

Exercices de modélisation moléculaire

Compétences à maîtriser à l'issue des exercices de cette fiche de travaux dirigés :

- **Connaitre** les différentes approches, mécanique moléculaire, semi-empirique et quantique de modélisation moléculaire et leurs champs d'application
- **Savoir décrire** en détails un modèle de mécanique moléculaire et **proposer une argumentation** lors du choix d'un modèle de mécanique moléculaire afin de modéliser une structure chimique
- **Savoir identifier** lors d'un calcul de modélisation moléculaire si la structure obtenue correspond à un point selle ou un état stable
- **Calculer** l'énergie potentielle d'une structure chimique modélisée et certaines de ses propriétés physico-chimiques
- **Commenter et valider/ invalider** une approche de modélisation moléculaire par comparaison avec des observables expérimentales
- **Connaitre** les principales approches d'exploration de la PES d'une molécule non-rigide et les mettre en œuvre
- **Evaluer** la proportion relative de deux ou plusieurs structures isologues

Exercice I : Etude de deux dérivés cycliques

A. Etude du méthoxycyclohexane

1. Quelles sont d'après la littérature les conformations caractéristiques qui décrivent méthoxycyclohexane ? Identifier les conformères caractéristiques. Quel est le conformère le plus stable ?
2. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, calculer l'énergie potentielle de chaque conformère du méthoxycyclohexane et calculer leur proportion à 25°C. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).

B. Etude du 2-méthoxytétrahydropyrane

Le 2-méthoxytétrahydropyrane est obtenu en substituant un atome de carbone du cycle du cyclohexane du méthoxycyclohexane par un atome d'oxygène

1. Quels sont les conformères caractéristiques du 2-méthoxytétrahydropyrane. Quel est le conformère le plus stable ?
2. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, calculer l'énergie potentielle de chaque conformère du 2-méthoxytétrahydropyrane et calculer leur proportion à 25°C. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).

C. Conclusion de l'étude

1. Est-il possible de comparer la stabilité relative des conformères du méthoxycyclohexane et du 2-méthoxytétrahydropyrane en terme énergétique ?
2. Commenter la proportion relative des conformères dans chacun des cas

Exercice II : Etude de deux dérivés 1,2-disubstitués de l'éthane

A. Etude du 1,2-dichloroéthane

Soit φ l'angle dièdre Cl-C-C-Cl du 1,2-dichloroéthane

1. Quelles sont d'après la littérature les conformations caractéristiques qui décrivent le 1,2-dichloroéthane ? Tracer schématiquement l'hypersurface à une dimension $E_p=f(\varphi)$ de cette molécule
2. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire dont les caractéristiques seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le

processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé.), et de l'outil « Potential » donner l'allure de $E_p=f(\varphi)$.

3. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire dont les caractéristiques seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé.), et d'une minimisation sous contraintes donner l'allure de $E_p=f(\varphi)$.
4. Comparer et commenter les différentes approches des questions 2 & 3 au résultat a priori attendu (question 1)

B. Etude de l'éthane-1,2-diol

Soit φ l'angle dièdre (HO)-C-C-(OH) de l'éthane-1,2-diol

1. Quelles sont d'après la littérature les conformations caractéristiques qui décrivent l'éthane-1,2-diol ? Tracer schématiquement l'hypersurface à une dimension $E_p=f(\varphi)$ de cette molécule
2. Construire deux conformations de l'éthane-1,2-diol, l'une gauche comportant une liaison H, l'autre anti. Comparer leur énergie potentielle relative dans différents modèles de mécanique moléculaire (MM+) et semi-empiriques (AM1, PM3). Enregistrer pour l'une des méthodes et pour l'une des conformations précédentes le fichier .log et analyser les informations qu'il contient.
3. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, et de l'outil « Potential » donner l'allure de $E_p=f(\varphi)$. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).
4. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, et d'une minimisation sous contraintes donner l'allure de $E_p=f(\varphi)$. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).
5. Comparer et commenter les différentes approches des questions 3 & 4 au résultat a priori attendu (question 1)

Exercice III : Etude du coranulène et du biphényle

A. Etude du coranulène

Modéliser la structure du coranulène (*Figure 1*) dans les modèles MM⁺ et AM1. Quel est le modèle le plus adéquat pour décrire ce type de structures ?

B. Etude du biphényle

Soit φ l'angle dièdre qui relie les deux groupements phényle du biphényle (*Figure 2*). Expérimentalement, la valeur de φ a été déterminée en phase gazeuse égale à 45°.

1. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, et de l'outil « Potential » donner l'allure de $E_p=f(\varphi)$. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).
2. A l'aide d'un calcul de modélisation moléculaire utilisant i) une méthode de mécanique moléculaire, ii) une méthode semi-empirique, au choix, et d'une minimisation sous contraintes déterminer la valeur de φ du biphényle pour chaque méthode et sa valeur de l'énergie potentielle associée. Les caractéristiques de chaque calcul de modélisation moléculaire seront précisées (modèle utilisé, description des fréquences pertinentes de l'analyse de rotation-vibration, précision dans le processus de minimisation d'énergie, algorithme utilisé..).
3. Quel est le modèle le plus adéquat pour décrire ce type de structures ?

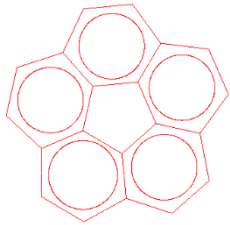


Figure 1: structure du coranulène

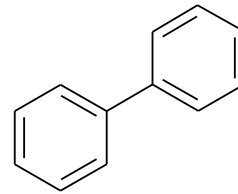
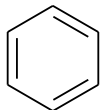


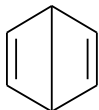
Figure 2: structure du biphényle

Exercice IV : Etude de la stabilité relative de différents isomères du benzène

1. Modéliser les différents isomères du benzène, présentés dans la **Figure 3**, dans le modèle AM1. Comparer leur stabilité.



Benzène de Kékulé



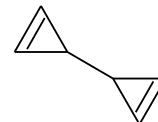
Benzène de Dewar



prismane



benzvalène



3,3-biscyclopropène

Figure 3: structures chimiques de différents isomères du benzène

2. Modéliser les deux structures indiquées dans la **Figure 4**, puis calculer le bilan thermodynamique de la réaction isodesmique de la **Figure 5**. L'encombrement stérique peut-il permettre de stabiliser le benzène de Dewar ?

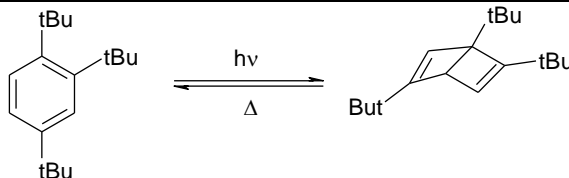


Figure 4: structures de deux dérivés du benzène tri-substitué par des groupements tertibutyle

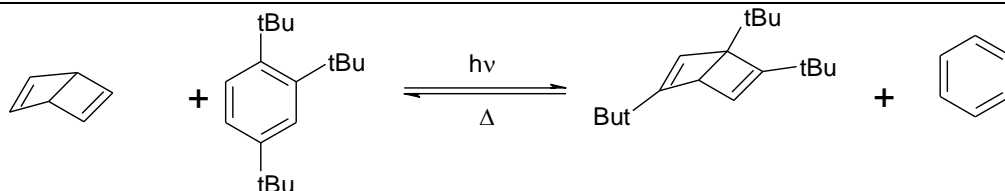


Figure 5: réaction chimique impliquant le benzène sous sa forme benzène de Dewar et benzène de Kékulé

Exercice V : Détermination de propriétés physico-chimiques

1. A partir de méthodes de mécanique classique et de mécanique quantique au choix dont les caractéristiques seront précisées, déterminer les caractéristiques géométriques du chloroforme. Au regard des données expérimentales reportées dans la **Table 1**, indiquer la méthode la plus adéquate pour ce type de composé.

Table 1 : Données expérimentales du chloroforme

$d(\text{CCl})/\text{Å}$	1.778
$d(\text{CH})/\text{Å}$	1.086
angle (HCH)/°	110.7

2. Calculer les moments dipolaires des molécules suivantes : eau, ammoniac, chloroforme et bromoforme dont les valeurs expérimentales sont reportées dans la **Table 2**, par mécanique moléculaire et par deux méthodes semi-empiriques au choix dont les caractéristiques seront précisées. Commenter le choix de la méthode de calcul ?

Table 2 : Moments dipolaires expérimentalement déterminés de différentes molécules exprimés en Debye

Molécule	Etat physique	Moments dipolaires (D)
eau	phase gazeuse	1.86
ammoniac		1.47
chloroforme	en solution dans le benzène	1.11
bromoforme		0.99

Exercice VI : Etude d'un équilibre céto-énolique

1. La butan-2-one peut exister sous sa forme cétone, mais également sous une forme énolique. A l'aide d'une modélisation de type semi-empirique appropriée, calculer l'énergie des deux formes. Quelle est la plus stable ? En déduire la proportion relative de chacune des formes à 25°C.
2. Répondre à la même question que la précédente, mais en considérant cette fois l'équilibre céto-énolique du 3-oxobutanoate d'éthyle, de formule EtO-(C=O)-CH₂-(C=O)-Me.
3. Comparer et commenter les proportions relatives des isomères cétone et énol dans les deux cas de figures précédents.

Exercice VII : Etude du myo-inositol

Membre de la famille des vitamines B, l'inositol intervient dans le métabolisme des graisses et en association avec la choline et la biotine. La structure du myo-inositol est présentée dans la **Figure 6**.

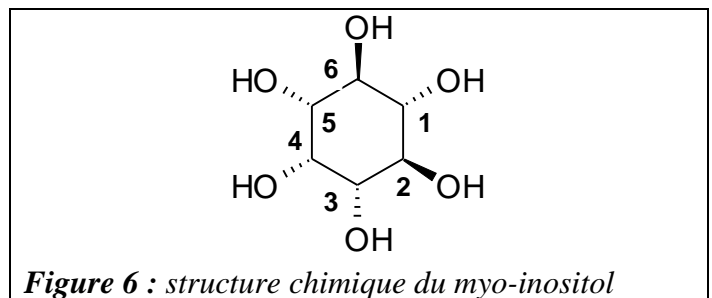


Figure 6 : structure chimique du myo-inositol

1. Des deux isomères possibles pour le myo-inositol, quel est le plus stable ? Evaluer l'ordre de grandeur de la proportion relative des deux isomères, en indiquant le cadre dans lequel cette estimation est réalisée.
2. Une solution de myo-inositol est étudiée par RMN ¹H. Les valeurs de constantes de couplage scalaire ¹H-¹H sont mesurées. Pour interpréter ces valeurs, le modèle numérique de l'**Equation 1** s'appuyant sur le modèle de Karplus peut être utilisé.

${}^3J_{ij}^{exp} (Hz) = A + B \cos[\Phi_{ij}] + C \cos[2\Phi_{ij}]$ <p>avec A= 4.22 Hz, B=-0.5 Hz et C= 4.5 Hz, et Φ_{ij} désigne l'angle dièdre liant Hi à Hj</p>	<p>Equation 1 : Equation de Karplus proposée dans le cas du myo-inositol:</p>
---	--

Modéliser la structure de l'isomère le plus stable du myo-inositol par différents modèles de champ de forces de mécanique moléculaire (MM+, AMBER, OPLS) et méthodes semi-empirique (AM1 et PM3). Rassembler les résultats sous la forme d'un tableau et les commenter. Quel est la modélisation le plus adaptée pour décrire la structure du myo-inositol? La comparaison des résultats et le classement des méthodes pourra s'appuyer par exemple sur le calcul de la grandeur $RMS = \sqrt{\sum_{i=1}^N ({}^3J_{ij}^{exp} - {}^3J_{ij}^{calc})^2} / N$, où N désigne le nombre de mesures expérimentales.

Méthodes de calcul	Energie (kcal/mol)	ϕ_{ij}	J_{ij}^{exp} (Hz)	J_{ij}^{calc} (Hz)	$(J_{ij}^{exp} - J_{ij}^{calc})^2$	RMS	classement
			9.0				
			9.2				
			3.1				