Soc,***1983**,105,3032-3038.
[52]Kober,E.M.,Sullivan,B.P.,Meyer,T.J., *Inorg.Chem.*,**1984**, 23, 2098.
[53] Bradley, P.G, Kress, N., Hornberger,B.A., Dallinger, R.F, Woodruff,W.H., *J.Am.Chem.Soc,***1981**, 103, 7441.
[54] Mallick,P.K., Strommen, D.P.,Kincaid,J.R., *J.Am.Chem.Soc,* **1990**,112,1686.
[55] Ma'nuel,D.J.,Strommen,D.P.,Bhuiyan,A.,Sykora,M.,Kincaid,J.R., J.Raman.Spectroscopy.**1997**,28,933.
[56] Saes,M., Bressler, C., Abela, R.,Grolimund, D., Johnson, S.L, Heimann, P.A, Chergui, M., *Phys. Rev Lett.,* **2003**,90,047403-1.
[57] Yeh, A.T,Shank,C.V., McCusker,JK., Science, 289, **2000**,935.
[58] Hipps, K.W, Crosby,G.A., *J.Am.Chem.Soc,* **1975**,97,7042
[59] Barigelletti,F., Juris, A., Balzani,V. Belser,P., von Zelewsky, A., Inorg Chem., 22, **1983,** 3335.
[60] Wallin. S., Davidsson, Jan., Modin, Judit., Hammarström, J.Phys.Chem.A., **2005**, 109,4697-4704.
[61] Daul,C., Baerends,E.J., Vernooijs, P., *Inorg.Chem*, **1994**, 33, 3538.
[62] Zheng,K.C. Wang,J.P.,Peng,W.L.,Liu,X.W.,Yun, F.C.,*J.Mol.Struc.*, **2002**, 582, 1.

la structure électronique et orbitalaire de l'état fondamental de plusieurs complexes de ruthénium permettra de jauger nos calculs sur l'état fondamental.
La première partie de notre travail a consisté à calibrer nos méthodes de calcul. Nous avons, dans un premier temps, cherché à reproduire les principaux états impliqués dans la photophysique de ces complexes.

III-3-Premiers Pas

III-3-1-Nos choix calculatoires

Le calcul des états électroniques excités de nos complexes de taille respectable, une soixante d'atome, reste un objectif difficile. La nécessité d'utiliser des méthodes corrélées, de prendre en compte l'effet de solvant et d'être capable de décrire les déplacements des noyaux suite à l'excitation électronique est un beau défi. Les méthodes avec traitement explicite de la corrélation sont encore difficiles d'utilisation et très contraignantes. Sortir des états Franck-Condon en CASPT2, prendre en compte les effets de solvant sur les spectres photochimiques sont des objectifs encore hors d'atteinte. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT)[63] est la méthode que nous avons choisi d'utiliser pour calculer les énergies d'excitation. Son utilisation est loin de faire l'unanimité. Le mauvais comportement asymptotique des fonctionnelles et donc la mauvaise description des états à transfert de charge sont connus. L'impossibilité de décrire les états multi-configurationnels et/ou des états à forte composante sur les configurations doublement excitées est souvent reprochée à la DFT. Tous les chercheurs impliqués dans les débats corrélation explicite versus DFT connaissent des exemples réellement catastrophique d'utilisation de la DFT et TDDFT. Inversement on peut citer de nombreux travaux où cette méthode s'est révélée une alliée puissante dans la résolution de jolis problèmes. L'accord acceptable entre des calculs de TDDFT et les résultats expérimentaux est de l'ordre de 0.1 eV-0.2eV sur les énergies de transitions verticales. Notons que c'est la précision attendue pour un calcul CASPT2[64].
Nous avons utilisé la fonctionnelle hybride B3LYP pour nos calculs ΔSCF et TDDFT. Les calculs ΔSCF permettent d'accéder à l'état triplet le plus bas dans sa géométrie relaxée. Dans ce cas nous utilisons une méthode unrestricted-DFT. Nous avons toujours porté une attention à la valeur de la contamination de spin et veiller à ce quelle soit toujours faible. C'est ainsi que nous avons pu calculer des énergies de transition en sortant des états Franck-Condon et donc se rapprocher des énergies d'émission expérimentales. De plus en partant de vecteurs d'essais astucieux le système converge lentement vers un épaulement de la surface d'énergie potentielle qui pourrait être un minimum à géométrie très étirée entre le métal et un ligand ou bien plus sûrement un état triplet MC dissociatif.

III-2-2-Premiers résultats

III-2-2-1-Le bloc d et L'état fondamental[65]

Dans leur état fondamental, les complexes $[Ru(LL)_3]^{2+}$ sont de symétrie D_3, l'axe z passant par l'axe d'ordre C_3 de l'octaèdre. La figure 31 représente les orbitales du bloc d d'un complexe $[Ru(bpz)_3]^{2+}$,dans l'état fondamental singulet optimisé en symétrie D_3 . Nous retrouvons les trois orbitales les plus hautes occupées (HO) de symétrie e et une de symétrie a1, apparentées aux orbitales nonliantes t_{2g} de l'octaèdre et trois orbitales vacantes (BV), la

[63] Jamorski, C., Casida, M., Salahub, D.R. , *J.Chem.Phys.***1996**,104,5134.
[64]Serrano-Andres,L.,Merchan,M., Roos B.O., Lindh, R., *J.Am.Chem.Soc,**1995,***117,3189.
[65] Les résultats présentés le sont pour les deux types de ligands LL=bipyridine et bipyrazine.

première de symétrie a_2 développée uniquement sur les ligands et les 2 orbitales dégénérées de symétrie e apparentées aux 2 antiliantes eg de l'octaèdre. Notons qu'une optimisation de géométrie à un niveau Hartree-Fock donne un spectre orbitalaire où des orbitales de même formes apparaissent dans un ordre énergétique différent, les HO, et la première BV étant des orbitales portées par les ligands.

III-2-2-2-Le bloc d, l'état ^{3}MLCT et l'état ^{3}MC.

III-2-2-2-1-Les énergies de transitions

L'excitation verticale par TDDFT de l'état fondamental optimisé génère des états excités singulets et triplets. L'état singulet possédant la plus forte force d'oscillateur a retenu notre attention, sans aucune hésitation car toutes les autres excitations possédaient des forces d'oscillateur très faibles. C'est un état construit sur plusieurs excitations, les plus fortes contributions revenant à des excitations de HO-1 → BV+1 et de HO-1 →BV. Quant à l'état triplet MLCT nous avons jeté notre dévolu sur celui qui montrait l'énergie de transition la plus basse. Nos résultats TDDFT et ΔSCF pour les états ^{3}MLCT sont rassemblés dans le tableau 12. Les deux dernières lignes du tableau offrant la comparaison avec les données expérimentales dans différents solvants et à différentes températures, facteurs dont dépend énormément la longueur d'onde de phosphorescence. Les résultats TDDFT sont présentés comme un couple de valeurs, où le premier chiffre correspond à la longueur d'absorption dans l'état singulet ^{1}MLCT depuis l'état fondamental, le second chiffre correspond à la longueur d'onde de phosphorescence calculée à partir de l'état ^{3}MLCT le plus bas.

	LL=bpy	LL=bpz
TDDFT (B3LYP)	428-544	449-584
ΔSCF	523	558
Expérience 77 K- MeOH/EtOH 298 K-H_2O[66]	 450[67]-578[68] 432-618	 441[69]-573[49] 442-618

Tableau 12 : Chaque couple de valeur correspond à longueur d'onde absorption λ_{abs} en nm- et à la longueur d'onde d'émission λ_{emis} en nm. Les calculs ΔSCF permettent de calculer la longueur d'onde d'émission à partir du triplet relaxé.

La qualité des résultats obtenus en TDDFT nous a très agréablement surpris. L'accord entre théorie et expérience est très satisfaisant. La caractérisation photophysique des états qui nous intéressent est possible avec les méthodes que nous avons choisies.
Les longueurs d'onde d'absorption est d'émission obtenues en TDDFT sont reproduites avec un erreur inférieure à 0.15 eV. De ce fait les résultats obtenus en optimisant les géométries du triplet le plus bas peuvent paraître de moins bonne qualité, même si l'écart théorie-expérience demeure dans la zone acceptable des 0.2eV. Nous verrons quel est l'effet du solvant sur ces valeurs.

III-2-2-2-2-Les géométries

Le tableau 13 montre les structures obtenues après optimisation de l'état fondamental, l'état ^{3}MLCT et l'état ^{3}MC pour le complexe $[Ru(bpy)_3]^{2+}$. Quelques commentaires :

[66] Vicendo,P.Mouysset,S.,Paillous,N.,Photochemistry and photobiology,1997,65(4),647.
[67] Cook,M.J.,Lewis,A.P.,McAuliffe G.S.G, Skarda,V., Thomson,A.J.,Glasper,J.L.Robbins,D.J., *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.2*, **1985**,705.
[68] Belser,P.,von Zelewsky,A., Juris,A. Barigelletti,F.,Balzani,V.,*Gazz.Chim.Ital*.,**1983**,113,731.
[69] Haga,M.,Dodsworth,E.S.,Eryavec,G.,Seymour,P., Lever,A.B.P.,*Inorg.Chem.*,**1985**,24,1901.

● la fonctionnelle B3LYP exagère les distances métal-ligand. Les calculs effectués par Zheng et al [62] sur ces mêmes complexes montraient déjà cette mauvaise tendance.
● la sphère de coordination du métal diminue lorsque l'on passe de l'état fondamental à l'état excité ^{3}MLCT. Une analyse orbitalaire qualitative montre que l'on s'attend à ce que les distances métal-ligand restent les mêmes dans l'état excité ^{3}MLCT. Dépeupler une OM non liante pour peupler une OM portée par les ligands ne devrait avoir aucune influence sur la sphère de coordination. Or il s'avère que cette diminution de l'ordre de 10% est un fait constaté habituellement dans les phénomènes d'oxydation de complexe d^6 en complexe d^5 du ruthénium[70]. Peut-être peut–on invoquer de simples effets coulombiens pour expliquer cette diminution de la sphère de coordination. En effet le métal voit son caractère cationique (RuII →RuIII) renforcé alors que la couronne de ligand gagne une charge négative $(LL)_3 \rightarrow (LL)^-_3$ lors de l'excitation ML.
●à l'exception de la distance métal-ligand on s'aperçoit que l'excitation ML laisse la géométrie de l'état excité pratiquement inchangée.

	$[Ru(bpy)_3]^{2+}$				$[Ru(bpz)_3]^{2+}$			
	Exp	EF	^{3}MLCT	^{3}MC	Exp	EF	^{3}MLCT	
Ru-N	2.06	2.13	2.11	2.45 ; 2.18	2.05	2.13	2.12	
-C-N|					1.33	1.33	1.34	
>C-N	1.35	1.35	1.35	1.35	1.37	1.34	1.37	
>C-C<	1.47	1.47	1.46	1.42	1.48	1.47	1.45	
CNC	118.0	119.1	119.8	119.0	118.0	117.9	118.4	
NRuN	78.7	77.5	77.9	72.0	78.6	77.7	77.7	
NRuNN	96.3	97.8	98.7	102.0	90	87.2	85.3	
2ligs	2.2	1.6	-1.3	7.2	4	1.398	-1.208	

Tableau 13 : Paramètres géométriques relatifs aux trois états étudiés. Exp : pour données expérimentales obtenues par rX[71], EF état fondamental, ^{3}MLCT pour l'état triplet et ^{3}MC pour l'état centré sur le métal. Les distances sont en Å, les angles de valence et les angles dièdres sont en degré. Le >C est le carbone impliqué dans la liaison C-C intraligand. 2ligs est le dièdre formé par les 2 plans des ligands.

● Nous avons réussi à localiser un état ^{3}MC de $[Ru(bpy)_3]^{2+}$. L'orbitale la plus haute occupée est représentée figure 32. On voit clairement que cette orbitale moléculaire est antiliante entre le métal et l'azote des ligands sur 2 liaisons en vis-à-vis. Ce caractère antiliant provoque l'allongement des distances azote-métal, à tel point qu'à la fin de l'optimisation de géométrie 2 distances Ru-N atteignent 2.45Å, les 4 autres restant autour de 2.18Å. Ces valeurs extrêmes sont compatibles avec le modèle proposé par Durham et al, illustré figure 33, pour expliquer la photodissociation. Pour ces auteurs il y aurait rupture d'une liaison Ru-N, substitution du site laissé vacant par un atome du solvant X^- , puis perte d'un ligand et insertion d'un deuxième atome présent dans le solvant. Ce dont sont sûrs les expérimentateurs, c'est que la substitution se fait avec rétention de configuration, ce qui impose de passer par un intermédiaire pyramide à base carrée (PBC) et interdit un intermédiaire bipyramide à base trigonale.

[70] Source de Jean-Pierre Launay. La diminution de distance est toujours <20%
[71] Rillema, D.P, Jones,D.S., *Chem soc.Chem comm,* **1979**,19,849

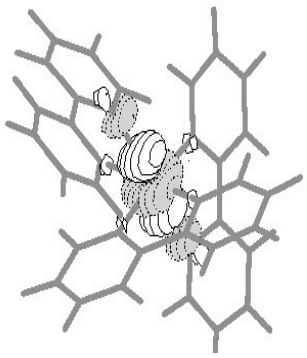


Figure 32 : SOMO du ^{3}MC optimisé

La SOMO occupée dans l'état ^{3}MC laisse présager qu'effectivement la perte du premier azote va conduire à un intermédiaire PBC. Dans l'état actuel de nos investigations, il serait difficile d'aller plus loin au risque de sur- interpréter nos premiers résultats.

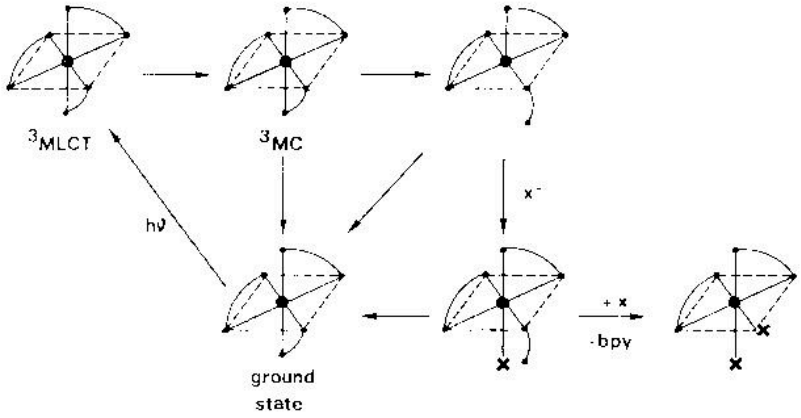
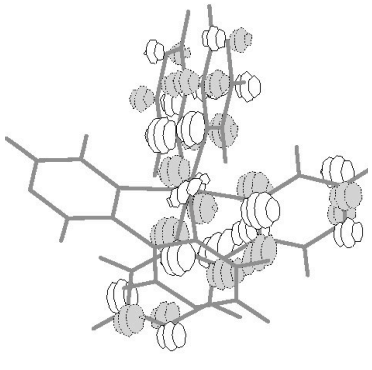
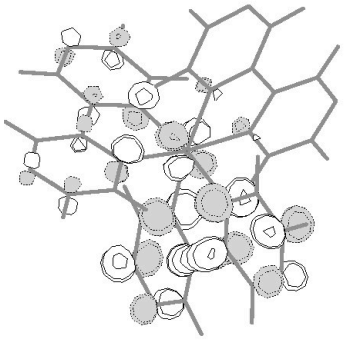


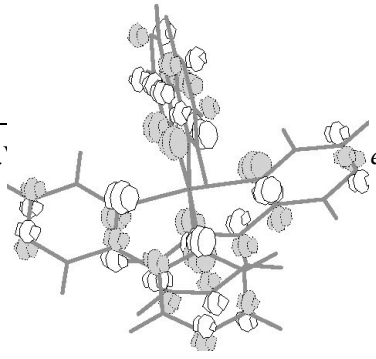
Figure 33 : Modèle proposé par Durham et al[72]. Illustration des étapes possibles menant aux phénomènes de photodéchélation dans l'état ^{3}MC.



——— e(eg)



——— e(eg)



——— a2

[72] Durham, B.,Caspar.,J.' *em.Soc* ,**1982**,104,4803.

Figure 31 : Orbitale du bloc d de l'état fondamental du complexe $[Ru(bpz)_3]^{2+}$. L'axe z coïncide avec un axe C_3 .

III-3-Perspectives

III-3-1-Perspectives Immédiates

Nos premiers résultats sont encourageants. La fonctionnelle B3LYP, l'utilisation de la méthode TDDFT nous ont donné entière satisfaction. Nous allons continuer à travailler avec ces outils tant que les observables le permettront.

LE SOLVANT

Actuellement tous nos calculs sont en phase gazeuse. Le solvant joue bien évidemment un rôle important dans toutes ces problématiques biologiques et tous nos calculs doivent être reproduits en phase liquide. Pour ce faire nous testerons des modèles de solvant de type continuum (PCM, COSMO) ainsi que des modèles d'eau explicite à l'aide de méthode hybride de type QM/MM. Très récemment des travaux[73]effectués sur un complexe $[Ru(bpy)_2$ dppz$]^{2+}$ ont montré que le solvant pouvait changer la nature des transitions impliquées dans la description des états triplets à transfert de charge.

L'ADDUIT

AVEC UNE BASE DE L'ADN

Comme je l'ai déjà signalé les complexes de ruthénium sont très connus pour leur activité nucléasique (ils coupent l'ADN). Mais leur mode d'action est très diversifié. Certains d'entre eux agissent sur l'ADN en provoquant des transferts d'électron qui auront des effets différents : photoclivage ou bien formation de photoadduit. D'autres complexes n'agissent qu'indirectement et ont besoin de dioxygène pour oxyder la guanine selon une réaction de Diels-Alder. Ce sont les ligands polypyridiliques qui gouvernent cette différence de réactivité. Le complexe $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ a besoin de dioxygène pour interagir avec l'ADN, au contraire le complexe $[Ru(bpz)_3]^{2+}$ agirait directement par formation d'un photoadduit avec une guanine[66]. Une structure possible de cet adduit est présentée figure 34.

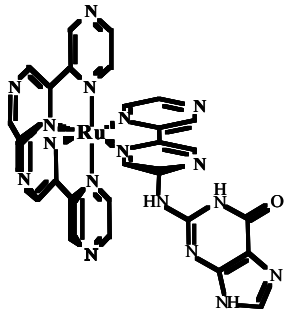


Figure 34 : structure possible du photoadduit entre le $[Ru(bpz)_3]^{2+}$ et une guanine

Pourquoi cette structure ? Tout simplement en faisant une analogie avec une des seules structures connues de photoadduit entre un complexe de ruthénium le $[Ru(TAP)_3]^{2+}$et une guanine. Ce photoadduit caractérisé par Jacquet et al.[74] , est représenté figure 35.

[73] Batista,E.R.,Martin,R.L., *J.Phys.Chem.A.*, **2005**,109,3128.
[74] Jacquet.L.,Davies,D.R.,Kirsch-De Mesmaeker,A., Kelly,J.M. *J.Am.Chem.Soc,.***1997**,119,11763.

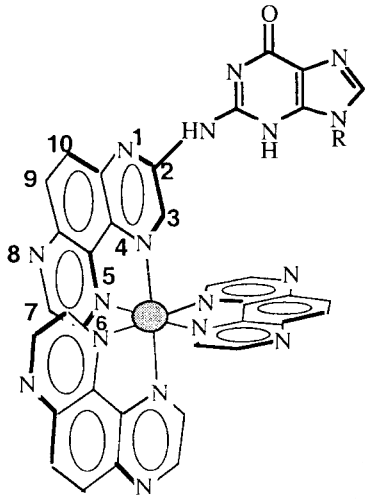


Figure 35 : structure du photoadduit entre le $[Ru(TAP)_3]^{2+}$ et une guanine

Il me semble important de comprendre comment se forme l'adduit entre le complexe $[Ru(bpz)_3]^{2+}$ et la guanine avant d'entreprendre l'étude de l'inhibition de la SOD par ce même complexe. Le mécanisme qui nous servira d'hypothèse de calculs est celui proposé ci_dessous par Jacquet et al[74].

$$[Ru(L)_3]^{2+*} + GMP \rightarrow [Ru(L)_2(L^{\cdot -})]^{+} + GMP^{\cdot +}$$
$$[Ru(L)_2(L^{\cdot -})]^{+} + GMP^{\cdot +} \rightarrow [Ru(L)_3]^{2+} + GMP$$

Il s'agira ici de discuter de la formation de l'adduit covalent, d'en proposer une structure et d'en déterminer un profil réactionnel de formation. Nous tenterons d'expliquer pourquoi des ligands très courants comme des ligands bipyridine n'ont aucune action directe avec l'ADN. Pour ce faire des calculs des potentiels rédox associés à l'étude des fonctions de Fukui devrait nous permettre de confirmer le rôle clef des réactions à transfert d'électrons dans toute cette problématique. Si nous franchissons cette étape, des calculs TDDFT sur l'adduit nous permettrons de discuter de la signature expérimentale observée par spectroscopie UV visible lors de la formation de ce photoadduit.

AVEC UN ACIDE AMINE

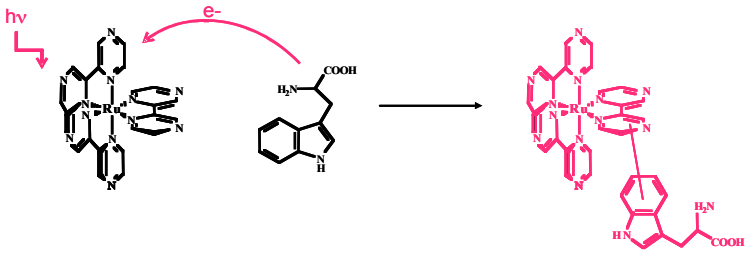


Figure 36 : Y-at-il formation de photoadduit entre un complexe de ruthénium et un triptophane ?

Les résultats expérimentaux originaux obtenus par Patricia Vicendo et son équipe montrent que la SOD humaine interagit avec le complexe de ruthénium par l'intermédiaire du

tryptophane situé à la périphérie de l'enzyme. Le mécanisme d'interaction est inconnu. Nous voulons répondre à plusieurs questions :
Y'a-t-il formation d'un photoadduit, comme montré figure 36, entre le complexe et l'acide aminé comme c'est le cas avec l'ADN ?
Pour cette étude nous nous appuierons sur la connaissance de la photoactivité de ces complexes sur les bases de l'ADN.
Pour rationaliser la différence de réactivité des nombreux complexes de ruthénium en fonction de la nature du ligand nous pensons utiliser la théorie de Marcus appliquée aux transferts d'électron entre deux états et calculer le terme de couplage électronique. Ce terme de couplage sera le paramètre de mesure de la réactivité différentielle de ces complexes.

LA SOD

La figure 37 est une représentation schématique du site actif de La SOD. Le site actif de la SOD est un cuivre complexé par 4 histidines dont l'une complexe également un atome de zinc. Cette histidine déprotonée, dans laquelle est délocalisé un électron constitue un pont entre les deux atomes métalliques. Trois histidines achèvent de coordonner l'atome de cuivre, tandis que deux autres, assistées d'une asparagine, complètent la coordination de l'atome de zinc.

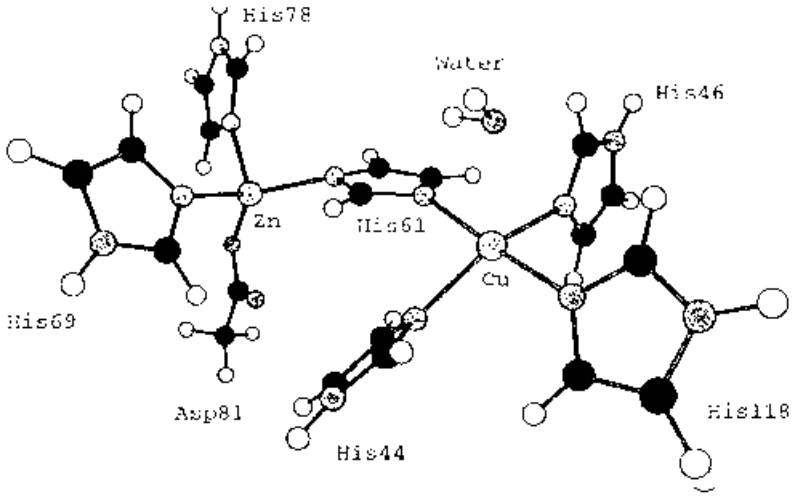
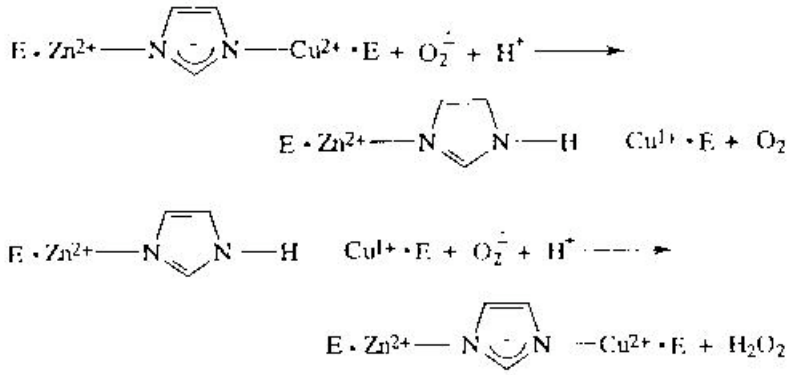


Figure 37 : Schématisation du site actif de la SOD.

Que se passe t-il dans ce site actif ?
L'ion superoxyde commence par réduire l'ion cuivrique pour former du dioxygène. Ensuite un autre ion superoxyde oxyde l'ion cuivreux pour former le peroxyde d'oxygène. Les protons nécessaires à la formation de H_2O_2 sont extraits du milieu aqueux. Le mécanisme peut être détaillé comme suit :



où E représente le reste de la chaîne protéique.

L'objectif de cette étude est la compréhension à un niveau atomique détaillé de la réorganisation de la SOD suite à l'action du complexe de ruthénium ainsi que la compréhension de l'action d'un deuxième ^{3}MLCT sur le cuivre enfoui dans la SOD comme le montre la figure 28. Or ce canal très étroit chargé positivement ne permet pas au complexe de ruthénium d'atteindre le cuivre, sauf, bien sur, si l'action d'un premier complexe à la surface provoque une forte réorganisation.
Comment l'action du complexe à la surface de l'enzyme se propage t-elle jusqu'à l'atome de cuivre ?
S'agit-il d'un mécanisme à une étape ?
Est-ce par un simple transfert d'électron initié par une réaction d'oxydo-réduction que le complexe de ruthénium inhibe la SOD ?
S'agit-il d'un mécanisme à deux étapes comme le suggère les résultats expérimentaux obtenus par l'équipe de Patricia Vicendo?
Cette étude sera réalisée grâce à la méthode QM/MM où une petite partie du système d'intérêt est traitée quantiquement sous la contrainte approximée du reste de l'enzyme et du solvant. Cette petite partie sera progressivement déplacée (le tryptophane ou la tyrosine est loin du cuivre) vers le centre actif de la molécule afin de voir si on peut suivre la réorganisation induite par la formation de l'adduit. Au niveau du site actif nous regarderons comment maintenant un nouveau complexe de ruthénium excité peut interagir avec l'atome de cuivre. Un ligand bipyrazine peut–il modifier la sphère de coordination du cuivre ou bien provoquer l'oxydation d'une histidine du site actif ? A notre connaissance une seule étude théorique de l'interaction de la SOD[75] avec l'ion superoxyde a déjà été entreprise sur un système modèle d'enzyme et nous aidera pour nos travaux.

[75] CuZn Superoxide Dismutase Geometry Optimization, Energetics, and Redox Potential. Calculations by Density Functional and Electrostatic Methods. Robert Konecny, Jian Li, Cindy L. Fisher, Valerie Dillet, Donald Bashford and Louis Noodelman. Inorg.Chem. 1999,38,940-950.

Chapitre IV : Conclusion

Les trois chapitres présentés dans ce mémoire illustrent trois facettes de mes activités de recherche. Toutes trois ont comme point commun les systèmes de grandes tailles. Les deux premières thématiques, d'ordre méthologique, visaient à améliorer et à développer des méthodes originales pour traiter les systèmes de grandes tailles. Dans le premier chapitre j'ai rappelé les grandes lignes de mon travail de thèse avec la mise au point d'un modèle de solvatation avec eau explicite d'un grand système biologique. Ce travail a permis de soulever quelques questions sur les méthodes de solvatation alors utilisées à l'époque, où il était fait peu de cas de la densité de l'eau dans les simulations et où les calculs sur les observables dynamiques étaient très souvent erronés à cause de la présence de cavité dans le bulk. Notre tentative de calcul d'énergie libre par la méthode de perturbation thermodynamique a été très décevante. Mais je remercie Jean Durup de n'avoir jamais hésité à nous lancer dans des sujets vierges et dangereux pour une liste de publication. Je ne suis pas sûre d'avoir ce courage.
Ma conversion vers la chimie quantique avec le développement des Potentiels de groupes effectifs a montré qu'il était souvent possible de découper un système chimique en deux parties : une partie spectatrice et une partie active. C'est encore un travail de modélisation. Il faut arriver à comprendre les facteurs qui gouvernent la spécificité chimique du groupe spectateur pour pouvoir réduire un système complexe en un système plus simple sans perdre les informations pertinentes. Le chapitre II de ce mémoire présente une méthode d'obtention de potentiel moléculaire ainsi que les résultats que nous avons obtenus. Notre travail de mise au point a permis petit à petit d'en faire des outils fiables.
Ces potentiels moléculaires sont capables de rendre de très grands services pour tout ce qui concerne l'étude de la structure et de la réactivité de molécules à l'état fondamental et à l'état excité et ceci en dépit des anomalies et des limites que j'ai soulignés à la fin du chapitre II. Les différents tests que nous leur avons fait subir montrent que :

- Ils peuvent être utilisés à tous les niveaux de calculs (HF,MP2, CASs, CC,DFT)
- La caractérisation de minima et/ou de points stationnaires sur une surface est satisfaisante
- L'interprétation de la partie active reste possible et ceci par toutes les méthodes chères à la chimie quantique (diagramme de Walsh, Théorie des Orbitales Moléculaire).
- Leur utilisation dans le cadre de l'étude des propriétés magnétiques du complexe du fer a permis de soulever quelques interrogations sur les compétences d'un Hamitonien de spin très largement utilisé.

Evidemment il reste des améliorations à apporter pour que cette méthode acquière le caractère indiscutable des potentiels atomiques.
Tout ce travail m'a permis de découvrir le monde de la chimie quantique aidé en cela par Romuald Poteau et Jean-Louis Heully.
L'étude de la photoréactivité du Ruthénium est un projet qui me permet de combiner le savoir faire que j'ai acquis en chimie quantique et de revenir à des problématiques biologiques qui étaient mes objectifs premiers. La perspective de travailler avec les expérimentateurs me réjouit. Arriver à glisser derrière leurs observations expérimentales des concepts théoriques est un jeu d'esprit passionnant. Le sujet s'y prête particulièrement. Il va falloir être capable de décrire la réactivité d'une molécule sur une surface d'énergie potentielle excitée, de décrire la réactivité de ces molécules à l'aide de leur potentiel Redox, et l'on sait bien que de gros efforts méthodologiques sont à faire pour arriver à cette observable. Enfin j'espère que l'utilisation d'une méthode QM/MM va nous permettre d'élucider le mécanisme d'inhibition de la SOD par un complexe photoactivé. Si nous arrivons à cet objectif notre collaboration peut conduire à une interactivité théorie-expérience fructueuse. Un des fruits de notre collaboration sera peut-être un jour le test d'un super complexe aux propriétés anticancéreuses redoutables. D'un pont de vue plus fondamental j'espère un peu de

temps consacrer à la compréhension du phénomène de localisation/délocalisation de l'électron dans l'état excité, et d'entreprendre des études de dynamique, qui pourraient amener un éclairage important de ce processus.