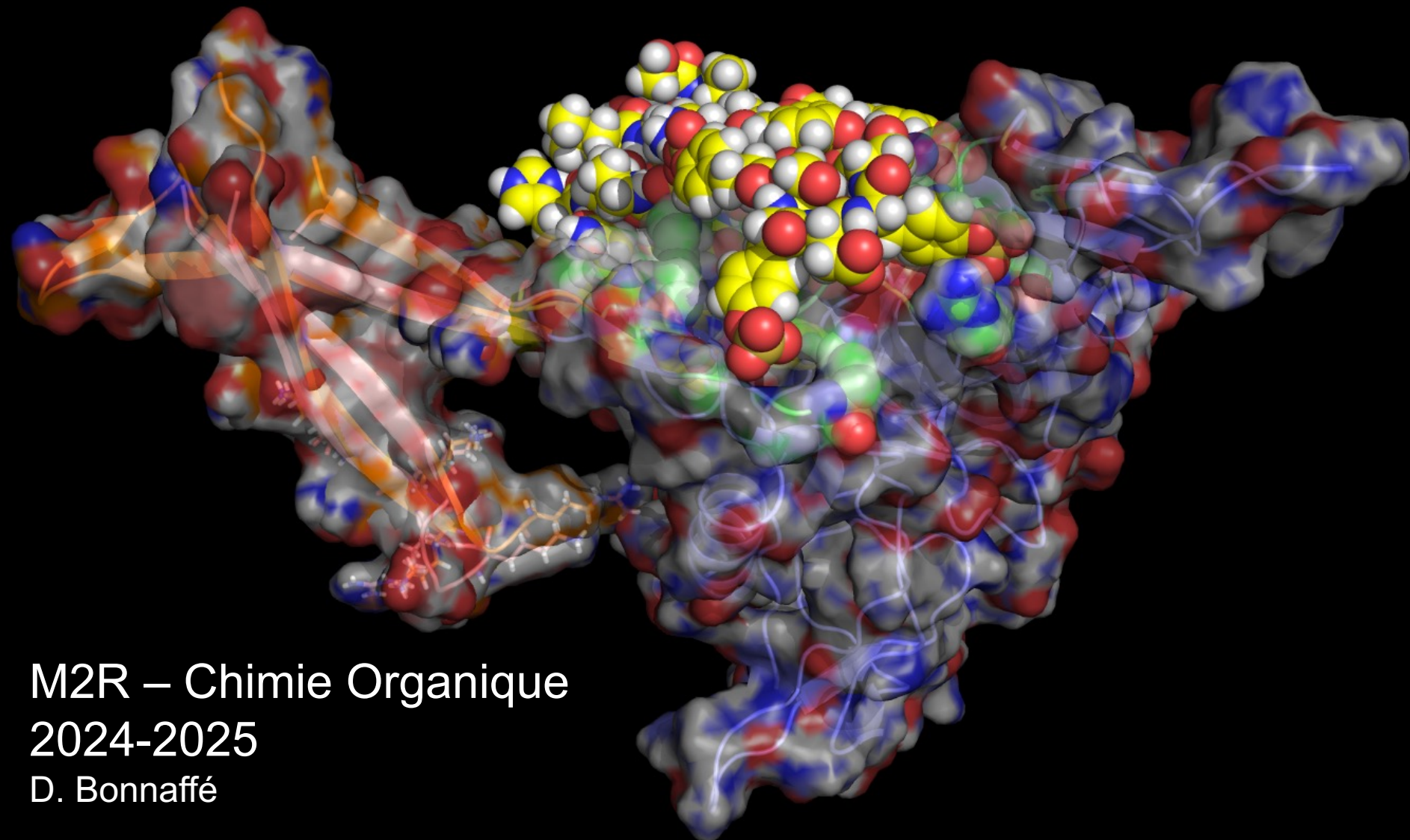


## Partie 1 : Mécanique Moléculaire et Recherche Conformationnelle



M2R – Chimie Organique

2024-2025

D. Bonnaffé

□ Modèle ??

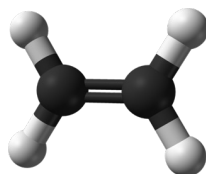
□ Molécule ??

◆ **Liaison localisée**

Mise en commun de deux électrons

Théorie de Lewis

Théorie du lien de valence = hybridation



◆ Ensemble **de boules et ressorts**

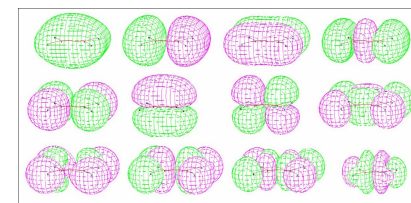


ou

**Liaison délocalisée**

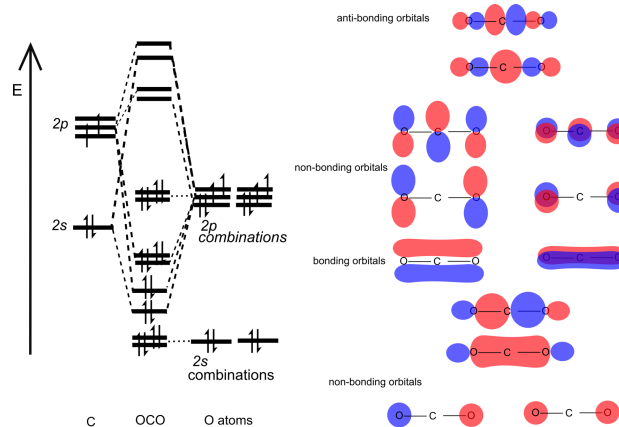
Electrons délocalisés  
sur la molécule

Théorie des Orbitales Moléculaires



ou

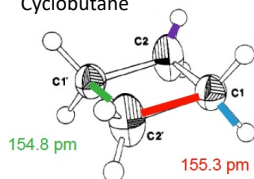
**de noyaux et d'électrons ?**



## ❑ Quelles propriétés d'une molécule souhaite-t-on prévoir ??

### ◆ Propriétés géométrique

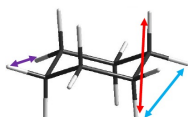
Cyclobutane



*J. Am. Chem. Soc., Vol. 114, No. 20, 1992*

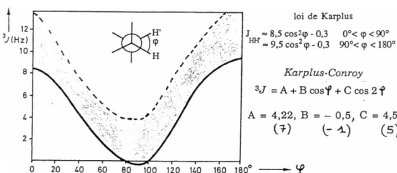
À comparer avec  
diffraction RX,  
données RMN, IR

### ◆ Propriétés spectrales :



	$H_{\alpha}H_{\alpha}$	$H_{\alpha}H_{\beta}$	$H_{\beta}H_{\beta}$
$\varphi$ (°)	180	60	60
$^3J$	11,8	3,9	3,9

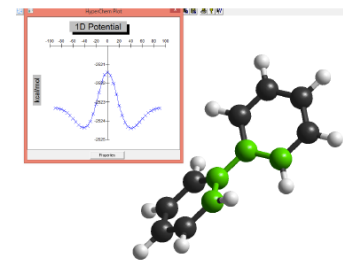
Loi de Karplus



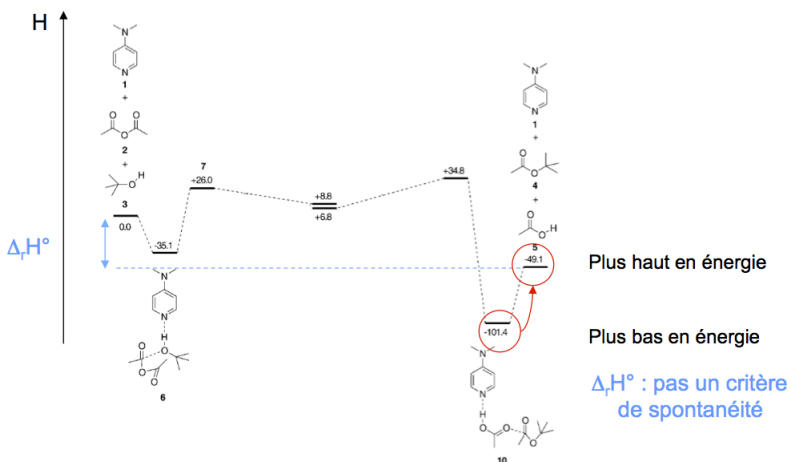
Biphényle

Epotentielle minimale = -2524 kcal/mol

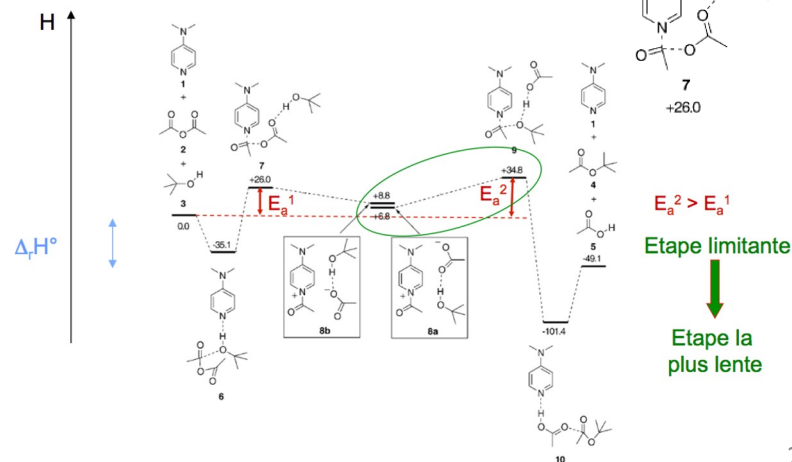
Angle dièdre = 40°



### ◆ Propriétés thermodynamiques



### ◆ Propriétés cinétiques/réactionnelles :



## □ Géométrie : arrangements des atomes dans l'espace => isoméries

### ◆ Arrangements des atomes dans l'espace => isoméries

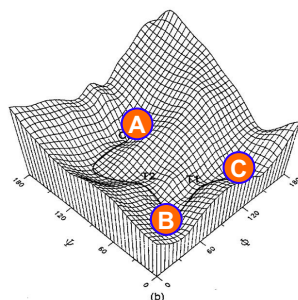
- Isomères de constitution : même formule brute, formule développée différente
  - Squelette
  - Fonction
  - Position
- Stéréoisomères : même formule développée
  - Isomérisie de configuration : passage d'un stéréoisomère à l'autre nécessite la rupture d'une liaison
  - Isomérisie de conformation : passage d'un stéréoisomère à l'autre par rotation autour d'une liaison  $\sigma$

### ◆ Comparer les énergies => Calcul de l'énergie

### ◆ Trouver les géométries associées aux minima et maxima d'énergie

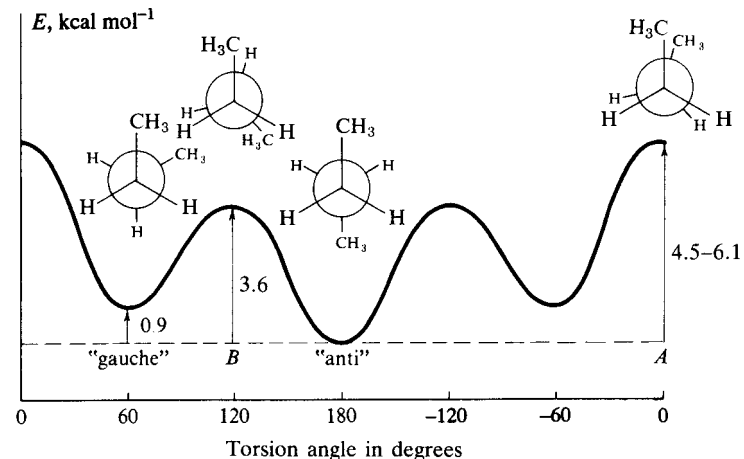
=> Minimisation

=> Recherche conformationnelle



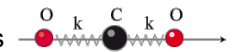
## □ Hyperchem : prise en main

- ◆ Construction/visualisation de molécules
- ◆ Coordonnées internes/coordonnées cartésiennes
- ◆ Manipulation de molécules
- ◆ 2 conformères "intéressants" du butane
- ◆ 3 conformères "intéressants" du glycol (ethane-1,2-diol)
- ◆ 4 conformères "intéressants" du méthylcyclohexane



## 1. Calcul d'énergie en Mécanique Moléculaire

### 1.1. Champ de Force

- Objectif : établir un modèle mathématique qui représente aussi bien que possible les variations d'énergie de la molécule en fonction de sa géométrie
- Ensemble de boules et ressorts  = ensemble de boules soumises à des forces
- CHAMP de FORCES = combinaison des forces s'appliquant à chaque boule
  - Une force conservative dérive d'un potentiel
- CHAMP de FORCES = modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire
- Calcul d'une "Energie Stérique" ( $E_{MM}$ ) en faisant la somme de différentes contributions à des écarts d'énergie par rapport à des situation de référence considérées comme les plus stables

### 1.2. Définition du champ de force

Choix des types de changements de géométrie qui contribuent aux variations d'énergie

Choix de l'expression mathématique permettant d'associer une variation d'énergie à un changement de géométrie

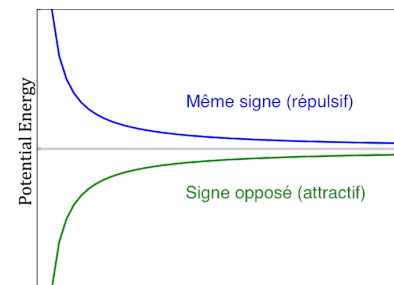
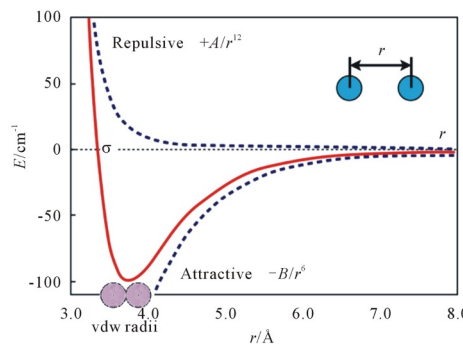
AMBER

$$E_{\text{pot}} = \sum_b K_2 (b - b_0)^2 + \sum_{\theta} H_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\phi} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)]$$

(1)                      (2)                      (3)

$$+ \sum \epsilon [(r^*/r)^{12} - 2(r^*/r)^6] + \sum q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij} + \sum \left[ \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right]$$

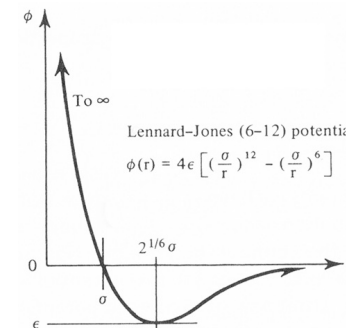
(4)                      (5)                      (6)



CHARMM22

$$V = \sum_{\text{bonds}} k_b (r - r_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{impropers}} k_l (l - l_0)^2$$

$$+ \sum_{i>j} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right) + \sum_{\text{torsions}} k_{\phi} [1 + \cos(n\phi - \delta)]$$



## ◆ 1.2. Définition du champ de force

AMBER

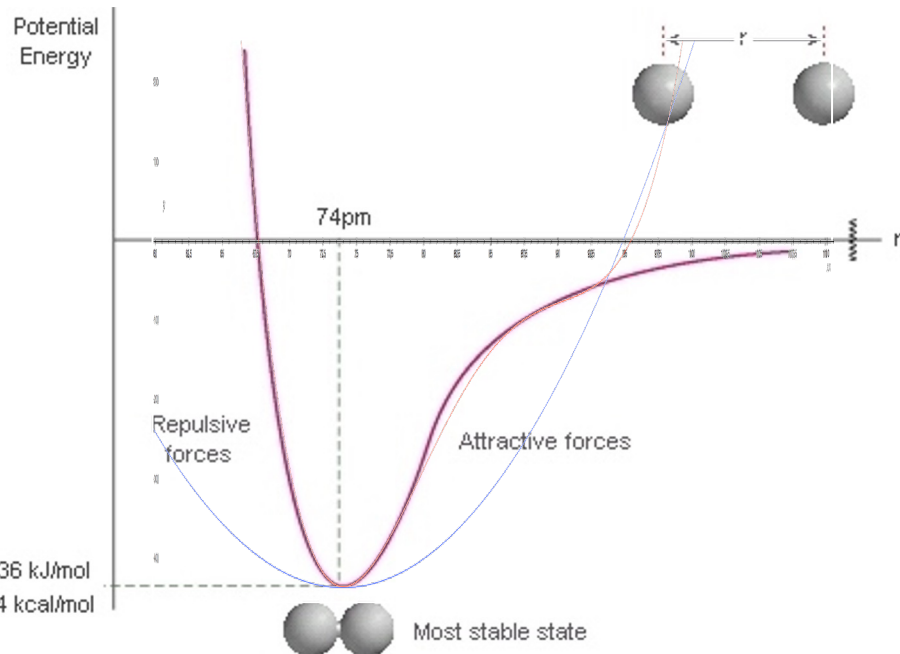
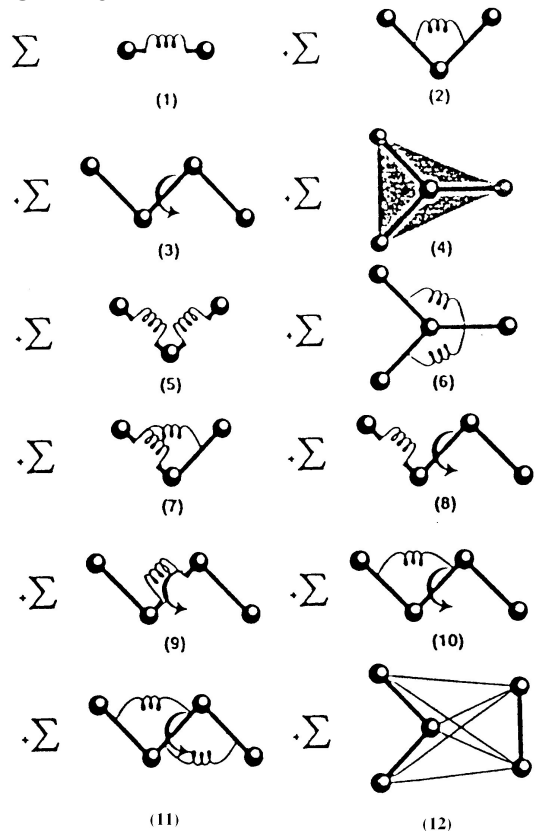
$$E_{pot} = \sum_b K_2 (b - b_0)^2 + \sum_{\theta} H_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\phi} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)]$$

(1) (2) (3)

$$+ \sum \epsilon [(r^*/r)^{12} - 2(r^*/r)^6] + \sum q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij} + \sum \left[ \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right]$$

(4) (5) (6)

CVFF91



$$E_{pot} = \sum_b [K_2 (b - b_0)^2 + K_3 (b - b_0)^3 + K_4 (b - b_0)^4]$$

(1)

$$+ \sum_{\theta} H_2 (\theta - \theta_0)^2 + H_3 (\theta - \theta_0)^3 + H_4 (\theta - \theta_0)^4 + \sum_{b'} \sum_{\phi} (b' - b'_0) [V_1 \cos \phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi]$$

(2) (9)

$$+ \sum_{\phi} [V_1 [1 + \cos(\phi - \phi_0^1)] + V_2 [1 + \cos(2\phi - \phi_0^2)] + V_3 [1 + \cos(3\phi - \phi_0^3)]] + \sum_{\theta} \sum_{\phi} (\theta - \theta_0) [V_1 \cos \phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi]$$

(3) (10)

$$+ \sum_{\chi} K_{\chi} \chi^2 + \sum_b \sum_{b'} F_{bb'} (b - b_0) (b' - b'_0) + \sum_{\theta} \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) + \sum_{\phi} \sum_{\theta} \sum_{\theta'} K_{\phi\theta\theta'} \cos \phi (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0)$$

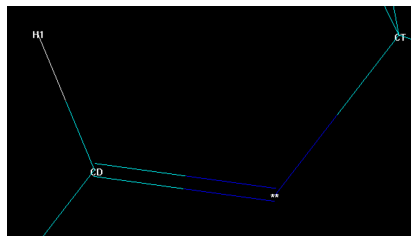
(4) (5) (6) (11)

$$+ \sum_b \sum_{\theta} F_{b\theta} (b - b_0) (\theta - \theta_0) + \sum_b \sum_{\phi} (b - b_0) [V_1 \cos \phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi] + \sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} + \sum_{i>j} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^9} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right]$$

(7) (8) (12) (13)

## ◆ 1.3. Paramétrisation du champ de forces

**Définition des atomes** : toujours vérifier avant de lancer un calcul que tous les types d'atomes de la molécule sont bien définis dans le champ de force choisi => dans Hyperchem \*\* indique que le type d'atome n'est pas défini



### Paramétrisation des contributions aux écarts d'énergie :

```
*****
* WARNING:
* Incorrect changes to this file may cause fatal errors
* to HYPERCHEM. Please make a backup version of this file before
* attempting any changes.
*****
;
;
; MM+ force field
;
;
; forcefield(mm+)
;
; Lp:
; Lone pair
; =LP. ; numerical type 20
;
; H:
; Hydrogen
;
; vinyl alcohol hydrogens
; connected to -O-C=C?
; =HV. ; numerical type 28
;
; carboxylic acid hydrogens
; connected to -O-C=O?
; =HX. ; numerical type 24
;
; Alcohol hydrogens
; connected to -O?
; =HO. ; numerical type 21
;
; ammonium hydrogens
; connected to -N(*)[*]?
; =HB. ; numerical type 48
;
; amide hydrogens
; connected to -N-#*?
; =HV. ; numerical type 28
; connected to -N-#*?
; =HV. ; numerical type 28
; connected to -N-#*?
; =HV. ; numerical type 28
;
; amine hydrogens
; connected to -N?
; =HN. ; numerical type 23
```

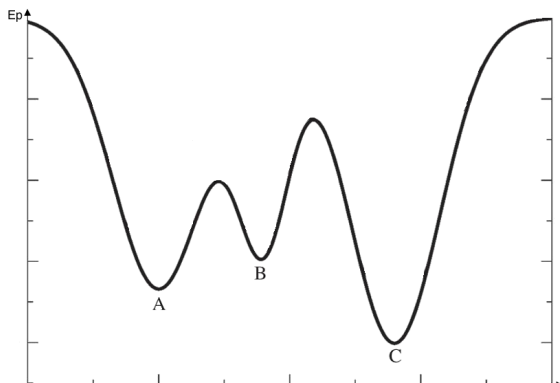
T1	T2	T3	T4	MULT	HALF_VN	GAMMA	N
**	C	C2	**	2	0	180	3
**	C	CA	**	4	5.3	180	2
**	C	CB	**	4	4.4	180	2
**	C	CD	**	2	5.3	180	2
**	C	CH	**	4	0	0	2
**	C	CJ	**	2	3.1	180	2
**	C	CM	**	4	3.1	180	2
**	C	CT	**	6	0	0	2
**	C	N	**	4	10	180	2
**	C	NA	**	4	5.8	180	2
**	C	NC	**	4	5.4	180	2
**	C	OH	**	2	8	180	2
**	C	O	**	2	1.8	180	2
**	C*	C2	**	2	0	0	2
**	C*	CB	**	2	0	0	2
**	C*	CG	**	2	0	0	2
**	C*	CT	**	2	0	0	2
**	C*	CW	**	2	0	0	2
**	C2	CA	**	4	5.3	180	2
**	C2	CC	**	4	4.4	180	2
**	C2	CH	**	2	5.3	180	2
**	C2	N	**	4	10	180	2
**	C2	NA	**	4	5.8	180	2
**	C2	N2	**	4	5.4	180	2
**	C2	N3	**	2	8	180	2
**	C2	NT	**	2	1.8	180	2
**	C2	OH	**	2	8	180	2
**	C2	OS	**	2	0	0	2
**	C2	S	**	2	0	0	2
**	C2	SH	**	2	0	0	2
**	CA	CA	**	4	5.3	180	2
**	CA	CB	**	4	4.4	180	2
**	CA	CD	**	2	5.3	180	2
**	CA	CJ	**	2	3.1	180	2
**	CA	CM	**	4	3.1	180	2
**	CA	CN	**	4	10	180	2
**	CA	CT	**	6	0	0	2
**	CA	N2	**	4	5.4	180	2
**	CA	NA	**	4	5.8	180	2
**	CA	NC	**	4	5.4	180	2
**	CA	OS	**	2	0	0	2
0000820	CB	CB	**	2	0	0	2
**	CB	CD	**	2	0	0	2
**	CB	CN	**	2	0	0	2
**	CB	N*	**	2	0	0	2
**	CB	NB	**	2	0	0	2

B1	B2	KR	REQ	REFERENCE	A1	A2	A3	KTHETA	THETAEQ	REFERENCE
OW	HW	553.0000	0.9572	(from parm89a.dat)	HW	OW	HW	100.0000	104.5200	
C*	HC	340.0000	1.0000	(from parm89a.dat)	HC	C*	CW	35.0000	126.8000	
C	C2	317.0000	1.5220	"GLY, ASP, GLU"	HC	C*	CB	35.0000	126.8000	
C	C3	317.0000	1.5220	END	H2	NT	CT	35.0000	109.5	J Comp Chem, 1995, 16, 56-79
C	CA	469.0000	1.4000	TYR	HC	CT	NT	35.0000	109.5	J Comp Chem, 1995, 16, 56-79
C	CB	447.0000	1.4190	GUA	C2	C	N	70.0000	116.6000	GLY GELIN
C	CD	469.0000	1.4000	TYR	C2	C	O	80.0000	120.4000	ASN(OL) GELIN
C	CH	317.0000	1.5220	AA	C2	C	O2	70.0000	117.0000	"GLU(OL) SCH JPC 79,2379"
C	CJ	410.0000	1.4440	URA	C3	C	N	70.0000	116.6000	ACET(OL) BENEDETTI
C	CM	410.0000	1.4440	THY	C3	C	O	80.0000	120.4000	ACET(OL)
C	CT	317.0000	1.5220		C3	C	O2	70.0000	117.0000	"GLU(OL) SCH JPC 79,2379"
C	N	490.0000	1.3350	AA	CA	C	CA	85.0000	120.0000	TYR(OL) GELIN
C	N*	424.0000	1.3830	"CYT, URA"	CA	C	OH	70.0000	120.0000	TYR(OL) GELIN
C	NA	418.0000	1.3800	URAGUA	CB	C	NA	70.0000	111.3000	GUA
C	NC	457.0000	1.3500	URAGUA	CB	C	O	80.0000	128.0000	GUA
C	O	570.0000	1.2290	CYT	CD	C	CD	85.0000	120.0000	TYR(OL) GELIN
C	O2	656.0000	1.2500	"URAGUA, CYT, AA"	CD	C	OH	70.0000	120.0000	TYR(OL) GELIN
C	OH	450.0000	1.3640	TYR	CH	C	N	70.0000	116.6000	AA(OL)
C	O	317.0000	1.4050	TDR(OL)	CH	C	O	80.0000	120.4000	AA(OL)
					CH	C	O2	65.0000	117.0000	"AA(OL) SCH JPC 79,2379"
					OH			70.0000	115.0000	"ACID(OL) SCH JPC 79,2379"
					NA			70.0000	114.1000	URA
					O			80.0000	125.3000	THY
					O			80.0000	114.1000	THY
					O			80.0000	125.3000	THY
					N			70.0000	116.6000	
					O			80.0000	120.4000	
					O2			70.0000	117.0000	"GLU(OL) SCH JPC 79,2379"
					O			80.0000	120.0000	
					NA			70.0000	114.1000	
					NC			70.0000	1.0000	0.0200
					H			1.0000	0.0200	
					O			80.0000	1.0000	0.0200
					H5			1.0000	0.0200	
					O			80.0000	1.0000	0.0200
					H2			1.0000	0.0200	
					O			80.0000	1.0000	0.0200
					H3			1.0000	0.0200	
					OW			100.0000	0.0000	0.0000
					HW			100.0000	0.0000	0.0000
					O			80.0000	1.5400	0.0100
					OH			80.0000	1.6500	0.1500
					O2			140.0000	0.5000	0.1500
					OS			100.0000	1.6000	0.2000
					O2			45.0000	1.6000	0.2000
					OS			45.0000	1.6000	0.2000
					OW			70.0000	1.7600	0.1520
					OW			70.0000	1.7600	0.1520
					CT			70.0000	1.8000	0.0600
					CH			70.0000	1.8500	0.0900
					C2			85.0000	1.9250	0.1200
					CT			70.0000	2.0000	0.1500
					CW			85.0000	1.8500	0.1200
					C			70.0000	1.8500	0.1200
					C*			63.0000	1.8500	0.1200
					CA			63.0000	1.8500	0.1200
					CH			63.0000	1.8500	0.1200
					N			80.0000	1.8500	0.1200
					CB			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CA			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CB			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CH			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CM			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CK			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CO			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CD			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CE			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CF			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CG			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CP			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CJ			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CI			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CV			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CW			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CR			1.8500	0.1200	Equivalent to C
					CO			1.6000	0.1000	
					CG			1.7000	0.1000	

## ◆ Modélisation de l'itinéraire conformationnel du butane en single point

## 2. Minimisation de l'énergie d'une molécule

- Objectif : atteindre le minimum (local ou global) le plus proche d'une structure de départ



- Outil : qu'est ce qui caractérise un minimum ?

### 2.1. Minimisation d'une fonction continue

#### 2.1.1. Méthode de la plus grande pente

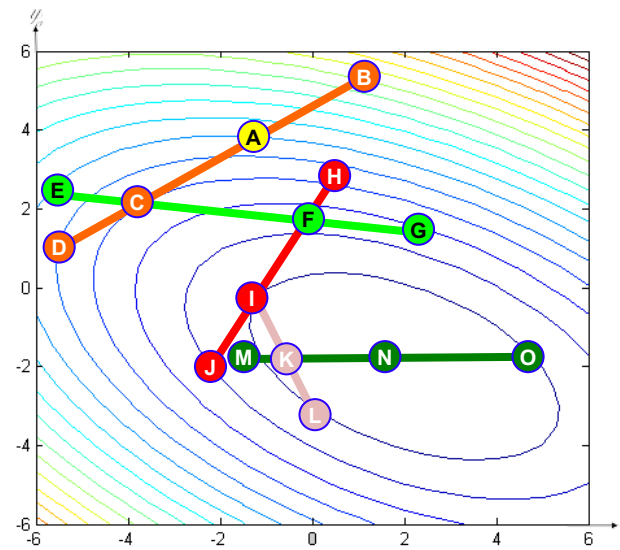
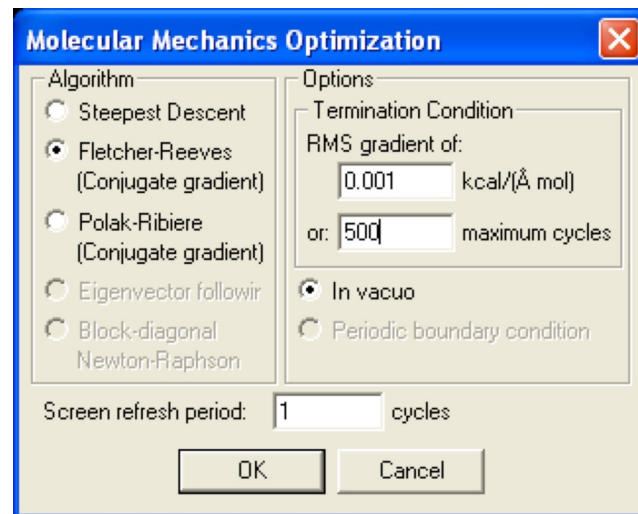
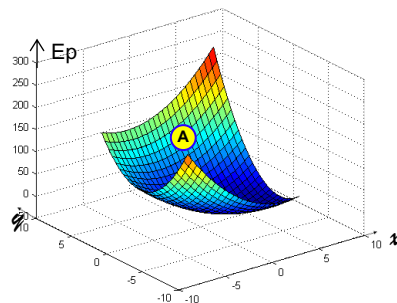
- Départ : atome X en A de coordonnées  $(x_A, y_A) \Rightarrow E_{p_A}$
- Tirage aléatoire de 3 nouvelles positions pour l'atome X
  - B de coordonnées  $(x_B, y_B) \Rightarrow E_{p_B}$
  - C de coordonnées  $(x_C, y_C) \Rightarrow E_{p_C}$
  - D de coordonnées  $(x_D, y_D) \Rightarrow E_{p_D}$
- $E_{p_B} > E_{p_A} \Rightarrow$  tirage rejeté
- $E_{p_C} < E_{p_A}$  et  $E_{p_D} < E_{p_A} \Rightarrow$  calcul de :

$$\frac{E_{p_C} - E_{p_A}}{x_C - x_A} \approx \frac{\partial E_{p_{A \rightarrow C}}}{\partial x} \quad \text{et} \quad \frac{E_{p_C} - E_{p_A}}{y_C - y_A} \approx \frac{\partial E_{p_{A \rightarrow C}}}{\partial y}$$

$$\frac{E_{p_D} - E_{p_A}}{x_D - x_A} \approx \frac{\partial E_{p_{A \rightarrow D}}}{\partial x} \quad \text{et} \quad \frac{E_{p_D} - E_{p_A}}{y_D - y_A} \approx \frac{\partial E_{p_{A \rightarrow D}}}{\partial y}$$

- Comme :

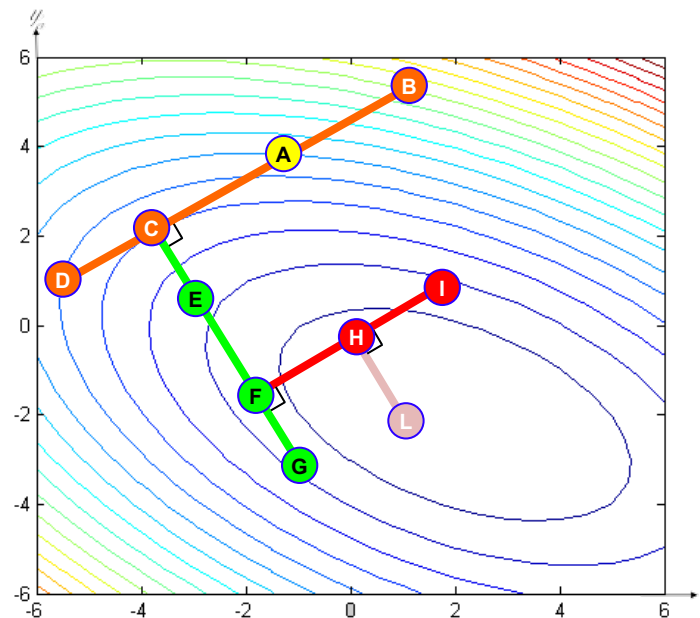
$$\frac{E_{p_C} - E_{p_A}}{x_C - x_A} > \frac{E_{p_D} - E_{p_A}}{x_D - x_A} \quad \frac{E_{p_C} - E_{p_A}}{y_C - y_A} > \frac{E_{p_D} - E_{p_A}}{y_D - y_A} \quad \Rightarrow$$





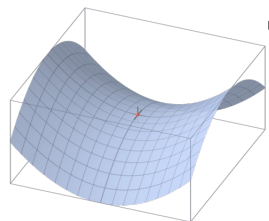
## ◆ 2.1. Minimisation d'une fonction continue

- 2.1.1. Méthode de la plus grande pente
  - Converge bien loin d'un minimum
  - Converge mal dans un potentiel "plat"
- 2.1.2. Méthode des gradients conjugués
  - La ligne de plus grande pente suit une trajectoire orthogonale aux lignes d'isocontour
  - => intégré aux algorithmes "Gradients Conjugués" (Fletcher-Reeves, Polak-Ribiere) pour calculer le déplacement des atomes à partir de l'itération précédente
  - Converge en deux itérations dans un potentiel harmonique

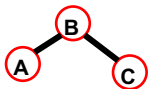


## ▪ 2.1.3. Méthode de Newton-Raphson

- Utilisation de la courbure de l'hypersurface
- => calcul des dérivées secondes de la fonction
- => calcul de la matrice Hessienne H



Molécule plane de trois atomes se déplaçant dans un plan (x,y)

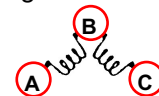


$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A^2}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial y_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial x_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial y_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial x_C}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_A \partial y_C}$
$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial x_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A^2}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial x_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial y_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial x_C}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_A \partial y_C}$
$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B \partial x_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B \partial y_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B^2}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B \partial y_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B \partial x_C}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_B \partial y_C}$
$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B \partial x_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B \partial y_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B \partial x_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B^2}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B \partial x_C}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_B \partial y_C}$
$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C \partial x_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C \partial y_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C \partial x_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C \partial y_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C^2}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial x_C \partial y_C}$
$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C \partial x_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C \partial y_A}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C \partial x_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C \partial y_B}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C \partial x_C}$	$\frac{\partial^2 E}{\partial y_C^2}$

  Termes croisés = constante de force



  Couplage des mouvements



  Termes correspondants à un atome  
Seuls termes calculés dans **algorithme Newton Raphson**  
=> **"Block diagonal"**

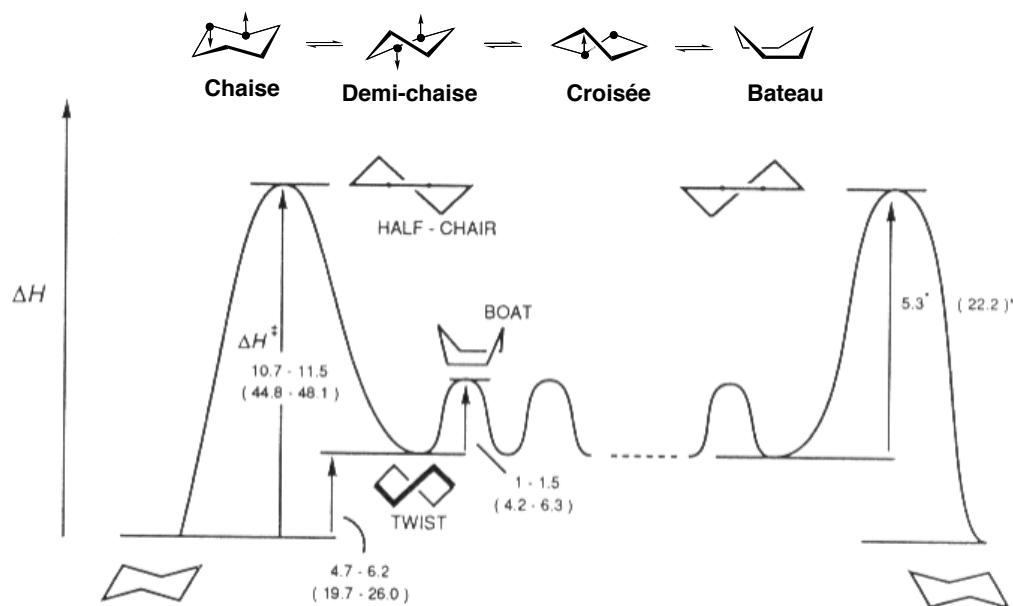
Si structure optimisée  $\Leftrightarrow \frac{\partial Ep}{\partial x} = \frac{\partial Ep}{\partial y} = \frac{\partial Ep}{\partial z} = 0$

Les vecteurs propres de H correspondent aux modes normaux de vibration

Les valeurs propres de H aux « constantes de force » :

- toutes > 0 si minimum
- une < 0 si état de transition

- ◆ Modélisation de l'itinéraire conformationnel du butane :
  - en minimisant l'énergie après chaque changement d'angle
  - minimisation sous contrainte
- ◆ Modélisation des conformation privilégiées du glycol
- ◆ Conformations du cyclohexane et de cyclohexanes substitués



**Figure 11.17.** Energy profile [ $\Delta H^\ddagger$  kcal mol<sup>-1</sup> (kJ mol<sup>-1</sup>)] for cyclohexane ring reversal. The asterisk (\*) indicates that  $\Delta S^\ddagger = 0$  is assumed.

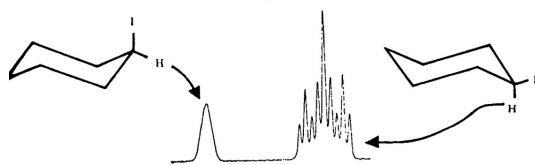


Figure 3.6. Spectre RMN de l'iodure de cyclohexyle à -80 °C.  
Seuls les signaux de champ faible sont présentés (spectre à 100 MHz).  
[Reproduit de *J. Am. Chem. Soc.* 91, 344 (1969), avec l'autorisation de l'American Chemical Society.]

**Tableau 3.6.** Énergies de conformation de Gibbs ( $-\Delta G^\circ$ ) de quelques substituants

Substituant	$-\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	Note
-F	1,0 - 1,2	a
-Cl	2,2	a
-Br	2,0	a
-I	2,0	a
-CH <sub>3</sub>	7,5	b
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7,5	b
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8,8	b
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	>19	c
-CH=CH <sub>2</sub>	7,1	d
-C≡CH	2	e
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12	d
-CN	0,63-1,0	a
-O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub> (OAc)	3,0	a
-CO <sub>2</sub> H	5,65	c
-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4,6-5,0	c
-OH (solvants aprotiques)	2,2	c
-OH (solvants protiques)	3,6	c
-OCH <sub>3</sub>	2,5	c
-NO <sub>2</sub>	4,9	a
-HgBr	0	a

- F. R. Jensen et C. H. Bushweller, *Adv. Alicyclic. Chem.* 3, 140 (1971).
- N. L. Allinger et L. A. Freiberg, *J. Org. Chem.* 31, 804 (1966).
- J. A. Hirsch, *Top Stereochem.* 1, 199 (1967).
- E. L. Eliel et M. Manoharan, *J. Org. Chem.* 46, 1959 (1981).
- H. J. Schneider et V. Hoppen, *J. Org. Chem.* 43, 3866 (1978).

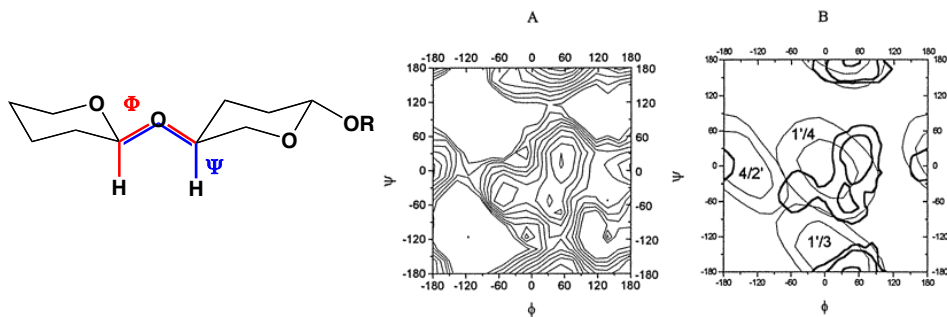
**Relations composition-équilibre-énergie de Gibbs <sup>a</sup>**

Isomère le plus stable (%)	Constante d'équilibre (K <sup>o</sup> )	Énergie libre de Gibbs $\Delta G^\circ_{25}$ (kJ/mol)
50	1	0,0
55	1,22	-4,98
60	1,50	-1,00
65	1,86	-1,53
70	2,33	-2,10
75	3,00	-2,72
80	4,00	-3,44
85	5,67	-4,30
90	9,00	-5,45
95	19,00	-7,300
98	49,00	-9,652
99	99,00	-11,39
99,9	999,00	-17,13

Extrait de F. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, New York, 1962.

## 3. Recherche conformationnelle :

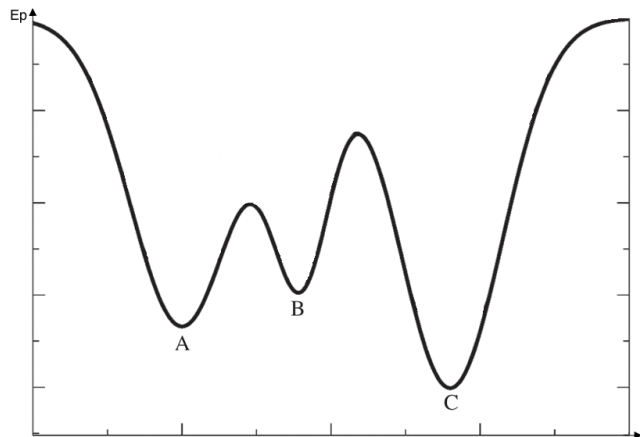
### 3.1. Recherche systématique



### 3.2. Méthodes statistiques

#### 3.2.1. Monte Carlo – Metropolis

o a. Principe



o b. Module de recherche conformationnelle (Hyperchem)

Confo n  
 $E^n$

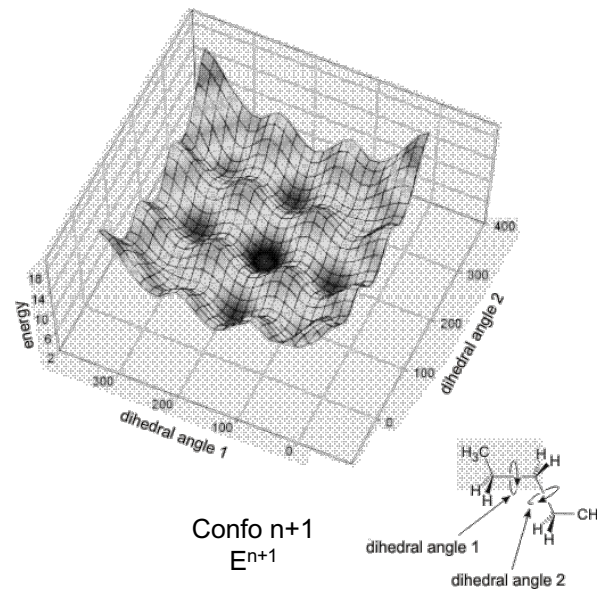
$E^{n+1} < E^n$   
 $\Rightarrow$  Confo n+1 gardé

$E^{n+1} > E^n$   
 $\Rightarrow$  Tirage aléatoire d'un nombre  $R \in [0, 1]$

Si  $R >$  rapport des populations des conformère n+1 et n à la température T  
 $\Rightarrow$

Si  $R <$  rapport des populations des conformère n+1 et n à la température T  
 $\Rightarrow$

$$\frac{P_{n+1}^T}{P_n^T} = e^{-\frac{E^{n+1} - E^n}{kT}}$$

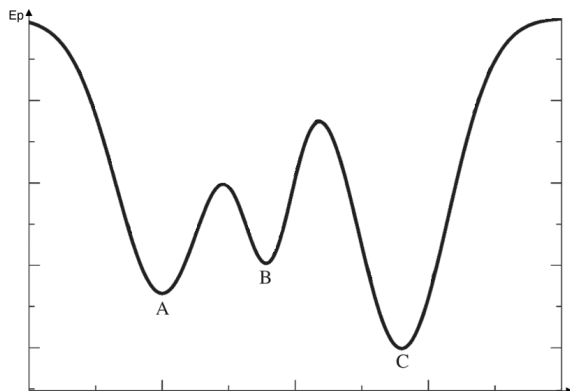


Confo n+1  
 $E^{n+1}$

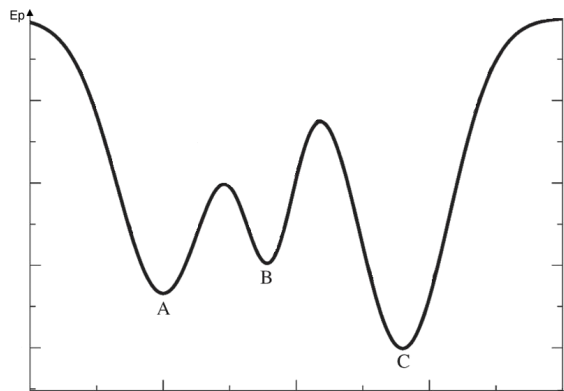
## ◆ 3.2. Méthodes statistiques

### ▪ 3.2.2. Dynamique moléculaire

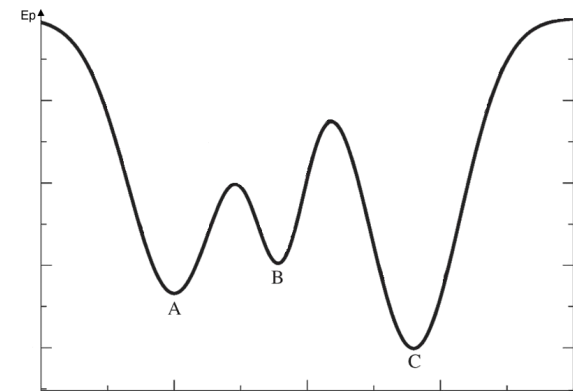
i. Principe :



ii. Dynamique à  $E_{tot}$  constante



iii. Dynamique à  $E_c$  constante

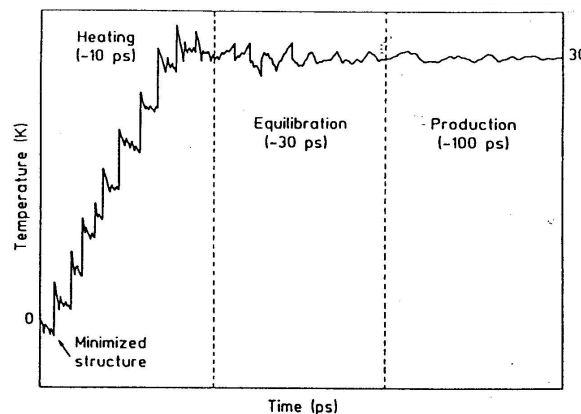


### Molecular Dynamics Options

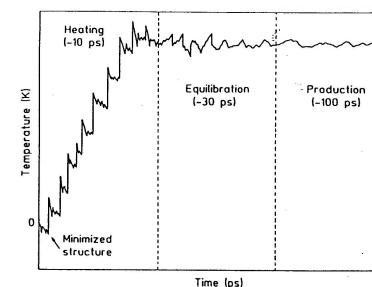
<b>Times</b>		<b>Temperature</b>	
Heat time: 1 ps	Run time: 3 ps	Starting temperature: 0 K	Simulation temperature: 1000 K
Cool time: 0 ps	Step size: 0.001 ps	Final temperature: 0 K	Temperature step: 10 K

<b>Options</b>		<b>Data collection period:</b>	
<input checked="" type="radio"/> In vacuo	<input type="radio"/> Periodic boundary conditions	1 time steps	
<input type="checkbox"/> Constant temperature		<b>Screen refresh period:</b>	
Bath relaxation time: 0.1 ps	Random seed: 0	1 data steps	
Friction coefficient: 0 ps <sup>-1</sup>	<input type="checkbox"/> Playback		
<input type="checkbox"/> Restart			

iv. Etapes d'une Dynamique Moléculaire

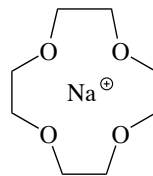


v. Recuit simulé



## ◆ Modélisation du complexe $\text{Na}^+@12\text{C}_4$

- Construction du 12C4
- Minimisation dans AMBER
- Exploration de l'espace conformationnel :
  - Dynamique moléculaire à température constante
    - Avant d'ouvrir le panneau Compute/Molecular Dynamics :  
définir deux coordonnées internes dont le suivi pourrait présenter de l'intérêt lors de la dynamique
  - Minimisation de sélection des conformères générés :
    - Snapshot, définir une borne pour rejouer la dynamique, minimiser le conformère final
- Construction du complexe  $\text{Na}^+@12\text{C}_4$ 
  - Calcul charges partielles sur atomes du 12C4 :  
comparaison PM3 et AM1 (single point)
  - Ajout Na ->  $\text{Na}^+$  (Build/Set Charge)  
-> reconnu dans AMBER (Display/Label/Type) ?  
-> Définir  $\text{Na}^+$  (Build/Set Atom Type) : IP



```

AMBERTYP.TXT
CL      35.4500
C0      40.0000  C0 is calcium
F       19.0000
H        1.0080
HC       1.0080
H0       1.0080
HS       1.0080
HW       1.0080
H2       1.0080
H3       1.0080
H4       1.0080
I       126.9000
IM      35.4500  assumed to be Cl-
IP      22.9900  assumed to be Na+
M1      999.0000  undefined
M2      999.0000  undefined
MG      24.3050  magnesium
N       14.0100
NA       14.0100
    
```

- Minimiser
- Réaliser une dynamique moléculaire à Energie Totale constante et à 300 K